

**Dossier zur Nutzenbewertung
gemäß § 35a SGB V**

Pembrolizumab (KEYTRUDA[®])

MSD SHARP & DOHME GMBH

Modul 4A

*Fortgeschrittenes (nicht resezierbares oder
metastasierendes) Melanom:
mit Ipilimumab vorbehandelte Patienten*

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Inhaltsverzeichnis	1
Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	9
Abkürzungsverzeichnis	11
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	13
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	14
4.2 Methodik.....	30
4.2.1 Fragestellung.....	30
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....	30
4.2.3 Informationsbeschaffung.....	32
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	32
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche.....	32
4.2.3.3 Suche in Studienregistern.....	33
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien.....	34
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	35
4.2.5 Informationssynthese und -analyse.....	36
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....	36
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	37
4.2.5.2.1 Patientencharakteristika.....	38
4.2.5.2.2 Patientenrelevanz der Endpunkte.....	38
4.2.5.2.3 Verwendete statistische Methodik.....	40
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	46
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	47
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	48
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche.....	50
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....	53
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	53
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	53
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	53
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	59
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern.....	61
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	62
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	63
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen.....	63
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	73
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	73
4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> - RCT.....	74
4.3.1.3.1.1 Gesamtüberleben – RCT.....	74
4.3.1.3.1.2 Krankheitssymptomatik - RCT.....	86

4.3.1.3.1.3	Lebensqualität – RCT	96
4.3.1.3.1.4	Unerwünschte Ereignisse – RCT	105
4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT	112
4.3.1.3.2.1	Gesamtüberleben – RCT	114
4.3.1.3.2.2	Krankheitssymptomatik - RCT	115
4.3.1.3.2.3	Lebensqualität – RCT	126
4.3.1.3.2.4	Unerwünschte Ereignisse – RCT	134
4.3.1.3.3	Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien	142
4.3.2	Weitere Unterlagen	149
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	149
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	149
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche	150
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	150
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	150
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	153
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien	153
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	153
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien	153
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	154
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	154
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	155
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen	156
4.3.2.3.1	Fragestellung – Weitere Untersuchungen	156
4.3.2.3.2	Methodik – Weitere Untersuchungen	156
4.3.2.3.2.1	Kriterien für den Einschluss von Studien	156
4.3.2.3.2.2	Informationsbeschaffung	157
4.3.2.3.2.3	Verwendete statistische Methodik	157
4.3.2.3.3	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	158
4.3.2.3.3.1	Studien des pharmazeutischen Unternehmers	159
4.3.2.3.3.2	Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche	164
4.3.2.3.3.3	Studien aus der Suche in Studienregistern	165
4.3.2.3.3.4	Resultierender Studienpool	166
4.3.2.3.4	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	167
4.3.2.3.4.1	Studiendesign und Studienpopulationen	167
4.3.2.3.4.2	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	171
4.3.2.3.5	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	172
4.3.2.3.5.1	Gesamtüberleben – weitere Untersuchungen	172
4.3.2.3.5.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	174
4.3.2.4	Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen	175
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens	176
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	176
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß	177

4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	183
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	184
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	184
4.5.2	Begründung für die Vorlage nichtrandomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	184
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	184
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	184
4.5.4.1	Fragestellung.....	185
4.5.4.2	Methodik.....	186
4.5.4.2.1	Kriterien für den Einschluss von Studien.....	186
4.5.4.2.2	Informationsbeschaffung.....	187
4.5.4.2.3	Verwendete statistische Methodik	188
4.5.4.3	Ergebnisse der STE-Analyse	188
4.5.4.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung	188
4.5.4.3.2	Charakteristika der in der STE-Analyse berücksichtigten Studien.....	191
4.5.4.3.2.1	Studiendesign und Studienpopulationen	191
4.5.4.3.2.2	Verzerrungspotential auf Studien- und Enpunktebene.....	202
4.5.4.3.3	Ergebnisse aus der STE-Analyse	205
4.5.4.4	Zusammenfassung der Ergebnisse aus der STE-Analyse.....	207
4.6	Liste der eingeschlossenen Studien.....	209
4.7	Referenzliste.....	212
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche		217
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern.....		235
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....		238
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern).....		245
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT		250
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten		320

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Übersicht der Kriterien für den Studieneinschluss	31
Tabelle 4-2: Übersicht zu den präsentierten Analysen für die Studie KEYNOTE 002	48
Tabelle 4-3: Übersicht Subgruppenanalysen.....	50
Tabelle 4-4: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	54
Tabelle 4-5: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	59
Tabelle 4-6: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	62
Tabelle 4-7: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	63
Tabelle 4-8: Charakterisierung der eingeschlossene Studie KEYNOTE 002 – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	64
Tabelle 4-9: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	66
Tabelle 4-10: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	68
Tabelle 4-11: Art der Chemotherapie in der Vorgeschichte (Studienzentren in Deutschland) – KEYNOTE 002 Studie	71
Tabelle 4-12: Folgetherapien nach Beendigung der Studientherapie – KEYNOTE 002 Studie.....	72
Tabelle 4-13: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	73
Tabelle 4-14: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	73
Tabelle 4-15: Operationalisierung des Endpunkts Gesamtüberleben	75
Tabelle 4-16: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesamtüberleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	75
Tabelle 4-17: Ergebnisse für das Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	77
Tabelle 4-18: Vergleich der Patienten mit Therapiewechsel und der Patienten, die den Therapiearm nicht wechselten - KEYNOTE 002 Studie	80
Tabelle 4-19: Operationalisierung des Endpunkts Krankheitssymptomatik.....	86
Tabelle 4-20: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Krankheitssymptomatik (basierend auf dem EORTC QLQ-C30) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	87
Tabelle 4-21: Ergebnisse für die Krankheitssymptomatik (basierend auf dem EORTC-QLQ-C30) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MNAR, Pattern-Mixture-Modell).....	88

Tabelle 4-22: Ergebnisse für die Krankheitssymptomatik (basierend auf dem EORTC QLQ-C30) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MNAR, control-based Imputation).....	88
Tabelle 4-23: Ergebnisse für die Krankheitssymptomatik (basierend auf dem EORTC QLQ-C30) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MAR).....	89
Tabelle 4-24: Ergebnisse für die Verschlechterung der Krankheitssymptomatik (basierend auf dem EORTC QLQ-C30) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MNAR, Pattern-Mixture-Modell)	90
Tabelle 4-25: Ergebnisse für die Verschlechterung der Krankheitssymptomatik (basierend auf dem EORTC QLQ-C30) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MNAR, control-based Imputation)	91
Tabelle 4-26: Ergebnisse für die Verschlechterung der Krankheitssymptomatik (basierend auf dem EORTC QLQ-C30) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MAR).....	92
Tabelle 4-27: Gründe für das Fehlen von Werten im EORTC QLQ-C30 zu Woche 12.....	93
Tabelle 4-28: Charakterisierung der Patienten mit vollständiger bzw. unvollständiger Erhebung patientenberichteter Endpunkte zu Woche 12	94
Tabelle 4-29: Operationalisierung des Endpunkts Lebensqualität.....	96
Tabelle 4-30: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Lebensqualität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	97
Tabelle 4-31: Ergebnisse für die Lebensqualität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MNAR, Pattern-Mixture-Modell).....	98
Tabelle 4-32: Ergebnisse für die Lebensqualität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MNAR, control-based Imputation).....	98
Tabelle 4-33: Ergebnisse für die Lebensqualität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MAR).....	99
Tabelle 4-34: Ergebnisse für die Verschlechterung der Lebensqualität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MNAR, Pattern-Mixture-Modell)	100
Tabelle 4-35: Ergebnisse für die Verschlechterung der Lebensqualität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MNAR, control-based Imputation)	101
Tabelle 4-36: Ergebnisse für die Verschlechterung der Lebensqualität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MAR).....	101
Tabelle 4-37: Ergebnisse für die Verschlechterung der Lebensqualität – Soziale Funktion (Verwendung alternativer Trennpunkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MNAR, Pattern-Mixture-Modell).....	102
Tabelle 4-38: Gründe für das Fehlen von Werten im EQ-5D zu Woche 12.....	103
Tabelle 4-39: Operationalisierung des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse	105
Tabelle 4-40: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Endpunkte Unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	106
Tabelle 4-41: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse zum Monat drei aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	107

Tabelle 4-42: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse zum Zeitpunkt der Interimsanalyse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	108
Tabelle 4-43: Übersicht Subgruppenanalysen.....	113
Tabelle 4-44: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für das Gesamtüberleben (mittels zweistufigen Verfahren nach Therapiewechsel adjustiert) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	114
Tabelle 4-45: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Krankheitssymptomatik (basierend auf dem EORTC QLQ-C30) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MNAR, Pattern-Mixture-Modell).....	116
Tabelle 4-46: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Verschlechterung der Krankheitssymptomatik (basierend auf dem EORTC QLQ-C30) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MNAR, Pattern-Mixture-Modell)	120
Tabelle 4-47: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Lebensqualität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MNAR, Pattern-Mixture-Modell)	127
Tabelle 4-48: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Verschlechterung der Lebensqualität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MNAR, Pattern-Mixture-Modell).....	130
Tabelle 4-49: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Unerwünschte Ereignisse gesamt (Monat drei) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	134
Tabelle 4-50: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Unerwünschte Ereignisse gesamt (Interimsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	135
Tabelle 4-51: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (Monat 3) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	136
Tabelle 4-52: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (Interimsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	137
Tabelle 4-53: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (Monat 3) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	138
Tabelle 4-54: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (Interimsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	139
Tabelle 4-55: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch geführt haben (Monat 3) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..	140
Tabelle 4-56: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch geführt haben (Interimsanalyse II) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	141
Tabelle 4-57: Übersicht der Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten: Pembrolizumab 2 mg/kg vs. patientenindividuell bestimmter Chemotherapie – KEYNOTE 002 Studie.....	144
Tabelle 4-58: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	150
Tabelle 4-59: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	151
Tabelle 4-60: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	151

Tabelle 4-61: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	152
Tabelle 4-62: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	152
Tabelle 4-63: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	154
Tabelle 4-64: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	154
Tabelle 4-65: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	155
Tabelle 4-66: Übersicht der Kriterien für den Studieneinschluss – Weitere Untersuchungen.....	157
Tabelle 4-67: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – Weitere Untersuchungen.....	159
Tabelle 4-68: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – Weitere Untersuchungen	164
Tabelle 4-69: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – Weitere Untersuchungen	166
Tabelle 4-70: Studienpool – Weitere Untersuchungen	166
Tabelle 4-71: Charakterisierung der eingeschlossene Studien – Weitere Untersuchungen...	168
Tabelle 4-72: Charakterisierung der Interventionen – Weitere Untersuchungen.....	169
Tabelle 4-73: Charakterisierung der Studienpopulationen – Weitere Untersuchungen.....	170
Tabelle 4-74: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – Weitere Untersuchungen.....	171
Tabelle 4-75: Operationalisierung des Endpunkts Gesamtüberleben – Weitere Untersuchungen.....	172
Tabelle 4-76: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Gesamtüberleben - Weitere Untersuchungen	172
Tabelle 4-77: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Pembrolizumab versus patientenindividuell bestimmte Chemotherapie.....	178
Tabelle 4-78: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	183
Tabelle 4-79: Übersicht der Kriterien für den Studieneinschluss - STE-Analyse	186
Tabelle 4-80: Studienpool – RCT für STE-Analyse	191
Tabelle 4-81: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – STE Analyse	192
Tabelle 4-82: Charakterisierung der Interventionen – STE-Analyse.....	195
Tabelle 4-83: Charakterisierung der Studienpopulationen (I) – STE-Analyse	197
Tabelle 4-84: Charakterisierung der Studienpopulationen (II) – STE-Analyse.....	199
Tabelle 4-85: Operationalisierung von Gesamtüberleben und Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung – STE Analyse.....	200
Tabelle 4-86: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene – STE-Analyse	202

Tabelle 4-87: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Gesamtüberleben – STE-Analyse	204
Tabelle 4-88: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung - STE-Analyse	204
Tabelle 4-89: Ergebnisse für die Endpunkte Gesamtüberleben und Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung aus den in die STE-Analyse eingeschlossenen Studien	205
Tabelle 4-90: Ergebnisse der Meta-Regression mit zufälligen Effekten	205
Tabelle 4-91 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie KEYNOTE 002	250
Tabelle 4-92 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie KEYNOTE 001 (Kohorte B2)	266
Tabelle 4-93 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Patel 2011	276
Tabelle 4-94 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Middleton 2000	282
Tabelle 4-95 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Hersh 2012.....	288
Tabelle 4-96 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Chapman 2011	293
Tabelle 4-97 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Robert 2015	301
Tabelle 4-98 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Petrella 2013	307
Tabelle 4-99 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Hamid 2014	314
Tabelle 4-100 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie KEYNOTE 002	321
Tabelle 4-101 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie KEYNOTE 001 (Kohorte B2).....	329
Tabelle 4-102 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Patel 2011	333
Tabelle 4-103 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Middleton 2000	338
Tabelle 4-104 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Hersh 2012	343
Tabelle 4-105 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Chapman 2011	348
Tabelle 4-106 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Robert 2015	354
Tabelle 4-107 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Petrella 2013	359
Tabelle 4-108 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Hamid 2014	364

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Einfluss eines Therapiewechsels aus dem Kontrollarm in den Interventionsarm (Schematische Darstellung)	41
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve der Nachbeobachtungszeit des Gesamtüberlebens (Gesamtstudienpopulation) vs. der Zeit bis zum Therapiewechsel / Tod / zur letzten Visite (Studie KEYNOTE 002)	42
Abbildung 3: Relevanzbewertung anhand von Hedges´g nach IQWiG Methoden (18).....	44
Abbildung 4: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	61
Abbildung 5: Einfluss eines Therapiewechsels aus dem Kontrollarm in den Interventionsarm (Schematische Darstellung)	76
Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurve für das Gesamtüberleben adjustiert nach zweistufigem Verfahren (Datenschnitt 12.05.2014) - KEYNOTE 002 Studie	78
Abbildung 7: Patientenfluss durch Therapiewechsel - KEYNOTE 002 Studie.....	79
Abbildung 8: Anpassung der modellierten Überlebenszeitkurven basierend auf dem zweistufigen Verfahren an die beobachteten Daten der wechselnden (obere Kaplan-Meier-Kurve) und nicht-wechselnden Patienten (untere Kaplan-Meier-Kurve) – KEYNOTE 002 Studie.....	81
Abbildung 9: Nach Therapiewechsel adjustierte Überlebenszeitkurve der Kontrollgruppe in der Studie KEYNOTE 002 im Vergleich zur prognostizierten Überlebenszeitkurve basierend auf Korn <i>et al.</i> 2008 – KEYNOTE 002 Studie	83
Abbildung 10: Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung - Gegenüberstellung des in der Zulassungsstudie KEYNOTE 002 beobachteten Effekts und des ermittelten Surrogate-Threshold-Effect (Haupt- und Sensitivitätsanalyse)	148
Abbildung 11: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien ohne Therapiewechsel mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	165
Abbildung 12: Beobachtete Kaplan-Meier-Kurve für die Kohorte B2 in KEYNOTE 001 vs. prognostizierte Kaplan-Meier-Kurve nach Korn <i>et al.</i> 2008.....	174
Abbildung 13: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Primäre Suche nach randomisierten kontrollierten Studien im Rahmen der STE-Analyse	189
Abbildung 14: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Aktualisierung der Suche nach randomisierten kontrollierten Studien im Rahmen der STE-Analyse	190
Abbildung 15: Gesamtüberleben vs. Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung: Regressionsgerade, 95 %-Vorhersageintervall und Surrogate Threshold (Effektschätzer Hazard Ratio)	206
Abbildung 16: Gegenüberstellung des in der Zulassungsstudie KEYNOTE 002 beobachteten Effekts für den Surrogatendpunkt Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung und des ermittelten Surrogate-Threshold-Effect (Haupt- und Sensitivitätsanalyse).....	207

Abbildung 17: Flow-Chart für die KEYNOTE 002 Studie.....	265
Abbildung 18: Flow-Chart für Kohorte B2 der KEYNOTE-001 Studie	275
Abbildung 19: Flow-Chart für die Studie Patel 2011	281
Abbildung 20: Flow-Chart für die Studie Middleton 2000.....	287
Abbildung 21: Flow-Chart der Studie Hersh 2012	292
Abbildung 22: Flow-Chart der Studie Chapman 2011.....	300
Abbildung 23: Flow-Chart der Studie Robert 2015	306
Abbildung 24: Flow-Chart der Studie Petrella 2013.....	313
Abbildung 25: Flow-Chart der Studie Hamid 2014.....	319

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AIC	Akaike Informationskriterium
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
APaT	All Patients as Treated
APS	Allred Proportion Score
AUC	Area under the curve
BIC	Bayesianische Informationskriterium
BRAF	Serine/threonine-protein kinase B-Raf (Rapidly Accelerated Fibrosarcoma – isoform B)
cLDA	Constrained Longitudinal Data Analysis
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CTCAE	Common Terminology Criteria of Adverse Events
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EG	Europäische Gemeinschaft
EMA	European Medicines Agency
EORTC QLQ-C30	European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cancer-30
EQ-5D	EuroQoL-5 Dimensions (Patientenfragebogen zur Lebensqualität)
EU-CTR	EU Clinical Trials Register
FAS	Full Analysis Set
FDA	Food and Drug Administration
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HR	Hazard Ratio
i.v.	Intravenös
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
IL-2	Interleukin-2
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention to treat
KG	Körpergewicht
KI	Konfidenzintervall
LDH	Laktatdehydrogenase

Abkürzung	Bedeutung
MAR	Missing at random
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MEK	Mitogen-activated extracellular signal-regulated kinase
MNAR	Missing not at random
MTC	Mixed Treatment Comparison
MTIC	Monomethyl-triazenoimidazol-carboxamid; auch: 5-(3-Methyltriazen-1-yl)imidazol-4-carboxamid
NCICTC	National Cancer Institute Common Toxicity Kriterien
NHS	National Health Services
p.o.	per os
PD-1	Programmed cell death 1
PD-L1	Ligand für PD-1
PegIFN-2b	Pegylated Interferon Alfa-2b
RCT	Randomized Controlled Trial
RECIST	Response Evaluation Criteria In Solid Tumors
REML	Restricted Maximum Likelihood Methode
RPSFT	Rank-preserving-structural-failure-time
RR	Relatives Risiko
s.c.	Subkutan
SD	Standardabweichung
SGB	Sozialgesetzbuch
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
UE	Unerwünschtes Ereignis
ULN	Upper limit of the normal range (obere Grenze des Normbereichs)
VAS	Visuelle Analogskala
VerfO	Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses
WHO	World Health Organization

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 unter Kodierung A des vorliegenden Dossiers untersuchte Teilanwendungsgebiet umfasst Patienten mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasierendem) Melanom, die mit Ipilimumab vorbehandelt sind und deren Krebserkrankung fortschreitet.

Ziel der vorliegenden Untersuchung ist die Ermittlung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Pembrolizumab bei Patienten mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasierendem) Melanom, die mit Ipilimumab vorbehandelt sind und deren Krebserkrankung fortschreitet. Die Bewertung erfolgt im Vergleich zu einer patientenindividuellen Therapie hinsichtlich der patientenrelevanten Endpunkte Gesamtüberleben, Krankheitssymptomatik, Lebensqualität und Unerwünschte Ereignisse. Diese Endpunkte sind gemäß §2 Abs. 3 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung patientenrelevant (*Verlängerung des Überlebens, Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verbesserung der Lebensqualität oder Verringerung von Nebenwirkungen*). Die Vergleichsintervention ist eine patientenindividuell bestimmte Therapie mit den Chemotherapeutika Dacarbazin, Temozolomid, Paclitaxel und der Kombinationstherapie Carboplatin + Paclitaxel. Die patientenindividuell bestimmte Therapie entspricht der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie für die unter Kodierung A betrachtete Patientenpopulation (siehe Abschnitt 3.1.2 im Modul 3A).

Datenquellen

Der Nachweis des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens von Pembrolizumab basiert auf den Ergebnissen zweier Studienarme der multizentrischen, randomisierten, aktivkontrollierten Phase-II-Zulassungsstudie KEYNOTE 002.

Es wurde eine STE-Analyse durchgeführt, um zu beurteilen, ob der Behandlungseffekt auf den Surrogatendpunkt Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung mit einem Effekt auf den patientenrelevanten Endpunkt Gesamtüberleben einhergeht. Die STE-Analyse basiert auf den Ergebnissen von sieben RCTs, die den Therapieeffekt einer systemischen Monotherapie zur Behandlung des nicht resezierbarem oder metastasierendem Melanoms gegenüber Chemotherapeutika mit dem aktiven Metaboliten MTIC als Monotherapie oder einer Paclitaxel-basierten Chemotherapie untersuchten.

In einer weiteren Untersuchung wurde der in Phase-Ib-Zulassungsstudie KEYNOTE 001 beobachteten Überlebenszeitkurve eine mittels Korn et al. 2008 publizierten Berechnungsalgorithmus prognostizierte Überlebenszeitkurve gegenübergestellt. Die prognostizierte Überlebenszeitkurve ist ein Richtwert, ob in zukünftigen Phase-II-Studien ein Vorteil im Endpunkt Gesamtüberleben erwarten werden kann.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Das unter Kodierung A des vorliegenden Dossiers untersuchte Teilanwendungsgebiet umfasst Patienten mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasierendem) Melanom, die mit Ipilimumab vorbehandelt sind und deren Krebserkrankung fortschreitet. Die Vergleichsintervention entspricht der zweckmäßigen Vergleichstherapie, die vom G-BA für dieses Teilanwendungsgebiet festgelegt wurde (siehe Abschnitt 3.1.2 im Modul 3A). Die Endpunkte stellen patientenrelevante Endpunkte dar. Es werden randomisierte kontrollierte Studien ohne Einschränkung der Studiendauer berücksichtigt (Tabelle 4A).

Tabelle 4A: Übersicht der Kriterien für den Studieneinschluss

Einschlusskriterien	
E1 Patientenpopulation	Patienten mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasierendem) Melanom: mit Ipilimumab vorbehandelt
E2 Prüfintervention	Pembrolizumab 2 mg/kg KG alle drei Wochen und als 30-minütige intravenöse Infusion.
E3 Vergleichsintervention	Patientenindividuell bestimmte Chemotherapie.
E4 Patientenrelevante Endpunkte	Erhebung mindestens einer der folgenden patientenrelevanten Endpunkten: <i>Gesamtüberleben, Krankheitssymptomatik, Lebensqualität, unerwünschte Ereignisse.</i>
E5 Studientyp	Randomisierte kontrollierte Studien.
E6 Publikationstyp	Vollpublikation bzw. Studienbericht verfügbar.
BRAF: Rapidly Accelerated Fibrosarcoma – isoform B (Serine/threonine-Protein Kinase B-Raf); KG: Körpergewicht; kg: Kilogramm; MEK: mitogen-activated extracellular signal-regulated kinase; mg: Milligramm.	

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

Die relevanten Studien werden mit Hilfe des CONSORT Statements überprüft und im Anhang 4-E dargestellt. Als primäre Informationsquelle werden die Studienberichte betrachtet. Es erfolgte ein Abgleich mit den öffentlich zugänglichen Dokumenten (Ergebnisberichte aus Studienregistern, Abstracts, Vollpublikationen). Bei Diskrepanzen zwischen Angaben im Studienbericht und öffentlich zugänglichen Dokumenten werden diese dargestellt. Der Patientenfluss wird gemäß CONSORT-Flow-Chart dargestellt. Die Studienpopulation wird anhand demografischer und krankheitsspezifischer Faktoren beschrieben. Verzerrungsaspekte werden endpunktübergreifend für die gesamte eingeschlossene Studie und endpunktspezifisch bewertet.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Der Nachweis des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens basiert auf den Ergebnissen zweier Studienarme der multizentrischen, randomisierten, aktivkontrollierten Phase-II-Zulassungsstudie KEYNOTE 002 (Pembrolizumab 2 mg/kg KG [N = 180] vs. patientenindividuell bestimmter Chemotherapie [N = 179]). Ziel der qualitativ und methodisch hochwertig durchgeführten, zulassungsrelevanten und ergebnissicheren Studie war es, das Gesamtüberleben, das Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung, die Krankheitssymptomatik, die gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie die Verträglichkeit von Pembrolizumab gegenüber einer patientenindividuell bestimmten Chemotherapie bei Patienten mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasierendem) Melanom, die mit Ipilimumab vorbehandelt sind und deren Krebserkrankung fortschreitet, zu untersuchen.

Die Eignung einer Chemotherapie für einen Patienten wurde vom Studienarzt in Abhängigkeit von der vor Randomisierung erhaltenen Chemotherapie individuell bestimmt: Bei Therapieversagen unter einer Chemotherapie mit dem aktiven Metaboliten MTIC (Dacarbazin, Temozolomid) war eine Paclitaxel-basierte Chemotherapie (Paclitaxel, Carboplatin + Paclitaxel) oder eine Chemotherapie mit Carboplatin alleine vorgesehen; bei Therapieversagen unter einer Paclitaxel-basierten Chemotherapie oder einer Chemotherapie mit Carboplatin alleine war eine Chemotherapie mit dem aktiven Metaboliten MTIC vorgesehen. Auf Empfehlung der FDA wurde Carboplatin als Monotherapie im Rahmen der Änderung 01 des Studienprotokolls am 22.04.2013 entfernt.

Die Ergebnisse zu den patientenrelevanten Endpunkten können Tabelle 4B entnommen werden.

Tabelle 4B: Übersicht der Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten: Pembrolizumab vs. patientenindividuell bestimmte Chemotherapie

Endpunkt	Pembrolizumab 2 mg/kg KG		Patientenindividuelle Chemotherapie ^a		Pembrolizumab 2 mg/kg KG vs. patientenindividuelle Chemotherapie ^a	
Gesamtüberleben	N ^b	Mediane Zeit in Monaten [95%-KI]	N ^b	Mediane Zeit in Monaten [95%-KI]	Hazard Ratio ^c [95%-KI]	p-Wert ^c
Gesamtüberleben (adjustiert nach Therapiewechsel)	180	11,40 [10,20; n.a.]	179	8,70 [5,40; 9,70]	0,63 [0,45; 0,89]	0,008
Krankheitssymptomatik						
EORTC QLQ-C30 Woche 12 Skala: 0-100 [wenig bis stark]	N ^d	Mittlere Änderung vs. Studienbeginn (SD) ^e	N ^d	Mittlere Änderung vs. Studienbeginn (SD) ^e	Mittelwertdifferenz ^c [95%-KI]	p-Wert ^c
Dyspnoe	176	14,41 (2,65)	167	17,55 (2,72)	-3,14 [-10,29; 4,02]	0,390
Erschöpfung	176	11,10 (2,10)	167	14,09 (2,13)	-3,00 [-8,74; 2,75]	0,307
Schlaflosigkeit	176	12,48 (2,86)	167	14,16 (2,95)	-1,68 [-9,38; 6,03]	0,669
Schmerzen	176	10,35 (2,37)	167	12,17 (2,41)	-1,82 [-8,36; 4,71]	0,584
Appetitverlust	176	9,21 (2,71)	167	13,84 (2,78)	-4,63 [-12,08; 2,82]	0,223
Diarrhö	176	15,80 (2,85)	167	16,96 (2,89)	-1,16 [-8,93; 6,61]	0,769
Übelkeit und Erbrechen	176	16,27 (2,54)	167	18,56 (2,69)	-2,30 [-9,52; 4,93]	0,533
Verstopfung	176	16,15 (2,72)	167	17,94 (2,84)	-1,80 [-9,30; 5,71]	0,639
Finanzielle Schwierigkeiten	176	12,95 (2,78)	167	15,18 (2,86)	-2,23 [-9,86; 5,40]	0,567
Zeit bis zur Verschlechterung um mind. 10 Punkte in der EORTC QLQ-C30 Subskala	N ^d	Mediane Zeit in Tagen [95%-KI]	N ^d	Mediane Zeit in Tagen [95%-KI]	Hazard Ratio ^c [95%-KI]	p-Wert ^c
Dyspnoe	176	86,00 [85,00; n.a.]	167	85,00 [85,00; 98,00]	0,87 [0,64; 1,12]	0,400
Erschöpfung	176	43,00 [23,00; 85,00]	167	30,00 [29,00; 43,00]	0,74 [0,57; 0,97]	0,026
Schlaflosigkeit	176	86,00 [85,00; 106,00]	167	85,00 [44,00; 86,00]	0,83 [0,61; 1,13]	0,230
Schmerzen	176	85,00 [81,00; n.a.]	167	62,00 [44,00; 85,00]	0,84 [0,63; 1,13]	0,256
Appetitverlust	176	n.a. [85,00; n.a.]	167	85,00 [63,00; 88,00]	0,78 [0,57; 1,07]	0,124
Diarrhö	176	92,00 [89,00; n.a.]	167	89,00 [85,0; n.a.]	0,72 [0,51; 1,02]	0,062
Übelkeit und Erbrechen	176	87,00 [85,00; n.a.]	167	85,00 [43,00; 86,00]	0,78 [0,58; 1,07]	0,122
Verstopfung	176	n.a. [85,00; n.a.]	167	85,00 [85,00; 100,00]	0,78 [0,57; 1,07]	0,126
Finanzielle Schwierigkeiten	176	n.a. [85,00; n.a.]	167	111,00 [85,00; n.a.]	0,96 [0,68; 1,35]	0,818

a: Chemotherapie mit dem aktiven Metaboliten MTIC (Dacarbazin, Temozolomid), Paclitaxel-basierte Chemotherapie (Paclitaxel, Carboplatin + Paclitaxel) oder Chemotherapie mit Carboplatin alleine. Carboplatin als Monotherapie wurde im Rahmen der Änderung 01 des Studienprotokolls am 22.04.2013 entfernt.

b: Population: Intention-to-treat

c: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Stratifizierungsfaktoren; Wald-Statistik

d: Population: Patienten mit mindestens einem post-Baseline Wert

e: Pattern-Mixture-Modell unter der "missing not at random" (MNAR) Annahme: cLDA mit Stratifizierungsfaktoren

f: Population: All-Patients-as-Treated

g: Angabe der Peto-Odds Ratio statt des Relativen Risikos bei Ereigniszahlen ≤ 1 % in mindestens einer Zelle; Unbedingter exakter Test (CSZ-Methode)

h: Die Klassifizierung eines immunvermittelten unerwünschten Ereignisses beruht auf einer Einschätzung des Prüfärztes und wurde nur für Patienten im Pembrolizumab-Arm erhoben; daher entfällt eine Darstellung der Effektschätzer

i: Häufige unerwünschte Ereignisse nach Systemorganklassen gemäß den Fachinformationen der Studienmedikamente

cLDA: constrained longitudinal data analysis; 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; KG: Körpergewicht; kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; mg: Milligramm; MTIC: Monomethyl-triazenoimidazol-carboxamid; n.a.: nicht anwendbar; SD: Standardabweichung.

(Fortsetzung)

Tabelle 4B: Übersicht der Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten: Pembrolizumab vs. patientenindividuell bestimmte Chemotherapie (Fortsetzung)

Endpunkt	Pembrolizumab 2 mg/kg KG	Patientenindividuelle Chemotherapie ^a	Pembrolizumab 2 mg/kg KG vs. patientenindividuelle Chemotherapie ^a
Gesundheitsbezogene Lebensqualität			
EORTC QLQ-C30 Woche 12 Skala: 0-100 [je höher, desto besser]	N^d	N^d	Mittlere Änderung vs. Studienbeginn (SD) ^e
Allgemeiner Gesundheitszustand/Lebensqualität	176	167	-11,25 (2,08)
Emotionale Funktion	176	167	-12,72 (2,39)
Kognitive Funktion	176	167	-16,31 (2,51)
Körperliche Funktion	176	167	-13,72 (2,14)
Rollenfunktion	176	167	-12,28 (2,36)
Soziale Funktion	176	167	-13,10 (2,35)
			Mittlere Änderung vs. Studienbeginn (SD) ^e
EuroQol-5D Woche 12	N^d	N^d	Mittlere Änderung vs. Studienbeginn (SD) ^e
Visuelle Analogskala (VAS)	166	154	-6,60 (2,17)
			Mittlere Änderung vs. Studienbeginn (SD) ^e
Zeit bis zur Verschlechterung um mind. 10 Punkte in der EORTC QLQ-C30 Subskala	N^d	N^d	Mediane Zeit in Tagen [95%-KI]
Allgemeiner Gesundheitszustand/Lebensqualität	176	167	85,00 [43,00; 85,00]
Emotionale Funktion	176	167	91,00 [85,00; 106,00]
Kognitive Funktion	176	167	85,00 [83,00; n.a.]
Körperliche Funktion	176	167	85,00 [50,00; 106,00]
Rollenfunktion	176	167	85,00 [44,00; 99,00]
Soziale Funktion	176	167	87,00 [85,00; 106,00]
			Mediane Zeit in Tagen [95%-KI]
			Hazard Ratio ^e [95%-KI]
			p-Wert ^e

a: Chemotherapie mit dem aktiven Metaboliten MTIC (Dacarbazin, Temozolomid), Paclitaxel-basierte Chemotherapie (Paclitaxel, Carboplatin + Paclitaxel) oder Chemotherapie mit Carboplatin alleine. Carboplatin als Monotherapie wurde im Rahmen der Änderung 01 des Studienprotokolls am 22.04.2013 entfernt.
b: Population: Intention-to-treat
c: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Stratifizierungsfaktoren; Wald-Statistik
d: Population: Patienten mit mindestens einem post-Baseline Wert
e: Pattern-Mixture-Modell unter der "missing not at random" (MNAR) Annahme: cLDA mit Stratifizierungsfaktoren
f: Population: All-Patients-as-Treated
g: Angabe der Peto-Odds Ratio statt des Relativen Risikos bei Ereigniszahlen $\leq 1\%$ in mindestens einer Zelle; Unbedingter exakter Test (CSZ-Methode)
h: Die Klassifizierung eines immunvermittelten unerwünschten Ereignisses beruht auf einer Einschätzung des Prüfartzes und wurde nur für Patienten im Pembrolizumab-Arm erhoben; daher entfällt eine Darstellung der Effektschätzer
i: Häufige unerwünschte Ereignisse nach Systemorganklassen gemäß den Fachinformationen der Studienmedikamente
cLDA: constrained longitudinal data analysis; 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; KG: Körpergewicht; kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; mg: Milligramm; MTIC: Monomethyl-triazenoimidazol-carboxamid; n.a.: nicht anwendbar; SD: Standardabweichung.

(Fortsetzung)

Tabelle 4B: Übersicht der Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten: Pembrolizumab vs. patientenindividuell bestimmte Chemotherapie (Fortsetzung)

Endpunkt	Pembrolizumab 2 mg/kg KG		Patientenindividuelle Chemotherapie ^a		Pembrolizumab 2 mg/kg KG vs. patientenindividuelle Chemotherapie ^a	
	N ^f	Patienten mit Ereignis n (%)	N ^f	Patienten mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko / Peto-Odds Ratio [95%-KI] ^g	p-Wert ^g
Unerwünschte Ereignisse gesamt	178	169 (94,9)	171	165 (96,5)	0,98 [0,94; 1,03]	0,533
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	178	58 (32,6)	171	47 (27,5)	1,19 [0,86; 1,64]	0,327
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)	178	51 (28,7)	171	41 (24,0)	1,19 [0,84; 1,70]	0,367
Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen	178	14 (7,9)	171	16 (9,4)	0,84 [0,42; 1,67]	0,683
Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse gesamt ^h	178	37 (20,8)	171	n.a. ^h	n.a. ^h	
Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) ^h	178	7 (3,9)	171	n.a. ^h	n.a. ^h	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems ⁱ	178	27 (15,2)	171	64 (37,4)	0,41 [0,27; 0,60]	<0,001
Herzerkrankungen ⁱ	178	9 (5,1)	171	10 (5,8)	0,86 [0,36; 2,08]	0,809
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths ⁱ	178	5 (2,8)	171	7 (4,1)	0,69 [0,22; 2,12]	0,533
Endokrine Erkrankungen ⁱ	178	12 (6,7)	171	2 (1,2)	5,76 [1,31; 25,38]	0,008
Augenerkrankungen ⁱ	178	15 (8,4)	171	13 (7,6)	1,11 [0,54; 2,26]	0,821
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts ⁱ	178	84 (47,2)	171	111 (64,9)	0,73 [0,60; 0,88]	0,001
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort ⁱ	178	101 (56,7)	171	100 (58,5)	0,97 [0,81; 1,16]	0,775
Erkrankungen des Immunsystems ⁱ	178	3 (1,7)	171	6 (3,5)	0,48 [0,12; 1,89]	0,310
Infektionen und parasitäre Erkrankungen ⁱ	178	50 (28,1)	171	44 (25,7)	1,09 [0,77; 1,54]	0,683
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen ⁱ	178	13 (7,3)	171	11 (6,4)	1,14 [0,52; 2,46]	0,809
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen ⁱ	178	51 (28,7)	171	57 (33,3)	0,86 [0,63; 1,18]	0,530
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen ⁱ	178	66 (37,1)	171	59 (34,5)	1,07 [0,81; 1,42]	0,683
Erkrankungen des Nervensystems ⁱ	178	45 (25,3)	171	72 (42,1)	0,60 [0,44; 0,82]	0,001
Psychiatrische Erkrankungen ⁱ	178	19 (10,7)	171	32 (18,7)	0,57 [0,34; 0,97]	0,034
Erkrankungen der Nieren und Harnwege ⁱ	178	11 (6,2)	171	13 (7,6)	0,81 [0,37; 1,76]	0,683
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	178	47 (26,4)	171	53 (31,0)	0,85 [0,61; 1,19]	0,530
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes ⁱ	178	68 (38,2)	171	58 (33,9)	1,13 [0,85; 1,49]	0,531
Gefäßerkrankungen ⁱ	178	12 (6,7)	171	15 (8,8)	0,77 [0,37; 1,59]	0,533

a: Chemotherapie mit dem aktiven Metaboliten MTIC (Dacarbazin, Temozolomid), Paclitaxel-basierte Chemotherapie (Paclitaxel, Carboplatin + Paclitaxel) oder Chemotherapie mit Carboplatin alleine. Carboplatin als Monotherapie wurde im Rahmen der Änderung 01 des Studienprotokolls am 22.04.2013 entfernt.

b: Population: Intention-to-treat

c: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Stratifizierungsfaktoren; Wald-Statistik

d: Population: Patienten mit mindestens einem post-Base-line Wert

e: Pattern-Mixture-Modell unter der "missing not at random" (MNAR) Annahme: cLDA mit Stratifizierungsfaktoren

f: Population: All-Patients-as-Treated

g: Angabe der Peto-Odds Ratio statt des Relativen Risikos bei Ereigniszahlen $\leq 1\%$ in mindestens einer Zelle; Unbedingter exakter Test (CSZ-Methode)

h: Die Klassifizierung eines immunvermittelten unerwünschten Ereignisses beruht auf einer Einschätzung des Prüfärztes und wurde nur für Patienten im Pembrolizumab-Arm erhoben; daher entfällt eine Darstellung der Effektschätzer

i: Häufige unerwünschte Ereignisse nach Systemorganklassen gemäß den Fachinformationen der Studienmedikamente

cLDA: constrained longitudinal data analysis; 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; KG: Körpergewicht; kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; mg: Milligramm; MTIC: Methyl-triazenoimidazol-carboxamid; n.a.: nicht anwendbar; SD: Standardabweichung.

Gesamtüberleben

Für Patienten mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasierendem) Melanom, die mit Ipilimumab vorbehandelt sind und deren Krebserkrankung fortschreitet, ist der Endpunkt Gesamtüberleben nach Adjustierung hinsichtlich des Einflusses eines Therapiewechsels unter Pembrolizumab statistisch signifikant (HR = 0,63; 95 %-KI: [0,45; 0,89]; $p = 0,008$). Patienten unter Pembrolizumab leben im Median 2,7 Monate länger (11,4 Monate vs. 8,7 Monate).

Ergänzend wird in der vorliegenden Nutzenbewertung der Surrogatendpunkt Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung dargestellt, da bei einem Studiendesign mit erlaubtem Therapiewechsel vom Kontrollarm in den Interventionsarm wegen des Fortschreitens der Krebserkrankung die Ergebnisse dieses Endpunkts im Gegensatz zum Endpunkt Gesamtüberleben unverzerrt sind. Das Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung war in der KEYNOTE 002 Studie als primärer Endpunkt definiert und ist von der Europäischen Zulassungsbehörde (EMA) als Surrogat für das Gesamtüberleben anerkannt.

Um zu beurteilen, ob der Behandlungseffekt auf diesen Surrogatendpunkt mit einem Effekt auf den patientenrelevanten Endpunkt Gesamtüberleben in Zusammenhang steht, wurde in der vorliegenden Nutzenbewertung eine STE-Analyse durchgeführt. Das Konzept des Surrogate-Threshold-Effect (STE) definiert den minimalen Behandlungseffekt des Surrogatendpunktes, der gegeben sein muss, um einen Nicht-Null-Effekt auf den betreffenden patientenrelevanten Endpunkt vorherzusagen. Ein Nicht-Null-Effekt bedeutet, dass es einen Unterschied zwischen den Studienarmen gibt. Die STE-Analyse basiert auf den Ergebnissen von sieben RCTs, die den Therapieeffekt einer systemischen Monotherapie zur Behandlung des nicht resezierbarem oder metastasierendem Melanoms gegenüber Chemotherapeutika mit dem aktiven Metaboliten MTIC als Monotherapie oder einer Paclitaxel-basierten Chemotherapie untersuchten.

Die Behandlung mit Pembrolizumab zum Zeitpunkt der geplanten Interimsanalyse führt im Vergleich zur patientenindividuell bestimmten Chemotherapie zu einer statistisch signifikanten Verlängerung des vom unabhängigen Prüfkomitee beurteilten Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung (HR = 0,57; 95 %-KI: [0,45; 0,73]; $p < 0,001$). Die Analyse mittels STE-Ansatz zeigt deutlich, dass der in der Zulassungsstudie KEYNOTE 002 beobachtete Effekt hinsichtlich des Surrogatendpunktes Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung mit einem Effekt im patientenrelevanten Endpunkt Gesamtüberleben zugunsten von Pembrolizumab 2 mg/kg KG einhergeht. Die obere 95 %-Konfidenzgrenze des Effektschätzers für das Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung liegt mit 0,73 deutlich unter dem STE von 0,81. Die Ergebnisse von sieben Sensitivitätsanalysen bestätigen die Robustheit des ermittelten STE: die obere 95 %-Konfidenzgrenze des Effektschätzers für das Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung liegt unterhalb aller in den Sensitivitätsanalysen ermittelten STE (Abbildung A).

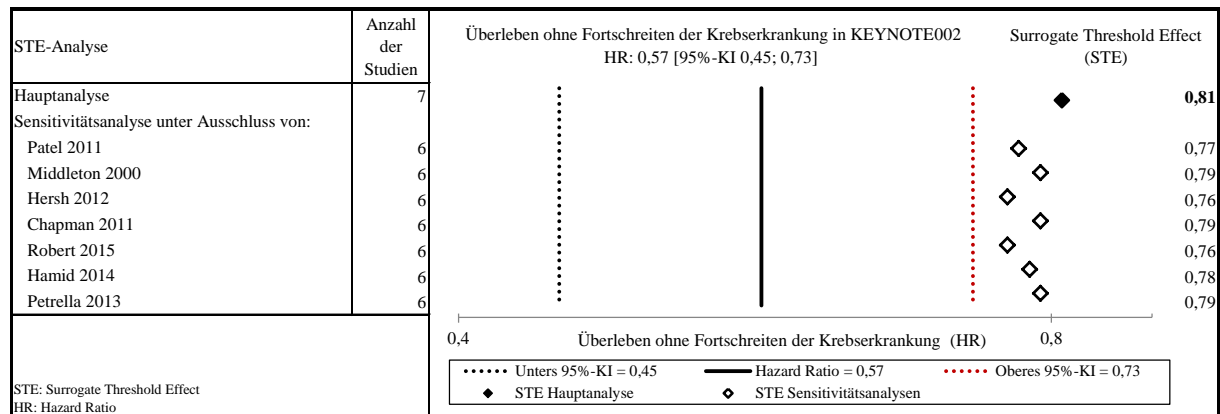


Abbildung A: Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung - Gegenüberstellung des in der Zulassungsstudie KEYNOTE 002 beobachteten Effekts und des ermittelten Surrogate-Threshold-Effect (Haupt- und Sensitivitätsanalyse)

Krankheitssymptomatik

Für die EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Dyspnoe, Erschöpfung, Schlaflosigkeit, Schmerzen, Appetitverlust, Diarrhö, Übelkeit und Erbrechen sowie Verstopfung ist zu Woche 12 eine stärker ausgeprägte Symptomatik unter der patientenindividuell bestimmten Chemotherapie im Vergleich zu Pembrolizumab zu beobachten. Für alle EORTC QLQ-C30 Symptomskalen ist die Zeit bis zum Auftreten einer Verschlechterung um mindestens 10 Punkte unter der patientenindividuell bestimmten Chemotherapie numerisch kürzer. Für die Symptomskala Erschöpfung ist der Effektschätzer statistisch signifikant zugunsten von Pembrolizumab (HR = 0,74; 95 %-KI: [0,57; 0,97]; p = 0,026). Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen bestätigen diese Ergebnisse.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Für alle EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen sowie für den vom Patienten selbst über den EORTC QLQ-C30 eingeschätzten Allgemeinen Gesundheitszustand ist zu Woche 12 eine stärker ausgeprägte Verschlechterung der Lebensqualität unter der patientenindividuell bestimmten Chemotherapie im Vergleich zu Pembrolizumab zu beobachten. Für alle EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen sowie den über den EORTC QLQ-C30 eingeschätzten Allgemeinen Gesundheitszustand ist die Zeit bis zum Auftreten einer Verschlechterung um mindestens 10 Punkte unter der patientenindividuell bestimmten Chemotherapie numerisch kürzer. Für die Funktionsskala Soziale Funktion ist der Effektschätzer statistisch signifikant zugunsten von Pembrolizumab (HR = 0,69; 95 %-KI: [0,51; 0,93]; p = 0,016).

Unerwünschte Ereignisse

Die mediane Behandlungsdauer unter Pembrolizumab ist deutlich länger als unter patientenindividuell bestimmter Chemotherapie (112,5 Tage vs. 61 Tage). Daher werden Effektschätzer nur für die Analyse zu Monat drei präsentiert.

Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich unerwünschter Ereignisse, schwerwiegender unerwünschter Ereignisse, unerwünschter Ereignisse vom CTCAE-Grad 3-5 sowie unerwünschter Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten.

Es wurden seitens der Prüfarzte keine immunvermittelten unerwünschten Ereignisse gemeldet, die lebensbedrohlich waren oder zum Tod führten (CTCAE-Grad 4-5). Die Klassifizierung eines immunvermittelten UEs beruht auf der Einschätzung des Prüfarztes und wurde nur für Patienten im Pembrolizumab-Arm erhoben; daher entfällt eine Darstellung der Effektschätzer. Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse, die während der Studie auftraten, waren durch eine Unterbrechung der Therapie mit Pembrolizumab sowie Gabe von Kortikosteroiden und/oder unterstützenden Maßnahmen beherschar.

Hinsichtlich typischer Nebenwirkungen der zweckmäßigen Vergleichstherapie zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Pembrolizumab bei Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (47,2 % vs. 64,9 %; RR = 0,73; 95 %-KI: [0,60; 0,88]; p = 0,001), Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (15,2 % vs. 37,4 %; RR = 0,41; 95 %-KI: [0,27; 0,60]; p < 0,001), Erkrankungen des Nervensystems (25,3 % vs. 42,1 %; RR = 0,60; 95 %-KI: [0,44; 0,82]; p = 0,001) und Psychiatrischen Erkrankungen (10,7 % vs. 18,7 %; RR = 0,57; 95 %-KI: [0,34; 0,97]; p = 0,034). Bei Endokrinen Erkrankungen (6,7 % vs. 1,2 %; RR = 5,76; 95 %-KI: [1,31; 25,38]; p = 0,008) wurde ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der patientenindividuell bestimmten Chemotherapie beobachtet.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen – Weitere Untersuchungen

In der vorliegenden Nutzenbewertung wurde eine weitere Untersuchung mit dem Ziel vorgenommen, der in KEYNOTE 001 unter Pembrolizumab 2 mg/kg KG beobachteten Überlebenszeitkurve bei Patienten mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasierendem) Melanom, die mit Ipilimumab vorbehandelt sind und deren Krebserkrankung fortschreitet, einen Referenzwert gegenüberzustellen. Dieser Ansatz erlaubt eine Einordnung der Effektgröße des beobachteten Gesamtüberlebens in diesem Studienarm der Phase 1b Zulassungstudie KEYNOTE 001.

Die beobachtete Überlebenszeitkurve in KEYNOTE 001 wurde mit der Kaplan-Meier-Methode geschätzt (Datenschnitt: 18. April 2014). Die prognostizierte Überlebenszeitkurve für den Studienarm mit 2 mg/kg KG wurde mit dem von Korn *et al.* 2008 publizierten Berechnungsalgorithmus basierend auf einer Meta-Analyse patientenindividueller Daten aus 42 Phase-II-Studien geschätzt. Für diese Meta-Analyse wurden sämtliche klinische Melanom-Studien, die zwischen 1975 und 2005 von den Kooperationspartnern Southwest Oncology Group, Eastern Cooperative Oncology Group, Cancer and Leukemia Group B, North Central Cancer Treatment Group und der Clinical Trials Group of the National Cancer Institute of Canada durchgeführt wurden, berücksichtigt (N = 2100 Patienten).

Basierend auf dem Vergleich der in dem Studienarm mit 2 mg/kg KG der Zulassungsstudie KEYNOTE 001 beobachteten und prognostizierten Überlebenszeitwahrscheinlichkeit zeigt

sich anschaulich der Vorteil für Pembrolizumab im Hinblick auf das Gesamtüberleben bei Patienten mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasierendem) Melanom, die mit Ipilimumab vorbehandelt sind und deren Krebserkrankung fortschreitet (HR = 0,30; 95 %-KI: [0,21; 0,40]; $p < 0,0001$).

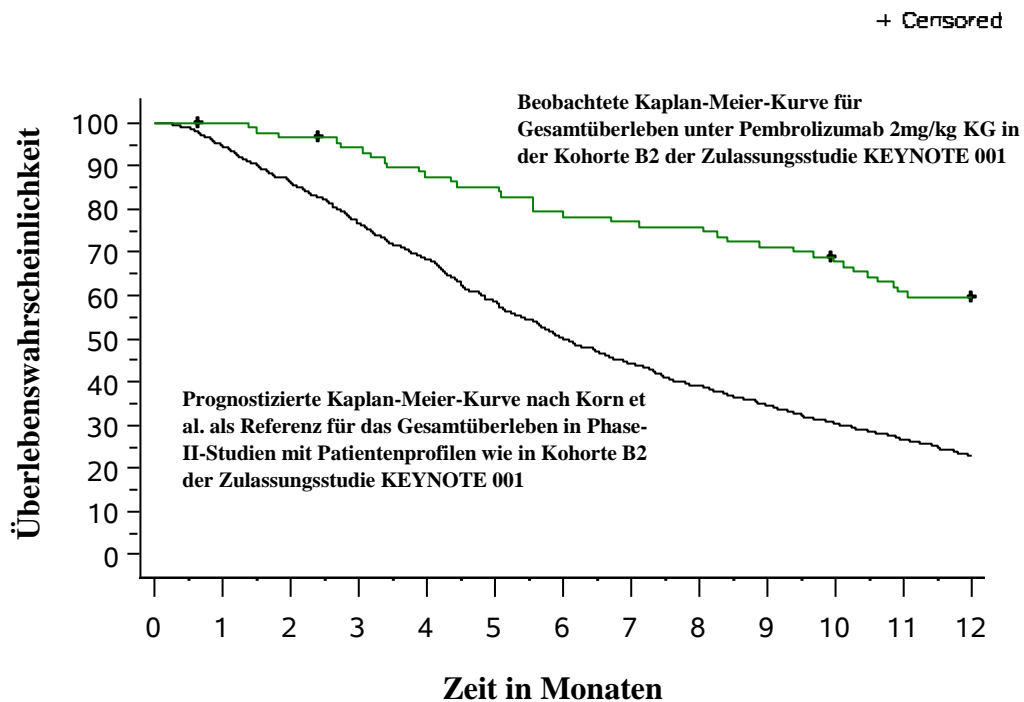
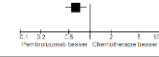
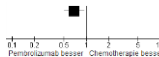
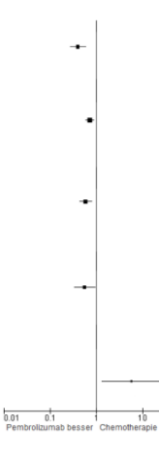


Abbildung B: Beobachtete Kaplan-Meier-Kurve für die Kohorte B2 in KEYNOTE 001 vs. prognostizierte Kaplan-Meier-Kurve nach Korn *et al.* 2008

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Tabelle C: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Pembrolizumab versus patientenindividuell bestimmte Chemotherapie

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

Endpunkt	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Zeit bis zum Ereignis (Pembrolizumab 2 mg/kg vs. Patientenindividuelle Chemotherapie ^a)	Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens (AM-NutzenV)	Quantitative Operationalisierung des Ausmaßes des Zusatznutzens	Wahr- scheinlichkeit des Zusat- nutzens
Mortalität				
Gesamtüberleben	Hazard Ratio 0,63 [0,45; 0,89] p = 0,008 Median: 11,4 vs. 8,7 Monate	erheblich		Hinweis
Morbidität				
EORTC QLQ-C30: Dyspnoe, Erschöpfung, Schlaflosigkeit, Schmerzen, Appetitverlust, Diarrhö, Übelkeit und Erbrechen, Verstopfung (Woche 12)	Numerischer Vorteil zugunsten Pembrolizumab hinsichtlich Mittelwertdifferenzen und Zeit bis zum Auftreten einer Verschlechterung in allen Subskalen.		kein Zusatznutzen	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität				
EORTC QLQ-C30: Allgemeiner Gesundheitszustand/Lebensqualität, Emotionale Funktion, Kognitive Funktion, Körperliche Funktion, Rollenfunktion, Soziale Funktion (Woche 12)	Numerischer Vorteil zugunsten Pembrolizumab hinsichtlich Mittelwertdifferenzen und Zeit bis zum Auftreten einer Verschlechterung in allen Subskalen. Zeit bis zur Verschlechterung der Subskala sozialen Funktionsfähigkeit: Hazard Ratio: 0,69 [0,51; 0,93] p = 0,016 Median: 87,0 vs. 77,0 Tage	gering		Anhaltspunkt
Unerwünschte Ereignisse				
Unerwünschte Ereignisse gesamt	Relatives Risiko: 0,98 [0,94; 1,03] p = 0,533 Anzahl Patienten mit Ereignis: 169 (94,9%) vs. 165 (96,5%)			
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	Relatives Risiko: 1,19 [0,86; 1,64] p = 0,327 Anzahl Patienten mit Ereignis: 58 (32,6%) vs. 47 (27,5%)		Kein Zusatznutzen oder Schaden belegt.	
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)	Relatives Risiko: 1,19 [0,84; 1,70] p = 0,367 Anzahl Patienten mit Ereignis: 51 (28,7%) vs. 41 (24,0%)			
Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen	Relatives Risiko: 0,84 [0,42; 1,67] p = 0,683 Anzahl Patienten mit Ereignis: 14 (7,9%) vs. 16 (9,4%)			
Spezifische unerwünschte Ereignisse				
Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse gesamt	Anzahl Patienten mit Ereignis: 37 (20,8%; nur für Pembrolizumab erhoben)			
Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)	Anzahl Patienten mit Ereignis: 7 (3,9%; nur für Pembrolizumab erhoben)			
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Relatives Risiko: 0,41 [0,27; 0,60] p < 0,001 Anzahl Patienten mit Ereignis: 27 (15,2%) vs. 64 (37,4%)	beträchtlich		Hinweis
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Relatives Risiko: 0,73 [0,60; 0,88] p = 0,001 Anzahl Patienten mit Ereignis: 84 (47,2%) vs. 111 (64,9%)	gering		
Erkrankungen des Nervensystems	Relatives Risiko: 0,60 [0,44; 0,82] p = 0,001 Anzahl Patienten mit Ereignis: 45 (25,3%) vs. 72 (42,1%)	gering		
Psychiatrische Erkrankungen	Relatives Risiko: 0,57 [0,34; 0,97] p = 0,034 Anzahl Patienten mit Ereignis: 19 (10,7%) vs. 32 (18,7%)	gering		
Endokrine Erkrankungen	Relatives Risiko: 5,76 [1,31; 25,38] p = 0,008 Anzahl Patienten mit Ereignis: 12 (6,7%) vs. 2 (1,2%)	Schaden		
a: Chemotherapie mit dem aktiven Metaboliten MTIC (Dacarbazin, Temozolomid), Paclitaxel-basierte Chemotherapie (Paclitaxel, Carboplatin + Paclitaxel) oder Chemotherapie mit Carboplatin alleine CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cancer-30; kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall, mg: Milligramm; MTIC: Monomethyl-triazenoimidazol-carboxamid.				

Gesamtüberleben

Das Gesamtüberleben gilt in der Onkologie unbestritten als patientenrelevanter Endpunkt. Insofern sind die Ergebnisse der Zulassungsstudie KEYNOTE 002 zum Zeitpunkt der geplanten Interimsanalyse II für das unter Kodierung A des vorliegenden Dossiers untersuchte Teilanwendungsgebiet von besonderer Bedeutung:

- Das nach Therapiewechsel adjustierte Gesamtüberleben zeigt einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von Pembrolizumab (HR = 0,63; 95 %-KI: [0,45; 0,89]; $p = 0,008$). Das entspricht einem medianen Überlebensvorteil von 2,7 Monaten für Patienten unter Pembrolizumab.
- Das vom unabhängigen Prüfkomitee beurteilte Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung zeigt einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von Pembrolizumab vs. patientenindividuell bestimmter Chemotherapie (HR = 0,57; 95 %-KI: [0,45; 0,73]; $p < 0,001$). Der beobachtete Effekt unter Pembrolizumab auf diesen Surrogatendpunkt geht mit einem Vorteil im patientenrelevanten Endpunkt Gesamtüberleben einher.
- Eine Gegenüberstellung der in dem relevanten Studienarm einer randomisierten Kohorte der Zulassungsstudie KEYNOTE 001 beobachteten und prognostizierten Überlebenszeitwahrscheinlichkeit bestätigt den Vorteil unter Pembrolizumab (HR = 0,30; 95 %-KI: [0,21; 0,40]; $p < 0,0001$).

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens bemessen sich demnach wie folgt.

- Das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt ist wegen der Verwendung geeigneter Methoden zur Adjustierung des Effektschätzers des Endpunkts Gesamtüberleben hinsichtlich des Einflusses eines Therapiewechsels als niedrig zu bewerten.
- Die Ergebnisse zum Gesamtüberleben zeigen ein homogenes Bild des Therapieeffektes von Pembrolizumab über sämtliche Subgruppenanalysen, die gemäß der VerFO des G-BA durchgeführt wurden (Alter, Geschlecht, Krankheitsschwere, Land).
- Die Ergebnisse der qualitativ und methodisch hochwertig durchgeführten, zulassungsrelevanten und ergebnissicheren Studie KEYNOTE 002 sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar: Das Vorgehen zur Bestimmung einer patientenindividuell bestimmten Chemotherapie in Abhängigkeit von der Vortherapie ist das Mittel der Wahl in der besonderen Versorgungssituation für das unter Kodierung A des vorliegenden Dossiers untersuchte Teilanwendungsgebiet. In KEYNOTE 002 hatten 42 % der deutschen Studienteilnehmer bereits ein Therapieversagen unter Chemotherapeutika mit dem aktiven Metaboliten MTIC und daher Bedarf an einer Paclitaxel-basierten Chemotherapie; 23 % hatten bereits ein Therapieversagen unter einer Paclitaxel-basierten Chemotherapie und daher Bedarf an

Chemotherapeutika mit dem aktiven Metaboliten MTIC. Des Weiteren zeigen die Ergebnisse zum Gesamtüberleben ein homogenes Bild des Therapieeffektes von Pembrolizumab in der Subgruppenanalyse nach Art der vom Prüfarzt vor Randomisierung zugeteilten Chemotherapie (Chemotherapeutika mit dem aktiven Metaboliten MTIC vs. Paclitaxel-basierte Chemotherapien).

- Nach der AM-NutzenV liegt eine *"erhebliche Verlängerung der Überlebensdauer"* vor.

Somit ergibt sich für den Endpunkt Gesamtüberleben ein **Hinweis** auf einen **erheblichen Zusatznutzen** von Pembrolizumab bei Patienten, die mit Ipilimumab vorbehandelt sind und deren Krebserkrankung fortschreitet.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

In der besonderen Versorgungssituation für das unter Kodierung A des vorliegenden Dossiers untersuchte Teilanwendungsgebiet stellt eine geringer ausgeprägte Lebensqualitätsverschlechterung unter einer Therapie zur Behandlung des nicht resezierbaren oder metastasierenden Melanoms bereits einen Erfolg dar.

- In der Endpunktkategorie Lebensqualität ist für die Funktionsskala Soziale Funktion unter Pembrolizumab die Zeit bis zu einer Verschlechterung statistisch signifikant länger (HR = 0,69; 95 %-KI: [0,51; 0,93]; p = 0,016); in allen anderen Subskalen ist zu Woche 12 eine stärker ausgeprägte Verschlechterung in der Funktionalität und Lebensqualität unter patientenindividuell bestimmter Chemotherapie zu beobachten.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens bemessen sich demnach wie folgt.

- Das Verzerrungspotenzial für die Endpunkte Krankheitssymptomatik und Lebensqualität ist wegen der Einschätzung durch den unverblindeten Patienten und einer Rücklaufquote zu Woche 12 von 67 % als hoch zu bewerten.
- Im Endpunkt Lebensqualität zeigen sich Hinweise bzw. Belege auf mögliche Effektmodifikation in einigen Subskalen und einigen Subgruppen. Es ist unklar, ob es sich bei der großen Anzahl an durchgeführten Interaktionstests (n = 180) um eine tatsächliche Effektmodifikation oder um ein statistisches Artefakt handelt.
- Nach der AM-NutzenV liegt eine *"Verbesserung der Lebensqualität"* vor.

Somit ergibt sich für den Endpunkt **Lebensqualität** ein **Anhaltspunkt für geringen Zusatznutzen** von Pembrolizumab bei Patienten, die mit Ipilimumab vorbehandelt sind und deren Krebserkrankung fortschreitet.

Unerwünschte Ereignisse

Die Vermeidung von unerwünschten Ereignissen ist generell für Patienten von Bedeutung, da aufgrund des Wirkprinzips unter systemischen Chemotherapien und Immuntherapien sämtliche Organsysteme negativ beeinflusst werden können.

- Im Verlauf der ersten drei Monate zeigt sich hinsichtlich der Endpunkte Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, Schwere unerwünschte Ereignisse Grad 3-5 und Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten trotz einer wesentlich längeren medianen Therapiedauer unter Pembrolizumab (112,5 Tage vs. 61 Tage) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Pembrolizumab und patientenindividuell bestimmter Chemotherapie.
- Im Verlauf der ersten drei Monate zeigt sich hinsichtlich der häufigen unerwünschten Ereignisse ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Pembrolizumab bei Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (47,2 % vs. 64,9 %; RR = 0,73; 95 %-KI: [0,60; 0,88]; p = 0,001), Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (15,2 % vs. 37,4 %; RR = 0,41; 95 %-KI: [0,27; 0,60]; p < 0,001), Erkrankungen des Nervensystems (25,3 % vs. 42,1 %; RR = 0,60; 95 %-KI: [0,44; 0,82]; p = 0,001) und Psychiatrischen Erkrankungen (10,7 % vs. 18,7 %; RR = 0,57; 95 %-KI: [0,34; 0,97]; p = 0,034).
- Im Verlauf der ersten drei Monate zeigt sich hinsichtlich der häufigen unerwünschten Ereignisse ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der patientenindividuell bestimmten Chemotherapie bei endokrinen Erkrankungen (6,7 % vs. 1,2 %; RR = 5,76; 95 %-KI: [1,31; 25,38]; p = 0,008).
- Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse treten bei 20 % der Patienten im Verlauf der ersten drei Monate auf; die Ereignisse sind durch eine Unterbrechung der Therapie mit Pembrolizumab sowie Gabe von Kortikosteroiden und/oder unterstützenden Maßnahmen beherrschbar. Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse wurden nur für Patienten im Pembrolizumab-Arm erhoben; die Klassifizierung eines immunvermittelten UEs beruht auf der Einschätzung des Prüfarztes. Es treten keine immunvermittelten unerwünschten Ereignisse auf, die lebensbedrohlich sind oder zum Tod führen.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens bemessen sich demnach wie folgt:

- Das Verzerrungspotential für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse zu Monat drei ist als niedrig zu bewerten.
- Im Endpunkt Unerwünschte Ereignisse ist ein stärker ausgeprägter Therapieeffekt zuungunsten von Frauen zu beobachten. Es ist unklar, ob es sich bei der großen Anzahl an durchgeführten Interaktionstests (n = 180) um eine tatsächliche Effektmodifikation oder um ein statistisches Artefakt handelt.

- Nach der AM-NutzenV liegt eine „*Verminderung der Nebenwirkung*“ hinsichtlich der vier Kategorien der Häufigen unerwünschten Ereignisse vor; demgegenüber steht ein Zusatzschaden in einer Kategorie der Häufigen unerwünschten Ereignisse.

In der Gesamtschau verbleiben **positive und negative Effekte** von unterschiedlichem Ausmaß für den Endpunkt **Häufige unerwünschte Ereignisse**.

Gesamtfazit

In der Gesamtschau ergibt sich aus dem Hinweis auf erheblichen Zusatznutzen im Gesamtüberleben, Anhaltspunkt auf geringen Zusatznutzen in der Lebensqualität sowie dem Hinweis auf positive und negative Effekte von unterschiedlichem Ausmaß für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse ein **Hinweis** auf einen **erheblichen Zusatznutzen** von Pembrolizumab im Vergleich zur patientenindividuell bestimmten Chemotherapie in der besonderen Versorgungssituation für das unter Kodierung A des vorliegenden Dossiers untersuchte Teilanwendungsgebiet.

Die dargestellten Daten belegen für Patienten mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasierendem) Melanom, die mit Ipilimumab vorbehandelt sind und deren Krebserkrankung fortschreitet: Pembrolizumab ist im Vergleich zur patientenindividuell bestimmten Chemotherapie die wirksamere und im Allgemeinen besser verträglichere Therapieoption zur Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierenden) Melanoms. Damit ist trotz des aus ethischen Gründen erlaubten Therapiewechsels auf Pembrolizumab ein Vorteil im Gesamtüberleben belegt.

4.2 Methodik

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

4.2.1 Fragestellung

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

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

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

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.

Ziel der vorliegenden Untersuchung ist die Ermittlung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Pembrolizumab bei Patienten mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasierendem) Melanom, die mit Ipilimumab vorbehandelt sind und deren Krebserkrankung fortschreitet. Die Bewertung erfolgt im Vergleich zu einer patientenindividuellen Therapie hinsichtlich der patientenrelevanten Endpunkte Gesamtüberleben, Krankheitssymptomatik, Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse. Die patientenindividuell bestimmte Therapie entspricht der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie für die unter Kodierung A betrachtete Patientenpopulation (siehe Abschnitt 3.1.2 im Modul 3A) (1).

Die Bewertung wird auf Grundlage randomisierter kontrollierter Studien 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 erfolgen, während ein Kongressabstract 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.

Tabelle 4-1: Übersicht der Kriterien für den Studieneinschluss

Einschlusskriterien	
E1 Patientenpopulation	Patienten mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasierendem) Melanom: mit Ipilimumab vorbehandelt
E2 Prüfintervention	Pembrolizumab 2 mg/kg KG alle drei Wochen und als 30-minütige intravenöse Infusion (2).
E3 Vergleichsintervention	Patientenindividuell bestimmte Chemotherapie.
E4 Patientenrelevante Endpunkte	Erhebung mindestens einer der folgenden patientenrelevanten Endpunkte: <i>Gesamtüberleben, Krankheitssymptomatik, Lebensqualität, unerwünschte Ereignisse.</i>
E5 Studientyp	Randomisierte kontrollierte Studien.
E6 Publikationstyp	Vollpublikation bzw. Studienbericht verfügbar.
BRAF: Rapidly Accelerated Fibrosarcoma – isoform B (Serine/threonine-Protein Kinase B-Raf); KG: Körpergewicht; kg: Kilogramm; MEK: mitogen-activated extracellular signal-regulated kinase; mg: Milligramm.	

Begründung der Wahl der Selektionskriterien

Das unter Kodierung A des vorliegenden Dossiers untersuchte Teilanwendungsgebiet umfasst Patienten mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasierendem) Melanom, die mit Ipilimumab vorbehandelt sind und deren Krebserkrankung fortschreitet. Die Vergleichsintervention entspricht eine patientenindividuell bestimmte Chemotherapie mit den Chemotherapeutika Dacarbazin, Temozolomid, Paclitaxel und die Kombinationstherapie Carboplatin + Paclitaxel. Die Vergleichsintervention entspricht der zweckmäßigen Vergleichstherapie, die vom G-BA für dieses Teilanwendungsgebiet festgelegt wurde (siehe Abschnitt 3.1.2 im Modul 3A). Die Endpunkte stellen patientenrelevante Endpunkte dar. Es

werden randomisierte kontrollierte Studien ohne Einschränkung der Studiendauer berücksichtigt.

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 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 erfolgte in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE sowie in den Cochrane-Datenbanken (Cochrane Database of Systematic Reviews, Cochrane Central Register of Controlled Trials, Cochrane Methodology Register, Database of Abstracts of Reviews of Effects, Health Technology Assessment Database, NHS Economic Evaluation Database). Die für die jeweilige Datenbank adaptierten Suchstrategien wurden in Blöcken getrennt nach Indikation, Intervention und Studientyp aufgebaut. Für die Einschränkung nach Studientyp (Randomisierte kontrollierte Studie) wurde für Datenbanken EMBASE und MEDLINE der Filter nach Wong zur Optimierung von Genauigkeit und Sensitivität (3, 4) verwendet. Die Suchstrategie in den Cochrane-Datenbanken wurde hinsichtlich des Studientyps nicht eingeschränkt. Es wurden keine Jahreseinschränkungen und Einschränkungen hinsichtlich der Sprache vorgenommen. Für die Suche in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE wurde die Plattform des DIMDI verwendet; für die Suche in den Cochrane-Datenbanken die Plattform der „Wiley Online Library“.

Die Ergebnisse der systematischen bibliografischen Literaturrecherche sind in Abschnitt 4.3.1.1.2 beschrieben.

Alle Suchstrategien sind im Anhang 4-A im Unterabschnitt 4-A1 dokumentiert.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern

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

Eine Suche in Studienregistern 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 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 [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), Klinische Prüfungen PharmNet.Bund (<http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm>) sowie über das International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO: <http://apps.who.int/trialsearch/>) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern anderer pharmazeutischer Unternehmen ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

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

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Studienregistern 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 Suchen nach abgeschlossenen, abgebrochenen und laufenden Studien erfolgten in den Studienregistern [ClinicalTrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR), Klinische Prüfungen PharmNet.Bund sowie über das International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP) mit einer für das jeweilige Studienregister adaptierten Suchstrategie. Die jeweiligen Suchstrategien und die Anzahl der Treffer sind im Anhang 4-B im Unterabschnitt 4-B1 dokumentiert.

4.2.3.4 Selektion relevanter Studien

Beschreiben Sie das Vorgehen bei der Selektion relevanter Studien aus dem Ergebnis der in den Abschnitten 4.2.3.2 und 4.2.3.3 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 bewerteten unabhängig voneinander, ob die identifizierten Publikationen die in 4.2.2 gelisteten Einschlusskriterien erfüllten und somit themenrelevant sind. Diese Bewertung erfolgte in zwei Schritten: (1) Sichtung des Titels und - sofern vorhanden - des Abstracts aller identifizierter Publikationen, (2) Sichtung des Volltextes der nach Selektionsschritt 1 verbleibenden Publikationen. Diskrepanzen zwischen den Reviewern wurden durch Diskussion aufgelöst, wenn nötig wurde ein dritter Reviewer in die Diskussion miteinbezogen. Der Selektionsprozess wurde elektronisch dokumentiert. Die im Volltext

gesichteten und ausgeschlossenen Publikationen aus der bibliografischen Literaturrecherche wurden mit Ausschlussgrund im Anhang 4-C im Unterabschnitt 4-C1 dokumentiert.

Selektion relevanter Studien aus den Ergebnissen der Studienregisterrecherche

Die aus den Recherchen in den Studienregistern identifizierten Studien wurden ebenfalls von zwei unabhängigen Reviewern anhand der zuvor festgelegten Kriterien auf ihre Relevanz hin bewertet. Diskrepanzen zwischen den beiden Reviewern wurden durch Diskussion aufgelöst, wenn nötig wurde ein dritter Reviewer in die Diskussion miteinbezogen. Die als relevant erachteten Studien wurden dem Studienpool zugeführt. Der Selektionsprozess wurde elektronisch dokumentiert. Durch die Studienregistersuchen identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien wurden mit Ausschlussgrund im Anhang 4-D im Unterabschnitt 4-D1 dokumentiert.

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

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

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

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

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

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

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

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

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

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

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

In einem ersten Schritt wurden alle relevanten Informationen aus den zur Verfügung stehenden Informationsquellen für die eingeschlossene Studie in standardisierte Tabellen basierend auf dem Bewertungsbogen in Anhang 4-F extrahiert. In einem zweiten Schritt wurde separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse auf Endpunktebene, ebenfalls basierend auf dem Bewertungsbogen in Anhang 4-F, bewertet.

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)¹. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und

¹ Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 2010; 340: c332.

epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-² bzw. STROBE-Statements³ 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.

Die für diese vorliegende Nutzenbewertung relevanten Studien werden mit Hilfe des CONSORT Statements (2b bis 14) überprüft und im Anhang 4-E dargestellt. Als primäre Informationsquelle werden die Studienberichte betrachtet. Es erfolgte ein Abgleich mit den öffentlich zugänglichen Dokumenten (Ergebnisberichte aus Studienregistern, Abstracts, Vollpublikationen). Bei Diskrepanzen zwischen Angaben im Studienbericht und öffentlich zugänglichen Dokumenten werden diese dargestellt. Der Patientenfluss wird gemäß CONSORT-Flow-Chart dargestellt. Die Studienpopulation wird anhand demografischer und krankheitsspezifischer Faktoren beschrieben.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

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

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

² 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.

³ 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.

Die Ergebnisse zu den berichteten patientenrelevanten Endpunkten werden vergleichend (Pembrolizumab 2 mg/kg KG vs. patientenindividuell bestimmter Chemotherapie) beschrieben. Dazu werden zunächst die in den Studien berichteten jeweiligen Endpunkte den im Abschnitt 4.2.2 definierten patientenrelevanten Endpunkten zugeordnet. In den Studien berichtete präspezifizierte Endpunkte, die mit den im Abschnitt 4.2.2 definierten patientenrelevanten Endpunkten assoziiert sind, werden ergänzend im jeweiligen Ergebnisabschnitt des Endpunkts dargestellt und in diesem Kontext diskutiert (z. B. Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung).

4.2.5.2.1 Patientencharakteristika

Die Ergebnisse beziehen sich auf erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasierendem) Melanom, die mit Ipilimumab vorbehandelt sind und deren Krebserkrankung fortschreitet. Als Patientencharakteristika werden für die Studie KEYNOTE 002 das Alter, das Geschlecht, der ECOG-Leistungsstatus, die Höhe der Konzentration der Serum-Lactatdehydrogenase (LDH-Wert), der BRAF-V600-Mutationsstatus, die PD-L1 Expression, die Anzahl der Vortherapien, das Tumorstadium und das Ausmaß der Metastasierung berichtet.

4.2.5.2.2 Patientenrelevanz der Endpunkte

Die in der vorliegenden Nutzenbewertungen untersuchten Endpunkte Gesamtüberleben, Krankheitssymptomatik, unerwünschte Ereignisse sowie die gesundheitsbezogene Lebensqualität sind gemäß §2 Abs. 3 der AM-NutzenV (*Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen oder Verbesserung der Lebensqualität*) patientenrelevant.

Gesamtüberleben

Das Gesamtüberleben gilt in der Onkologie unbestritten als patientenrelevanter Endpunkt (5, 6). Der Endpunkt Gesamtüberleben wird durch den Therapiewechsel allerdings maßgeblich beeinträchtigt. Aufgrund von Krankheitsprogression war ein Therapiewechsel von dem patientenindividuell bestimmten Chemotherapie-Arm in den Pembrolizumab-Arm ab Monat drei erlaubt. In der Studie KEYNOTE 002 werden daher nach Therapiewechsel adjustierte Effektschätzer berechnet (siehe Abschnitt 4.2.5.2.3).

Das Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung ist in der KEYNOTE 002 Studie als primärer Endpunkt definiert. Die Europäische Zulassungsbehörde EMA erkennt diesen Endpunkt als valides Surrogat für das Gesamtüberleben an und fordert diesen regelhaft in onkologischen Studien (5-7). Bei einem Studiendesign mit erlaubtem Therapiewechsel vom Kontrollarm in den Interventionsarm wegen des Fortschreitens der Krebserkrankung sind die Ergebnisse für den Endpunkt Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung im Gegensatz zum Endpunkt Gesamtüberleben unverzerrt.

Im Abschnitt 4.5.4 wird mittels STE-Analyse gezeigt, dass der beobachtete Behandlungseffekt auf das Surrogatendpunkt Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung mit einem Effekt auf den patientenrelevanten Endpunkt Gesamtüberleben

einhergeht. Das Konzept des Surrogate-Threshold-Effect (STE) definiert den minimalen Behandlungseffekt des Surrogatendpunktes, der gegeben sein muss, um einen Nicht-Null-Effekt auf den betreffenden patientenrelevanten Endpunkt vorherzusagen (8). Ein Nicht-Null-Effekt bedeutet, dass es einen Unterschied zwischen den Studienarmen gibt. Der Endpunkt Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung ist patientenrelevant da der beobachtete Effekt (Hazard Ratio) und das gesamte 95 %- bzw. 80 %-Konfidenzintervall unterhalb der Surrogate Threshold liegen, und somit mit hoher Wahrscheinlichkeit ein Überlebensvorteil zwischen den Behandlungsarmen vorliegt (9).

Daher wird in der vorliegenden Nutzenbewertung der Endpunkt Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung ergänzend im Dossierabschnitt Abschnitt 4.3.1.3.1.1 Gesamtüberleben – RCT beschrieben.

Krankheitssymptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität

Das IQWiG beschreibt die Krankheitssymptomatik und 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). Durch den aggressiv fortschreitenden Charakter des fortgeschrittenen Melanoms stellen schon der Erhalt der Lebensqualität und das Aufhalten der Verschlechterung von Krankheitssymptomen einen wesentlichen Therapieerfolg dar.

Die Erfassung der Krankheitssymptomatik und Lebensqualität erfolgt über validierte Fragebögen. Eingesetzt wurden hierzu der krankheitsspezifische Fragebogen EORTC QLQ-C30 (10), der sowohl Aspekte der Lebensqualität als auch der Krankheitssymptomatik abfragt, und der indikationsübergreifende Fragebogen Euro-QoL 5-D (EQ-5D) zur Lebensqualität (11).

Der **EORTC QLQ-C30** ist ein in der Onkologie sehr häufig eingesetzter Fragebogen (12, 13), dessen Validität und Reliabilität für verschiedene onkologische Indikationen bestätigt wurde (10, 14, 15). Er umfasst 30 Fragen, von denen bis zu 5 verschiedene Fragen zu Funktions- bzw. Symptomskalen und zum allgemeinen Gesundheitszustand zusammengefasst werden. Für die einzelnen Skalen wird ein Unterschied von mindestens 10 Punkten auf Patientenebene als klinisch relevant angesehen (16). Daher werden zusätzlich die Analysen für die Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte durchgeführt.

Der **EQ-5D** ist ein krankheitsübergreifender, validierter Fragebogen zur Erfassung der Lebensqualität, welcher auch häufig im Bereich onkologischer Indikationen eingesetzt wird (17). Er besteht aus 2 Teilen – dem deskriptiven System und der visuellen Analogskala (VAS).

Unerwünschte Ereignisse

Die im Rahmen dieser Nutzenbewertung berichteten unerwünschten Ereignisse zählen zu den Aspekten der therapiebedingten Morbidität und sind ein vom IQWiG anerkannter

patientenrelevanter Endpunkt (18). Es werden unerwünschte Ereignisse gesamt, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, unerwünschte Ereignisse vom CTCAE-Grad ≥ 3 und unerwünschte Ereignisse die zu einem Therapieabbruch führten, dargestellt. Zusätzlich werden spezifische unerwünschte Ereignisse bewertet. Neben den immunvermittelten unerwünschten Ereignissen (Gesamtrate und Grade 3-5), die ausschließlich bei Patienten in den Pembrolizumab Studienarmen erhoben wurden und auf der Einschätzung des Prüfarztes beruhen, werden auch die typischen Nebenwirkungen der zweckmäßigen Vergleichstherapie unter dem Endpunkt Häufige unerwünschte Ereignisse abgebildet.

Die Operationalisierung des Endpunkts Häufige unerwünschte Ereignisse erfolgte durch die in der Fachinformation der Studienmedikationen als häufig bzw. sehr häufig genannten Nebenwirkungen nach Systemorganklasse, da diese die in der Studie KEYNOTE 002 beobachteten spezifischen unerwünschten Ereignisse gut abbilden (2, 19-22). Die Systemorganklassen, die ausschließlich Laborparameter als häufige unerwünschte Ereignisse beinhalten, stellen keine patientenrelevanten Ereignisse gemäß §2 Abs. 3 der AM-NutzenV dar und werden daher nicht als spezifische unerwünschte Ereignisse berücksichtigt.

4.2.5.2.3 Verwendete statistische Methodik

Gesamtüberleben

Das Gesamtüberleben ist der primäre Wirksamkeitsendpunkt der KEYNOTE 002 Studie und ist definiert als Zeitraum (in Monaten) von der Randomisierung bis zum Tod unabhängig von der zugrundeliegenden Ursache. Patienten, die im Verlauf der Studie nicht verstarben, wurden zum Zeitpunkt des letzten Studienkontaktes zensiert.

Die primäre Analyse des Endpunkts Gesamtüberleben basiert auf der ITT-Population. Das Hazard Ratio inklusive zugehörigem 95 %-Konfidenzintervall und p-Wert (Wald-Statistik) wurde über ein Cox-Proportional-Hazard-Modell, adjustiert nach ECOG-Leistungsstatus, LDH-Wert und BRAF-V600-Mutationsstatus, geschätzt. Der hohe Anteil an Patienten, die wegen des Fortschreitens der Krebserkrankung unter der patientenindividuell bestimmten Chemotherapie in einen der Pembrolizumab-Arme wechselten (48 %), beeinflusst in der KEYNOTE 002 Studie bedeutsam die Effektschätzer des Endpunkts Gesamtüberleben. Das wegen der Patienten mit Therapiewechsel zu Pembrolizumab längere Überleben im Kontrollarm führt zu einer Überschätzung des Therapieeffekts der patientenindividuell bestimmten Chemotherapie (Abbildung 1).

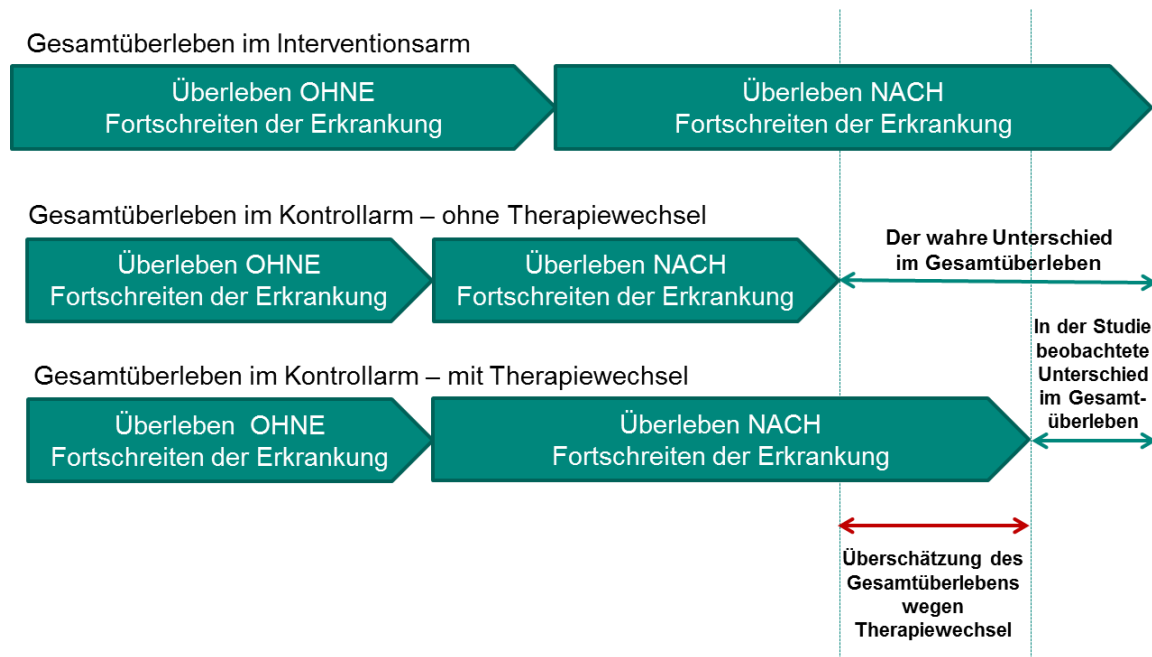


Abbildung 1: Einfluss eines Therapiewechsels aus dem Kontrollarm in den Interventionsarm (Schematische Darstellung)

Daher wurden in der KEYNOTE 002 Studie drei Sensitivitätsanalysen für diesen Endpunkt durchgeführt: die Per-Protokoll-Analyse, die Rank Preserving Structural Failure Time (RPSFT) Methode und die Adjustierung mittels zweistufigem Verfahren (two-stage estimation method).

Für die Anwendung der RPSFT Methode darf keine bedeutsame zeitliche Verzögerung des Therapiewechsels bei Erfüllen der Therapiewechsel-Kriterien vorliegen, da für die Adjustierung die Überlebenszeiten von Randomisierung bis Studienende verwendet werden. Des Weiteren sollte die Nachbeobachtungszeit der Therapiewechsler ähnlich zur Nachbeobachtungszeit der Gesamtstudienpopulation sein. Beide Annahmen sind in der KEYNOTE 002 Studie verletzt, da ein Therapiewechsel erst ab Monat drei erlaubt war, d.h. Patienten, die vor Monat drei die Therapiewechsel-Kriterien bereits erfüllt hatten, erst zu Monat drei in den Pembrolizumab-Arm wechseln durften. Wie aus Abbildung 2 ersichtlich ist, beträgt die mediane Zeit des Therapiewechsels in der Kontrollgruppe 3,5 Monate, während die mediane Nachbeobachtungszeit der Gesamtstudienpopulation 6,5 Monaten beträgt. Dies zeigt deutlich, dass in der KEYNOTE 002 Studie eine bedeutsame zeitliche Verzögerung des Therapiewechsels vorliegt und die Nachbeobachtungszeit der Therapiewechsler sich erheblich von der Gesamtstudienpopulation unterscheidet. In Folge dessen unterschätzt diese Adjustierungsmethode den Behandlungseffekt nach einem Therapiewechsel und führt, wie die ITT-Analyse, zu hoch verzerrten Effektschätzern zu Ungunsten von Pembrolizumab.

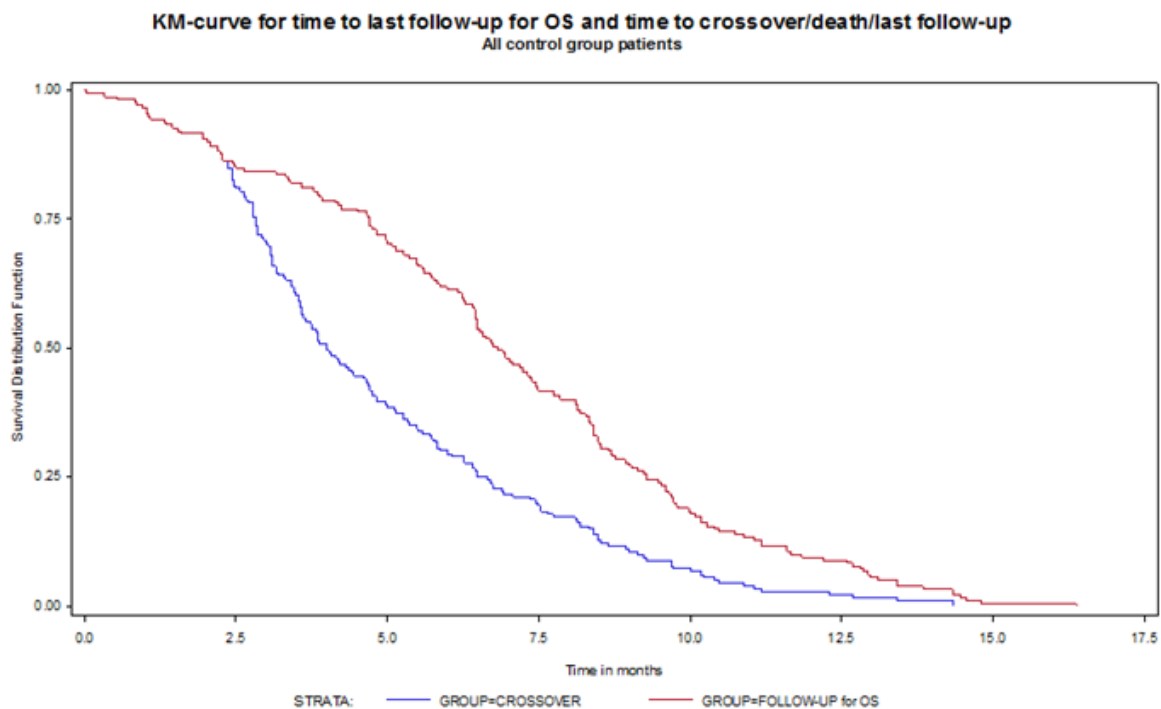


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve der Nachbeobachtungszeit des Gesamtüberlebens (Gesamtstudienpopulation) vs. der Zeit bis zum Therapiewechsel / Tod / zur letzten Visite (Studie KEYNOTE 002)

Die Adjustierung mittels zweistufigem Verfahren basiert auf einem gegenfaktischen Datensatz für die Kontrollgruppe: In der ersten Stufe werden die beobachteten Überlebenszeiten der Patienten, die vom Kontrollarm in den Interventionsarm gewechselt haben, sowie jener Patienten im Kontrollarm, die keinen Therapiewechsel hatten, getrennt ermittelt. In der ersten Stufe des zweistufigen Verfahrens sind jene Patienten eingeschlossen, die eine Krankheitsprogression gemäß RECIST-Kriterien dokumentiert haben, einen ECOG-Leistungsstatus von 0-1 haben, die die Dauer der Wash-out Phase vor dem Therapiewechsel überlebten (28 Tage) und nicht aufgrund eines unerwünschten Ereignisses, einer zurückgezogenen Patienteneinwilligung oder aus einem anderen Grund als Fortschreiten der Krebserkrankung die Behandlung abgebrochen haben.

In der zweiten Stufe wird die beobachtete Überlebenszeit der Therapiewechsler basierend auf der beobachteten Überlebenszeit der Nicht-Therapiewechsler adjustiert („shrunked“). Mit den adjustierten Daten wird anschließend ein Cox-Proportional-Hazard-Modell inklusive 95 %-Konfidenzintervall und p-Wert für den Vergleich beider Behandlungsarme geschätzt. Die deskriptive Beschreibung erfolgt über die Kaplan-Meier-Methode (Überlebenszeitkurve; medianes Überleben mit 95 %-Konfidenzintervall).

Es werden drei parametrische Modelle für die Adjustierung des Behandlungseffektes eines Therapiewechsels in Betracht gezogen (Weibull, Log-normal, Gompertz). Die Modelle

berücksichtigen die Stratifikationsfaktoren (ECOG-Leistungsstatus, LDH-Wert, BRAF-V600-Mutationsstatus) sowie relevante Krankheits- und Patientencharakteristika (Alter, Geschlecht, Tumorgröße zum Zeitpunkt des Fortschreitens der Krebserkrankung, Ausmaß der Metastasierung zum Zeitpunkt des Therapiewechsels). Um die Auswirkungen der Wahl des zeitlichen Abstands zwischen dem Fortschreiten der Krebserkrankung und des Therapiewechsels in der Hauptanalyse (Tag 0 nach Krankheitsprogression) zu untersuchen, wurde entsprechend der Empfehlung von Latimer (23) eine Sensitivitätsanalyse durchgeführt (Tag 14 nach Krankheitsprogression).

Die Entscheidung, welcher methodische Ansatz in dem vorliegenden Dossier zur Ableitung des Zusatznutzens berücksichtigt wird, basiert darauf, welche die beste Beurteilungsgrundlage im Rahmen der Fragestellung bildet. Aufgrund des hohen Anteils an Therapiewechslern in KEYNOTE 002 (48 %) und des Therapiewechsels in den Interventionsarm nach Fortschreiten der Krebserkrankung unter Chemotherapie ist die Adjustierung mittels zweistufigen Verfahrens am besten geeignet (24). Daher wird das Ausmaß des Zusatznutzens anhand dieser Effektschätzer und zum Zeitpunkt der Interimsanalyse II (Datenschnitt: 12.05.2014) abgeleitet.

Krankheitssymptomatik und Lebensqualität

Die primäre Analyse der Endpunkte zur Krankheitssymptomatik und Lebensqualität basiert auf den Daten aller randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation verabreicht bekommen hatten und für die mindestens ein Erhebung patientenberichteter Endpunkte vorlag (FAS-Population für patientenberichtete Endpunkte). Beschrieben werden die Endpunkte über die mittlere Veränderung von Baseline zu Woche 12. Für die Endpunkte zur Krankheitssymptomatik und Lebensqualität basierend auf dem EORTC QLQ-C30 wird zusätzlich die Zeit bis zum Eintreten einer Verschlechterung um mindestens 10 Punkte analysiert. Beide modellbasierten Analysen gehen von der Annahme aus, dass fehlende Werte zufällig fehlen (missing at random (MAR)).

Um den Einfluss der Annahme, dass fehlende Werte zufällig fehlen (MAR), auf die Ergebnisse der primären Analyse zu prüfen, wurden in der KEYNOTE 002 Studie zwei Sensitivitätsanalysen unter der Annahme, dass fehlende Werte nicht zufällig fehlen (missing not at random (MNAR)), durchgeführt. Eine Sensitivitätsanalyse ersetzt fehlende Werte basierend auf den Daten von Patienten, für die Werte verfügbar sind (control-based Imputation). Der Grund des Fehlens der Werte wird dabei nicht berücksichtigt. Eine weitere Sensitivitätsanalyse ersetzt fehlende Werte über multiple Imputationen mit 50 Wiederholungen des Schätzprozesses basierend auf dem Muster und den Gründen des Fehlens der Werte (Pattern-Mixture-Modell). Dabei orientiert sich die Imputation an folgenden Regeln:

- Fehlen Daten aufgrund von *too ill to complete due to disease under study, too ill to complete due to side effects of treatment, oder in hospital or hospice*, dann werden diese durch den Wert des (schlechtesten) 33. Perzentils der beobachteten Werte ersetzt.

- Im Falle des Versterbens wird der fehlende Wert durch den schlechtesten möglichen Wert ersetzt.
- Fehlende Werte aufgrund von Krankheitsprogression werden über ein Analysemodell basierend auf den verfügbaren Daten des Vergleichsarms ersetzt, vorausgesetzt, es war zum Zeitpunkt der entsprechenden Visite keine Erhebung patientenberichteter Endpunkte vorgesehen.
- Fehlende Werte aus anderen Gründen werden über ein Analysemodell basierend auf den verfügbaren Daten der Gruppe, aus der der Patient stammt, also unter Annahme, dass fehlende Werte zufällig fehlen (MAR), ersetzt.

Die Mittelwertdifferenz und zugehöriges 95 %-Konfidenzintervall basieren auf dem cLDA (constrained longitudinal data analysis) Modell mit den Stratifikationsfaktoren ECOG-Leistungsstatus, LDH-Wert und BRAF-V600-Mutationsstatus als Kovariaten und dem Interaktionsterm aus Behandlungs-Arm und Visite. Zur Bewertung der klinischen Relevanz eines statistisch signifikanten Gruppenunterschiedes wird die standardisierte Mittelwertdifferenz in Form von Hedges' g herangezogen. Liegt deren 95 %-Konfidenzintervall nicht vollständig unterhalb/oberhalb der Irrelevanzschwelle von $[-0,2]$ bzw. $[0,2]$, wird der Effekt als nicht relevant angesehen (Abbildung 3).

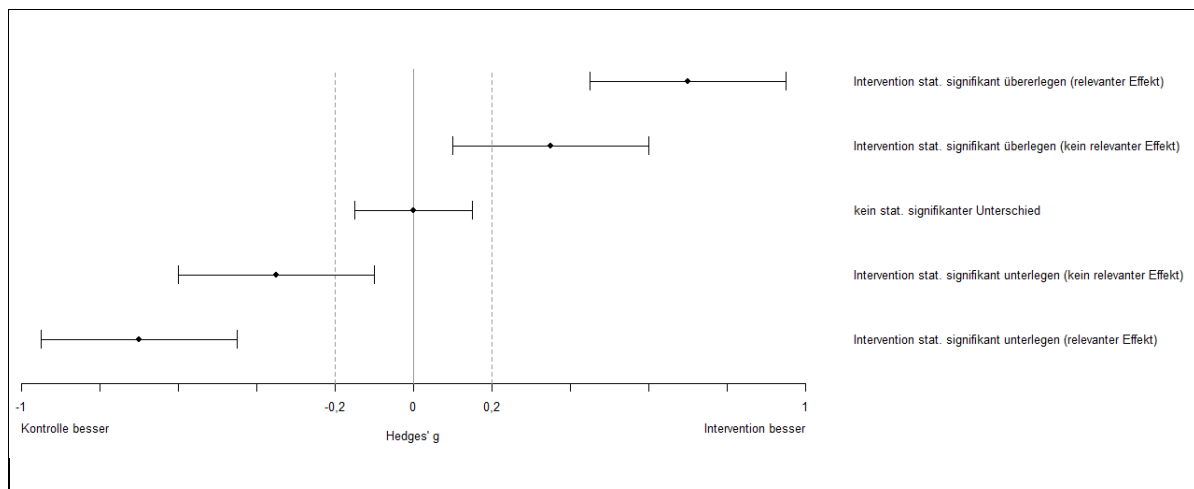


Abbildung 3: Relevanzbewertung anhand von Hedges' g nach IQWiG Methoden (18)

Die deskriptive Beschreibung der Zeit bis zum Eintreten einer Verschlechterung erfolgt für alle Endpunkte und die drei oben genannten Ersetzungsverfahren für fehlende Werte über die Kaplan-Meier-Methode unter Angabe der medianen Zeit bis zum Eintreten einer Verschlechterung. Das Hazard Ratio inklusive 95 %-Konfidenzintervall und p-Wert wurde über ein Cox-Proportional-Hazard-Modell, adjustiert nach den Stratifikationsfaktoren ECOG-Leistungsstatus, LDH-Wert und BRAF-V600-Mutationsstatus, geschätzt. Für alle Endpunkte mit statistisch signifikanten Ergebnissen in allen drei Ersetzungsverfahren wurden

Sensitivitätsanalysen unter Annahme der Trennpunkte 6, 8, 12 und 14 basierend auf dem Pattern-Mixture-Modell durchgeführt, um die Robustheit der Ergebnisse zu prüfen.

Die Ableitung des Zusatznutzens basiert auf den Ergebnissen des Pattern-Mixture-Modells, da eine Abhängigkeit zwischen dem Fehlen des Wertes und dem Grund des Fehlens besteht. Patienten mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasierendem) Melanom, die eine Behandlung wegen fehlender Wirksamkeit oder schlechtem Krankheitszustand abbrechen, unterscheiden sich deutlich von den anderen Patienten in der Studie. Somit stellt dieser Analyseansatz die beste Beurteilungsgrundlage im Rahmen der Fragestellung des vorliegenden Dossiers dar. Die Ergebnisse der Analysen basierend auf der MAR-Annahme sowie der control-based Imputation unter der MNAR-Annahme werden ergänzend als Sensitivitätsanalysen herangezogen.

Unerwünschte Ereignisse

Die primäre Analyse des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse basiert auf der APaT-Population (All Patients as Treated): Alle Patienten, die mindestens eine Dosis Studienmedikation (Pembrolizumab oder patientenindividuell bestimmte Chemotherapie) erhalten haben, wurden in die Sicherheitsanalyse eingeschlossen. Alle unerwünschten Ereignisse wurden gemäß Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA, Version 17.0) kodiert (25). Dabei wurden alle unerwünschten Ereignisse betrachtet, die nach der ersten Dosis der Studienbehandlung und bis 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienbehandlung auftraten. Für die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse wurden alle Ereignisse betrachtet, die bis 90 Tage nach der letzten Dosis der Studienbehandlung auftraten.

In der KEYNOTE 002 Studie wurde der Endpunkt Unerwünschte Ereignisse zu Monat drei (Zeitpunkt des erlaubten Therapiewechsels vom Chemotherapie-Arm zum Pembrolizumab-Arm) und zum Zeitpunkt der geplanten Interimsanalyse (Datenschnitt 12.05.2014) ausgewertet. Zu Monat drei wird für alle Kategorien des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse das Relative Risiko als Effektschätzer berechnet. Bei Ereigniszahlen $\leq 1\%$ in mindestens einer Zelle wurde die Peto-Odds Ratio statt des Relativen Risikos angegeben. Die p-Werte wurden mit einem unbedingten exakten Test berechnet (CSZ-Methode nach (26)). Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse wurden ausschließlich für Patienten im Pembrolizumab-Arm erhoben; daher entfällt eine Berechnung der Effektschätzer. Die Ergebnisse der Interimsanalyse werden aufgrund der deutlich längeren medianen Behandlungsdauer im Pembrolizumab-Arm (112,5 vs. 61 Tage) deskriptiv dargestellt. Die Analyse des Anteils der Patienten mit mindestens einem Ereignis ist in diesem Fall keine geeignete Methode da wegen der unterschiedlich langen Behandlungsdauer das Risiko im Vergleichsarm unterschätzt wird.

Das Ausmaß des Zusatznutzens für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse wird zum Zeitpunkt des Beginns des erlaubten Therapiewechsels vom Chemotherapie-Arm zum Pembrolizumab-Arm (Monat drei) abgeleitet, da nur diese Effektschätzer für die vorliegende Nutzenbewertung interpretierbar sind. Die Ergebnisse der Interimsanalyse (Datenschnitt

12.05.2014) wird aufgrund der deutlich unterschiedlichen Behandlungsdauer in den beiden Behandlungsarmen (Median: 112,5 Tage im Pembrolizumab-Arm bzw. 61 Tage im patientenindividuell bestimmten Chemotherapie -Arm) ergänzend deskriptiv dargestellt.

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 Effekten⁴ erfolgen. In begründeten Ausnahmefällen sollen zusätzlich Modelle mit festen Effekten eingesetzt 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 verwendet⁵ 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 des Maßes I^2 und des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität⁶ erfolgen. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam, 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).

⁴ DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials* 1986;7(3):177-188.

⁵ 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.

⁶ Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327(7414):557-560.

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

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

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 Rahmen der Auswertung der KEYNOTE 002 Studie wurden präspezifizierte Sensitivitätsanalysen für die Endpunkte Gesamtüberleben, Krankheitssymptomatik und Lebensqualität durchgeführt. Die Entscheidung darüber, ob die Primär- oder Sensitivitätsanalyse in dem vorliegenden Dossier zur Ableitung des Zusatznutzens berücksichtigt wird, basiert darauf, welche Analyse die beste Beurteilungsgrundlage im Rahmen der Fragestellung bildet. Eine Übersicht dazu gibt Tabelle 4-2; die Begründung findet sich unter Abschnitt 4.2.5.2.3 bzw. den jeweiligen Abschnitten zu den Endpunkten in 4.3.1.3.1.

Tabelle 4-2: Übersicht zu den präsentierten Analysen für die Studie KEYNOTE 002

Endpunkt	Primäre Analyse	Sensitivitätsanalyse (SA)
Gesamtüberleben	ITT-Analyse	Ziel der SA: Adjustierung nach Therapiewechsel <ul style="list-style-type: none"> • Zweistufiges Verfahren^a • RPSFT-Modell • Analyse mit Zensierung der Therapiewechsler zum Zeitpunkt des Therapiewechsels
Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30)	Ersetzen der fehlenden Werte basierend auf „Missing at random (MAR)“ Annahme	Ziel der SA: Überprüfung der Robustheit der primären Analyse
Lebensqualität (EORTC QLQ-C30, EQ-5D VAS)		Zwei SA mit Ersetzung der fehlenden Werte basierend auf „Missing not at random (MNAR)“ Annahme: <ul style="list-style-type: none"> • Imputation by missing reasons^a • Control-based imputation
<p>a: Ableitung des Zusatznutzens.</p> <p>SA: Sensitivitätsanalyse; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; RPSFT: Rank-Preserving Structural Failure Time; ITT: Intention to treat; VAS: Visual analogue scale; MAR: missing at random; MNAR: missing not at random</p>		

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.

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 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.

Für alle patientenrelevanten Endpunkte werden gemäß Anforderung in der Verfo des G-BA Subgruppenanalysen nach Alter, Geschlecht, Krankheitsschwere (ECOG-Leistungsstatus) und Land post-hoc durchgeführt sofern ausreichend Patienten für valide Schlussfolgerungen zur Verfügung stehen (Tabelle 4-3). Zusätzlich werden Subgruppenanalysen nach Art der vom Prüfarzt vor Randomisierung zugeteilten Chemotherapie (Chemotherapeutika mit dem aktiven Metaboliten MTIC vs. Paclitaxel-basierte Chemotherapien) durchgeführt.

Ergeben sich bei Betrachtung von Subgruppen keine Anzeichen für deutliche Effektunterschiede, wird überprüft, ob die Gesamtstudienresultate für die Ableitung von Aussagen zum Vorliegen eines Zusatznutzens berücksichtigt werden können. Diese Überprüfung erfolgt auf Basis des p-Werts für den Interaktionstest zwischen den Subgruppen und auf Basis eines Vergleichs der Lage der Effektschätzer. Zeigt der Interaktionstest kein statistisch signifikantes Ergebnis ($p \geq 0,2$) und unterscheiden sich die Subgruppenresultate nicht wesentlich von denen der Studienpopulation, ist es möglich, den Zusatznutzen über die Gesamtstudienresultate zu quantifizieren.

Tabelle 4-3: Übersicht Subgruppenanalysen

Subgruppenmerkmal	Primärer Studienendpunkt (Gesamtüberleben)	Alle weiteren patientenrelevanten Endpunkte
Alter (≤ 65 Jahre vs. > 65 Jahre)	Präspezifiziert	Post-hoc
Geschlecht (Männer vs. Frauen)	Präspezifiziert	Post-hoc
ECOG-Leistungsstatus ^a (0 vs. 1)	Präspezifiziert	Post-hoc
Land (Deutschland vs. Rest der Welt)	Post-hoc	Post-hoc
Art der vom Prüfarzt vor Randomisierung zugeeilten Chemotherapie ^b (Chemotherapeutika mit dem aktiven Metaboliten MTIC vs. Paclitaxel-basierte Chemotherapien oder Carboplatin alleine)	Post-hoc	Post-hoc
<p>a: ECOG-Leistungstatus: (0) - Normale uneingeschränkte Aktivität wie vor der Erkrankung; (1) - Einschränkung bei körperlicher Anstrengung, aber gehfähig; leichte körperliche Arbeit möglich</p> <p>b: Chemotherapie mit dem aktiven Metaboliten MTIC: Dacarbazin, Temozolomid, Paclitaxel-basierte Chemotherapie: Paclitaxel, Carboplatin + Paclitaxel. Im Studienprotokoll war eine Paclitaxel-basierte Chemotherapie als Therapiealternative für Patienten, die in der Vorgeschichte ein Therapieversagen unter einer Chemotherapie mit dem aktiven Metaboliten MTIC hatten, vorgesehen. Auf Empfehlung der Zulassungsbehörde (FDA) wurde Carboplatin als Monotherapie im Rahmen der Änderung 01 des Studienprotokolls am 22.04.2013 entfernt.</p> <p>ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; MTIC: Monomethyl-triazenoimidazol-carboxamid</p>		

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Nicht adjustierte indirekte Vergleiche (d. h. Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator) stellen dabei keine valide Analysemethoden dar, der Einsatz einfacher adjustierter indirekter Vergleiche ist möglich⁷. Komplexe Verfahren für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche werden in der Literatur unterschiedlich bezeichnet, z. B. als „Mixed-Treatment-Comparison(MTC)-Meta-Analysen“⁸, „Multiple-Treatment-Meta-Analysen“⁹ oder auch

⁷ Glenny AM, Altman DG, Song F, Sakarovitch C, Deeks JJ, D'Amico R et al. Indirect comparisons of competing interventions. *Health Technol Assess* 2005; 9(26): 1-148.

⁸ Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med* 2004; 23(20): 3105-3124.

⁹ Caldwell DM, Ades AE, Higgins JP. Simultaneous comparison of multiple treatments: combining direct and indirect evidence. *BMJ* 2005; 331(7521): 897-900.

„Netzwerk-Meta-Analysen“¹⁰, sie gehen aber im Prinzip von denselben wesentlichen Annahmen aus.

Grundannahme für solche komplexen Analysen ist die Annahme der Konsistenz 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 ist¹¹.

Da das Ergebnis eines indirekten Vergleichs maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen kann, ist die Wahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren zu begründen. Dies gilt insbesondere dann, wenn eine Beschränkung auf ein oder mehrere Brückenkomparatoren vorgenommen wird, obwohl Daten zu anderen Therapieoptionen, die ebenfalls als Brückenkomparatoren in Frage kommen, vorliegen.

Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik genau und reproduzierbar zu beschreiben und die Annahme der Konsistenz zu untersuchen¹².

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

- *Benennung des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren und Begründung für die Auswahl.*
- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayesianischen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenz zwischen den Ergebnissen direkter und indirekter Vergleiche.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms 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).*

¹⁰ Salanti G, Higgins JPT, Ades AE, Ioannidis JPA. Evaluation of networks of randomized trials. *Stat Methods Med Res* 2008;17(3): 279-301.

¹¹ B. Schöttker, D. Lüthmann, D. Boukhemair, and H. Raspe. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. *Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.*

¹² 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.

- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Ein indirekter Vergleich ist für die vorliegende Nutzenbewertung nicht erforderlich.

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)

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

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

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studien- dauer	Therapiearme
KEYNOTE 001 ^a	ja	ja	laufend Interimsanalyse (Datenschnitt: 18.04.2014) Finaler Studienbericht Q3 2015 erwartet	ca. 64 Monate	Randomisierte kontrollierte Melanom- Kohorten B2 (mit Ipilimumab vorbehandelt): <u>Interventionsarm I:</u> Pembrolizumab 2 mg/kg KG i.v. alle drei Wochen <u>Interventionsarm II:</u> Pembrolizumab 10 mg/kg KG i.v. alle drei Wochen D (nicht mit Ipilimumab vorbehandelt): <u>Interventionsarm I:</u> Pembrolizumab 2 mg/kg KG i.v. alle drei Wochen <u>Interventionsarm II:</u> Pembrolizumab 10 mg/kg KG i.v. alle drei Wochen
KEYNOTE 002	ja	ja	laufend Interimsanalyse II (Datenschnitt: 12.05.2014) Finaler Studienbericht Q1 2017 erwartet	ca. 28 Monate	<u>Interventionsarm I:</u> Pembrolizumab 2 mg/kg KG i.v. alle drei Wochen <u>Interventionsarm II:</u> Pembrolizumab 10 mg/kg KG i.v. alle drei Wochen <u>Kontrollarm:</u> patientenindividuell bestimmte Chemotherapie ^b : - Dacarbazin 1000 mg/m ² i.v.

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studien- dauer	Therapiearme
					<p>alle drei Wochen</p> <ul style="list-style-type: none"> - Temozolomid 200 mg/m² p.o., Tag 1-5 innerhalb eines 28-tägigen Behandlungs- zyklus - Carboplatin plus Paclitaxel i.v. alle drei Wochen <ul style="list-style-type: none"> • Zyklus 1-4: AUC 6 für Carboplatin und 225 mg/m³ für Paclitaxel • Zyklus 5-10 AUC 5 für Carboplatin und 175 mg/m³ für Paclitaxel - Paclitaxel 175 mg/m² i.v. alle drei Wochen
KEYNOTE 006	ja	ja	laufend Finaler Studienbericht Q1 2017 erwartet	ca. 18 Monate	<p><u>Interventionsarm I:</u> Pembrolizumab 10 mg/kg KG i.v. alle zwei Wochen</p> <p><u>Interventionsarm II:</u> Pembrolizumab 10 mg/kg KG i.v. alle drei Wochen</p> <p><u>Kontrollarm:</u> Ipilimumab 3 mg/kg KG i.v. alle drei Wochen</p>
KEYNOTE 022	ja	ja	laufend	Studien- beginn 05/2014; geschätz- te Dauer: ca. 38 Monate	<p>Part 1+2 (offene Studie): Dosisescalation</p> <p>Part 3 (doppelblinde Studie):</p> <p><u>Interventionsarm:</u> Pembrolizumab 2 mg/kg KG i.v.</p>

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studien- dauer	Therapiearme
					+ Dabrafenib 150 mg p.o. aufgeteilt in zwei Dosen pro Tag + Trametinib 2 mg p.o. einmal täglich <u>Kontrollarm:</u> Placebo (Saline IV) + Dabrafenib 150 mg p.o. aufgeteilt in zwei Dosen pro Tag + Trametinib 2 mg p.o. einmal täglich
KEYNOTE 029	ja	ja	laufend	Studien- beginn: 03/2014; geschätz- te Dauer: ca. 46 Monate	<u>Interventionsarm I:</u> Pembrolizumab 2 mg/kg KG i.v. alle drei Wochen + PegIFN-2b 1,2 oder 3 µg/kg s.c.; einmal pro Woche in jedem 6- Wochen-Zyklus <u>Interventionsarm II:</u> Pembrolizumab 2 mg/kg KG i.v. alle drei Wochen + Ipilimumab 1 mg/kg KG i.v. alle drei Wochen <u>Interventionsarm III:</u> Pembrolizumab 2 mg/kg KG i.v. alle drei Wochen
KEYNOTE 054	ja	ja	laufend	Studien- beginn: 05/2015; geschätz- te Dauer ca. 36 Monate	<u>Interventionsarm:</u> Pembrolizumab 200 mg i.v. an Tag 1 eines jeden 21-Tages- Zyklus für bis zu einem Jahr <u>Kontrollarm:</u> Placebo i.v. an Tag 1 eines jeden 21-Tages- Zyklus für bis zu einem Jahr

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studien- dauer	Therapiearme
Weitere randomisierte, kontrollierte Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war					
MASTERKEY 265	nein	nein	laufend	Studien- beginn: 12/2014; geschätz- te Dauer: ca. 45 Monate	<p><u>Phase 1b</u></p> <p><u>Interventionsarm:</u> Vor Studienbeginn: Talimogene laherparepvec als Monotherapie für zwei Zyklen (Zyklus 1: Woche -5; Zyklus 2: Woche -2) als intraläsionale Injektionen</p> <p>Studienbeginn (Zyklus 3): Talimogene laherparevec in Woche 0, 3, 5, 7. Ab Woche 9 alle drei Wochen als intraläsionale Injektionen + Pembrolizumab 200 mg i.v. alle zwei Wochen</p> <p><u>Phase 3</u></p> <p><u>Interventionsarm I:</u> Talimogene laherparevec in Woche 0, 3, 5, 7. Ab Woche 9 alle drei Wochen als intraläsionale Injektionen + Pembrolizumab 200 mg i.v. alle drei Wochen</p> <p><u>Interventionsarm II:</u> Pembrolizumab 200 mg i.v. alle drei Wochen</p>
NCT02318771	ja	nein	laufend	Studien- beginn: 12/2014; geschätz- te Dauer: 49	<p><u>Interventionsarm I:</u> Radiotherapie (1 Fraktion, 8 Gy, Tag 1) + Biopsie (3-10 Tage nach Radiotherapie)</p>

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studien- dauer	Therapiearme
				Monate	<p>+ Pembrolizumab 200 mg i.v. (0-7 Tage nach Biopsie, Tag 1 eines jeden 21-Tages- Zyklus)</p> <p><u>Interventionsarm II:</u> Radiotherapie (5 Fraktionen, 4 Gy, Tag 1-5) + Biopsie (3-10 Tage nach Radiotherapie) + Pembrolizumab 200 mg i.v. (0-7 Tage nach Biopsie, Tag 1 eines jeden 21-Tages- Zyklus)</p> <p><u>Interventionsarm III:</u> Pembrolizumab 200 mg i.v. (Tag 1) + Radiotherapie (1 Fraktion, 8 Gy) + Pembrolizumab 200 mg i.v.</p> <p><u>Interventionsarm IV:</u> Pembrolizumab 200 mg i.v. + Radiotherapie (5 Fraktionen, 4 Gy) + Pembrolizumab 200 mg i.v.</p>
<p>a: Die Beschreibung der Studienarme für die Keynote 001 Studie beschränkt sich auf die randomisierten kontrollierten Melanom-Kohorten (B2 und D).</p> <p>b: Chemotherapie mit dem aktiven Metaboliten MTIC (Dacarbazin, Temozolomid), Paclitaxel-basierte Chemotherapie (Paclitaxel, Carboplatin + Paclitaxel) oder Chemotherapie mit Carboplatin alleine. Auf Empfehlung der FDA wurde Carboplatin als Monotherapie im Rahmen der Änderung 01 des Studienprotokolls am 22.04.2013 entfernt; daher entfällt die Darstellung in der Tabelle. Im Studienprotokoll war eine Paclitaxel-basierte Chemotherapie als Therapiealternative für Patienten, die in der Vorgeschichte ein Therapieversagen unter einer Chemotherapie mit dem aktiven Metaboliten MTIC hatten, vorgesehen.</p> <p>AUC: Area under the curve; FDA: Food and Drug Administration; Gy: Gray; i.v.: intravenös; KG: Körpergewicht; kg: Kilogramm; mg: Milligramm; MTIC: Monomethyl-triazenoimidazol-carboxamid; PegIFN-2b: Pegylated Interferon Alfa-2b, p.o: per os (oral); s.c.: subkutan.</p>					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-4 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 der Tabelle 4-4 ist der 01.06.2015.

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

Tabelle 4-5: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
KEYNOTE 001-Kohorte B2	Nicht E3
KEYNOTE 001-Kohorte D	Nicht E1, E3
KEYNOTE 006	Nicht E1, E2, E3
KEYNOTE 022	Nicht E1, E2, E3
KEYNOTE 029	Nicht E1, E3
KEYNOTE 054	Nicht E1, E2, E3
MASTERKEY 265	Nicht E1, E2, E3
NCT02318771	Nicht E1, E2, E3
E1: Patientenpopulation; E2: Prüfintervention; E3: Vergleichsintervention	

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

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

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

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

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

Die in Abschnitt 4.2.3.2 beschriebene bibliografische Literaturrecherche wurde am 18.05.2015 in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und Cochrane Library auf der DIMDI-Plattform beziehungsweise auf der „Wiley Online Library“ durchgeführt.

Die Suche ergab 154 potentielle Treffer. Nach automatisiertem und händischem Ausschluss der Duplikate (n = 25) wurden die verbleibenden 129 Publikationen gemäß den Einschlusskriterien in 4.2.2 von zwei Personen unabhängig voneinander hinsichtlich ihrer Relevanz selektiert. Von diesen wurden 127 als nicht themenrelevant klassifiziert. Von den verbleibenden zwei Publikationen erfüllte keine Publikation die Einschlusskriterien. Die ausgeschlossenen Publikationen sind im Anhang 4-C im Unterabschnitt 4-C1 unter Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes aufgeführt. Die Vollpublikation war zum Zeitpunkt der Durchführung der Suche noch nicht publiziert. Um eine Vollständigkeit zu gewähren, wird diese im Abschnitt 4.3.1.1.4 mitaufgeführt.

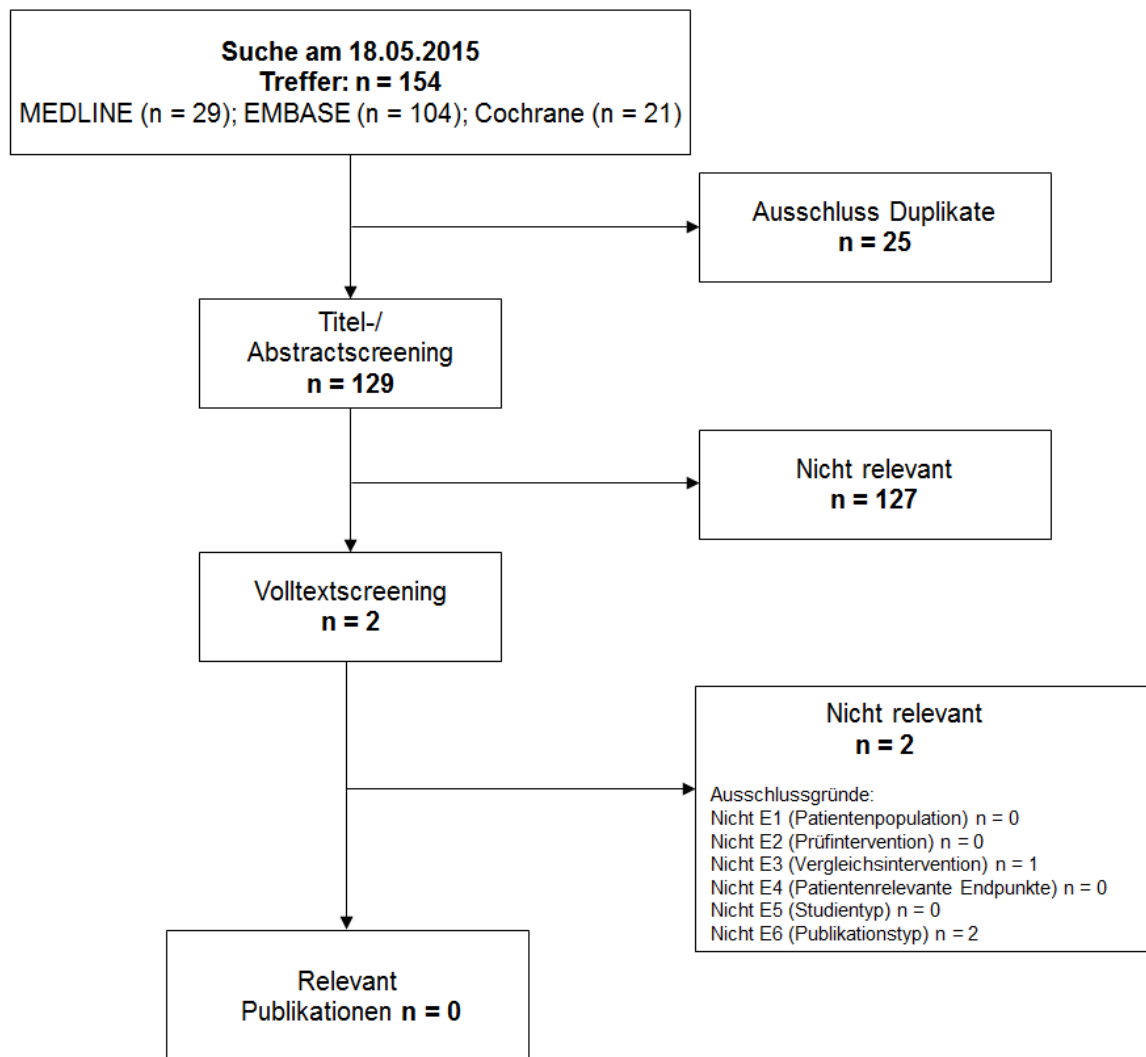


Abbildung 4: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister 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 4-4) 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 19.05.2015 in den in Abschnitt 4.2.3.3 genannten öffentlich zugänglichen Studienregistern. Die identifizierten Studien wurden von zwei Reviewern unabhängig voneinander auf ihre Relevanz bewertet. Es lag eine relevante Studie zu Pembrolizumab vor. Die ausgeschlossenen Studien sind im Anhang 4-D im Unterabschnitt 4-D1 unter Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes aufgeführt.

Tabelle 4-6: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja / nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja / nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)
KEYNOTE 002	ClinicalTrials.gov (27) EU Clinical Trials Register (28) ICTRP Search Portal (29) PharmNet.Bund (30)	ja	nein	laufend Interimsanalyse II (Datenschnitt: 12.05.2014) finaler Studienbericht erwartet Q1 2017
a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-6 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 der Tabelle 4-6 ist der 19.05.2015.

4.3.1.1.4 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 und 4.3.1.1.3) 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 der verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.6 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 4-7: 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)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
placebokontrolliert						
-	-	-	-	-	-	-
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
KEYNOTE 002	ja	ja	nein	ja (31)	ja (27-30)	ja (32, 33)
<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 4.7 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.6 (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>						

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. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. 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 4-8: Charakterisierung der eingeschlossene Studie KEYNOTE 002 – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
KEYNOTE 002	<ul style="list-style-type: none"> - RCT - Phase II - teilweise verblindet^a - multizentrisch - offen - aktivkontrolliert - cross-over^b 	<p>Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasierendem) Melanom, die mit einem BRAF-/MEK-Inhibitor und/oder einer Chemotherapie vorbehandelt sind und deren Krebskrankung unter oder nach Ipilimumab fortschreitet^c</p>	<p>Pembrolizumab 2 mg/kg KG (N = 180)</p> <p>Pembrolizumab 10 mg/kg^d KG (N = 181)</p> <p>Patientenindividuell bestimmte Chemotherapie^e (N = 179)</p>	<p>Screening 28 Tage vor Therapiebeginn</p> <p>Behandlung mit Pembrolizumab bis zum Fortschreiten der Krebskrankung oder dem Auftreten unzumutbarer Toxizität.</p> <p>Behandlung mit Chemotherapie bis zum Fortschreiten der Krebskrankung oder dem Auftreten unzumutbarer Toxizität.</p> <p>Aufgrund von Krankheitsprogression war ein Therapiewechsel in den Pembrolizumab-Arm ab Monat drei erlaubt.</p> <p>Die erwartete Gesamtstudiendauer beträgt etwa 28</p>	<p>73 Zentren in zwölf Ländern: USA (34), Deutschland (11), Frankreich (5), Niederlande (4), Spanien (4), Schweiz (4), Israel (3), Italien (3), Argentinien (2), Australien (1), Norwegen (1), Schweden (1)</p> <p>Beginn: 21. November 2012</p> <p>Datenschnitt: 12 Mai 2014^f</p>	<p><u>Primäre Endpunkte:</u> Gesamtüberleben, Überleben ohne Fortschreiten der Krebskrankung</p> <p><u>Sekundäre Endpunkte:</u> Krankheitssymptomatik, gesundheitsbezogene Lebensqualität, unerwünschte Ereignisse</p>

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

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
				Monate. Überlebensnach- beobachtung: alle drei Monate		
<p>a: Die Patienten und Prüfarzte waren hinsichtlich der Dosierung in den Pembrolizumab-Armen verblindet (2 mg/kg vs. 10 mg/kg).</p> <p>b: Aufgrund von Krankheitsprogression war ein Therapiewechsel in den Pembrolizumab-Arm ab Monat drei erlaubt.</p> <p>c: Vorbehandlung mit Ipilimumab war definiert als Gabe von mindestens zwei Dosen Ipilimumab 3 mg/kg KG und eine nachgewiesene Krankheitsprogression innerhalb von 24 Wochen.</p> <p>d: Der Arm ist für das vorliegende Dossier nicht relevant und wird in den nächsten Tabellen nicht dargestellt</p> <p>e: Chemotherapie mit dem aktiven Metaboliten MTIC (Dacarbazin, Temozolomid), Paclitaxel-basierte Chemotherapie (Paclitaxel, Carboplatin + Paclitaxel) oder Chemotherapie mit Carboplatin alleine. Auf Empfehlung der Zulassungsbehörde (FDA) wurde Carboplatin als Monotherapie im Rahmen der Änderung 01 des Studienprotokolls am 22.04.2013 entfernt. Im Studienprotokoll war eine Paclitaxel-basierte Chemotherapie als Therapiealternative für Patienten, die in der Vorgeschichte ein Therapieversagen unter einer Chemotherapie mit dem aktiven Metaboliten MTIC hatten, vorgesehen.</p> <p>f: Interimsanalyse II: geplant nach 270 Ereignissen (Endpunkt „Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung“) oder nach 215 Ereignissen (Endpunkt „Gesamtüberleben“); finale Analyse: geplant nach 370 Ereignissen (Endpunkt „Gesamtüberleben“).</p> <p>BRAF: Rapidly Accelerated Fibrosarcoma – isoform B (Serine/threonine-Protein Kinase B-Raf); MEK: mitogen-activated extracellular signal-regulated kinase; MTIC: Monomethyl-triazenoimidazol-carboxamid; KG: Körpergewicht</p>						

Tabelle 4-9: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Pembrolizumab 2 mg/kg KG	Patientenindividuell bestimmte Chemotherapie	ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.
KEYNOTE 002	Pembrolizumab 2 mg/kg KG als 30-minütige intravenöse Infusion alle drei Wochen bis zum Fortschreiten der Krebserkrankung oder dem Auftreten unzumutbarer Toxizität.	Chemotherapie mit dem aktiven Metaboliten MTIC - <i>Dacarbazin</i> 1000 mg/m ² als intravenöse Infusion alle drei Wochen, jeweils am ersten Tag eines Zyklus - <i>Temozolomid</i> 200 mg/m ² oral, einmal täglich an fünf aufeinander folgenden Tagen eines 28-tägigen Behandlungszyklus <i>Für Patienten, die in der Vorgeschichte ein Therapieversagen unter einer Chemotherapie mit dem aktiven Metaboliten MTIC hatten:</i> Paclitaxel-basierte Chemotherapie - <i>Paclitaxel</i> 175 mg/m ² als intravenöse Infusion alle drei Wochen, jeweils am ersten Tag eines Zyklus - <i>Carboplatin plus Paclitaxel:</i> Zyklus 1-4: AUC von 6 für Carboplatin und 225 mg/m ³ für Paclitaxel Zyklus 5-10 (verbindliche Dosisreduktion): AUC von 5 für Carboplatin und 175 mg/m ³ für Paclitaxel Jeweils als intravenöse Infusion alle drei Wochen, am ersten Tag eines Zyklus Patienten, die bereits während der Zyklen 1 bis 4 eine Dosisreduktion hatten, benötigen zum Zyklus 5 keine Dosisreduktion - <i>Carboplatin</i> als Monotherapie wurde im	<u>Vorbehandlung mit:</u> Chemotherapie Immuntherapie BRAF Inhibitoren MEK Inhibitoren Ipilimumab 3 mg/kg KG <u>Begleitmedikationen,</u> die für das Wohlergehen des Patienten notwendig sind <u>Nicht erlaubte Medikationen:</u> während der Screening- und Behandlungsphase: Antineoplastische Chemotherapie Biologika Immuntherapien Lebendimpfstoffen <u>Wash out für Therapiewechler:</u> 28-Tage Auswaschphase zwischen der letzten Chemotherapie-Dosis und der ersten Pembrolizumab- Dosis

Studie	Pembrolizumab 2 mg/kg KG	Patientenindividuell bestimmte Chemotherapie	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
		Rahmen der Änderung 01 des Studienprotokolls am 22.04.2013 entfernt.	
		Behandlung mit Chemotherapien erfolgte bis zum Fortschreiten der Krebserkrankung oder dem Auftreten unzumutbarer Toxizität	
AUC: area under the curve; BRAF: Rapidly Accelerated Fibrosarcoma – isoform B (Serine/threonine-Protein Kinase B-Raf); MEK: mitogen-activated extracellular signal-regulated kinase; KG: Körpergewicht; MTIC: Methyl-triazenoimidazol-carboxamid			

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

Studie: KEYNOTE 002	Pembrolizumab 2 mg/kg KG N = 180	Patientenindividuell bestimmte Chemotherapie^a N = 179
Geschlecht, n (%)		
Männlich	104 (57,8)	114 (63,7)
Weiblich	76 (42,2)	65 (36,3)
Alter (Jahre)		
Mittelwert (SD)	59,5 (14,9)	60,5 (12,7)
Median (Spannweite)	62,0 (15-87)	63,0 (27-87)
Hautfarbe, n (%)		
Weiß	176 (97,8)	172 (96,1)
Nicht-Weiß	4 (2,2)	7 (3,9)
ECOG-Leistungsstatus ^b , n (%)		
0	98 (54,4)	99 (55,3)
1	80 (44,4)	80 (44,7)
fehlend	2 (1,1)	0 (0,0)
Tumorstadium ^c , n (%)		
III	1 (0,6)	4 (2,2)
IIIA	1 (0,6)	0 (0,0)
IIIB	6 (3,3)	1 (0,6)
IIIC	7 (3,9)	5 (2,8)
IV	165 (91,7)	169 (94,4)
Ausmaß der Metastasierung ^d , n (%)		
M0	1 (0,6)	2 (1,1)
M1A	9 (5,0)	15 (8,4)
M1B	22 (12,2)	15 (8,4)
M1C	148 (82,2)	147 (82,1)
BRAF-V600-Status, n (%)		
mutiert	44 (24,4)	41 (22,9)
Wildtyp	136 (75,6)	138 (77,1)
Tumorgroße zur Baseline (mm) ^e		
Mittelwert (SD)	121,9 (89,2)	126,1 (96,6)
Median (Spannweite)	95,0 (10-428)	102,0 (11-568)
Baseline LDH-Wert, n (%)		
normal	99 (55,0)	107 (59,8)
erhöht [\geq 110% ULN]	77 (42,8)	68 (38,0)
unbekannt	2 (1,1)	3 (1,7)
fehlend	2 (1,1)	1 (0,6)

Studie: KEYNOTE 002	Pembrolizumab 2 mg/kg KG N = 180	Patientenindividuell bestimmte Chemotherapie ^a N = 179
Anzahl vorangegangener Therapielinien ^f , n (%)		
0	1 (0,6)	0 (0,0)
1	40 (22,2)	47 (26,3)
2	79 (43,9)	78 (43,6)
3	32 (17,8)	32 (17,9)
4	12 (6,7)	12 (6,7)
5 oder mehr	16 (8,9)	10 (5,6)
PD-L1 Expression ^g , n (%)		
positiv	98 (54,4)	98 (54,7)
negativ	47 (26,1)	37 (20,7)
unbekannt	35 (19,4)	44 (24,6)
<p>a: Chemotherapie mit dem aktiven Metaboliten MTIC (Dacarbazin, Temozolomid), Paclitaxel-basierte Chemotherapie (Paclitaxel, Carboplatin + Paclitaxel) oder Chemotherapie mit Carboplatin alleine.</p> <p>b: ECOG-Leistungsstatus: (0) - Normale uneingeschränkte Aktivität wie vor der Erkrankung; (1)-Einschränkung bei körperlicher Anstrengung, aber gefähig; leichte körperliche Arbeit möglich</p> <p>c: Tumorstadium III: Tumore, die sich zu den regionalen Lymphknoten ausgebreitet haben; Tumorstadium IV: das Melanom hat sich über die regionalen Lymphknoten hinweg zu entfernterliegenden Seiten des Körpers ausgebreitet.</p> <p>d: Ausmaß der Metastasierung: M0: keine Anzeichen für Fernmetastasen; M1: Fernmetastasen vorhanden; M1A: Entfernte Hautlokalisation, subkutan oder knotige Metastase(n); M1B: Lungenmetastase(n); M1C: Alle anderen viszeralen Metastasen, jede Fernmetastase</p> <p>e: Daten zur Tumorgröße zur Baseline lagen sowohl im Kontrollarm als auch im 2 mg/kg Pembrolizumab-Arm für nur jeweils 165 Patienten vor.</p> <p>f: Falls die Anzahl vorhergehender Therapielinien 0 beträgt, handelt es sich hier um Patienten, die nur adjuvante/neoadjuvante Therapien erhalten haben.</p> <p>g: PD-L1 positiv ist definiert als Allred Proportion Score (APS) von ≥ 2 und PD-L1 negativ als APS von 0 oder 1</p> <p>BRAF: Rapidly Accelerated Fibrosarcoma – isoform B (Serine/threonine-Protein Kinase B-Raf); ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; IL-2: Interleukin-2; LDH: Laktatdehydrogenase; mm: Millimeter; PD-1: programmed cell death 1; MTIC: Methyl-triazenoimidazol-carboxamid; PD-L1: Ligand für PD-1; ULN: upper limit of normal; SD: Standardabweichung</p>		

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. 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.

Die Studie KEYNOTE 002 ist eine multizentrische, offene, randomisierte, aktivkontrollierte, Phase-II-Zulassungsstudie mit drei parallelen Studienarmen (N = 540). In die Studie wurden erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasierendem) Melanom, die mit einem BRAF-/MEK-Inhibitor und/oder einer Chemotherapie vorbehandelt sind und deren Krebserkrankung fortschreitet, eingeschlossen. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1), LDH-Wert (normal vs. erhöht [≥ 110 % ULN]) und BRAF-V600-Mutationsstatus (mutiert vs. Wildtyp) in drei Studienarme:

Pembrolizumab 2 mg/kg KG (N = 180), Pembrolizumab 10 mg/kg KG (N = 181), patientenindividuell bestimmte Chemotherapie (N = 179).

Ziel der qualitativ und methodisch hochwertig durchgeführten, zulassungsrelevanten und ergebnissicheren Studie ist es, das Gesamtüberleben, das Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung, die Krankheitssymptomatik, die gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie die Verträglichkeit von Pembrolizumab gegenüber einer patientenindividuell bestimmten Chemotherapie bei Patienten mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasierendem) Melanom, die mit einem BRAF-/MEK-Inhibitor und/oder einer Chemotherapie vorbehandelt sind und deren Krebserkrankung fortschreitet, zu untersuchen.

Alle Patienten waren mit Ipilimumab vorbehandelt und hatten nach mindestens zwei Dosen eine dokumentierte Krankheitsprogression innerhalb von 24 Wochen. Über 70 % der Patienten hatten zuvor mindestens zwei systemische Therapien zur Behandlung des fortgeschrittenen Melanoms erhalten; über 95 % der Patienten mit BRAF-mutiertem Melanom waren mit Vemurafenib, Dabrafenib oder einen zugelassenen BRAF und/oder MEK-Inhibitor vorbehandelt. Während der Screening- und Behandlungsphase waren keine anderen Krebstherapien erlaubt.

Die Eignung einer Chemotherapie für einen Patienten wurde vom Studienarzt in Abhängigkeit von der vor Randomisierung erhaltenen Chemotherapie individuell bestimmt: Bei Therapieversagen unter einer Chemotherapie mit dem aktiven Metaboliten MTIC (Dacarbazin, Temozolomid), war eine Paclitaxel-basierte Chemotherapie (Paclitaxel, Carboplatin + Paclitaxel) oder eine Chemotherapie mit Carboplatin alleine vorgesehen; bei Therapieversagen unter einer Paclitaxel-basierten Chemotherapie oder einer Chemotherapie mit Carboplatin alleine war eine Chemotherapie mit dem aktiven Metaboliten MTIC vorgesehen. Auf Empfehlung der FDA wurde Carboplatin als Monotherapie im Rahmen der Änderung 01 des Studienprotokolls am 22.04.2013 entfernt. Die Verteilung der Patienten auf die vom Studienarzt vor Randomisierung individuell bestimmten Chemotherapien war in beiden Studienarmen vergleichbar.

Das Vorgehen zur Bestimmung einer patientenindividuell bestimmten Chemotherapie in Abhängigkeit von der Vortherapie ist in dieser besonderen Versorgungssituation auf deutsche Patienten mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasierendem) Melanom, die mit einem BRAF-/MEK-Inhibitor und/oder einer Chemotherapie vorbehandelt sind und deren Krebserkrankung fortschreitet, übertragbar. Unter anderem zeigte sich in der Zulassungsstudie KEYNOTE 002, dass 23 % der deutschen Studienteilnehmer in diesem Krankheitsstadium bereits ein Therapieversagen unter einer Paclitaxel-basierten Chemotherapie hatten und daher Bedarf für eine Chemotherapie mit dem aktiven Metaboliten MTIC bestand (Tabelle 4-11). Somit sind die Ergebnisse der Zulassungsstudie KEYNOTE 002 relevant für den deutschen Versorgungskontext. Des Weiteren waren alle Patienten in der KEYNOTE 002 Studie vor Studieneinschluss auf vorhandene Treibermutationen (BRAF-V600-Mutationsstatus) getestet, die den deutschen Versorgungskontext entspricht (34). Die Hälfte der Studienpopulation wurde in europäischen Zentren eingeschlossen darunter elf Zentren in Deutschland. Da die Empfehlungen der europäischen Leitlinie (35) den

Empfehlungen der deutschen Leitlinie (34) entsprechen, ist eine Übertragbarkeit der Daten der KEYNOTE 002 Studie auf die deutsche Versorgungssituation gegeben.

Tabelle 4-11: Art der Chemotherapie in der Vorgeschichte (Studienzentren in Deutschland) – KEYNOTE 002 Studie

Studie: KEYNOTE 002 Patienten in deutschen Studienzentren, die in den Behandlungsarm patientenindividuell bestimmte Chemotherapie randomisiert wurden (N = 26) ^a	Therapieversagen unter Chemotherapie: Art der Chemotherapie in der Vorgeschichte (Mehrfachnennungen möglich)		
	Chemotherapeutika mit dem aktiven Metaboliten MTIC N (%)	Paclitaxel-basierte Chemotherapien N (%)	Carboplatin N (%)
Randomisiert zu ...			
Chemotherapeutika mit dem aktiven Metaboliten MTIC ^b	1 (3,8)	6 (23,1)	1 (3,8)
Paclitaxel-basierte Chemotherapien ^c	11 (42,3)	0 (0,0)	0 (0,0)
Carboplatin ^d	3 (11,5)	4 (15,4)	0 (0,0)

a: Studienzentren in Deutschland
b: Chemotherapeutika mit dem aktiven Metaboliten MTIC (Dacarbazin, Temozolomid)
c: Paclitaxel-basierte Chemotherapien (Paclitaxel, Paclitaxel + Carboplatin)
d: Auf Empfehlung der Zulassungsbehörde (FDA) wurde Carboplatin als Monotherapie im Rahmen der Änderung 01 des Studienprotokolls am 22.04.2013 entfernt.
MTIC: Monomethyl-triazenoimidazol-carboxamid

Generell wurden die Patienten bis zum Fortschreiten der Krebserkrankung oder bis zum Eintreten unzumutbarer therapiebedingter Toxizität behandelt. Das Fortschreiten der Krebserkrankung wurde mithilfe bildgebender Verfahren anhand der RECIST-Kriterien Version 1.1 durch ein unabhängiges Prüfkomitee Baseline, zu Woche 12, alle sechs Wochen bis Woche 48 und alle 12 Wochen danach beurteilt. Bei einer bestätigten Krankheitsprogression konnten die Patienten in allen drei Behandlungsarmen mit Folgetherapien behandelt werden. Patienten im Chemotherapie-Arm war ab Monat drei ein Therapiewechsel in einen der Pembrolizumab-Arme erlaubt; der Therapiewechsel in den 2 mg/kg- oder 10 mg/kg-Arm erfolgte randomisiert und verblindet. Insgesamt wechselten 48 % der Patienten aus dem Chemotherapie-Arm in einen der Pembrolizumab-Arme (Tabelle 4-12).

Tabelle 4-12: Folgetherapien nach Beendigung der Studientherapie – KEYNOTE 002 Studie

Studie: KEYNOTE 002 Folgetherapien	Pembrolizumab 2mg/kg KG		Patientenindividuell bestimmte Chemotherapie	
	Anzahl Patienten (% von N)		Anzahl Patienten (% von N)	
ITT Population (N)	180		179	
Unter Studienmedikation (IA II)	52	29 %	14	8 %
Nie Studienmedikation genommen	2	1 %	8	4 %
Studienmedikation abgebrochen	126	70 %	157	87 %
Wegen Fortschreiten der Erkrankung	89	49 %	128 ^a	71 %
Wegen Tod	0	0 %	1	1 %
Wegen Unverträglichkeit	21	12 %	18	10 %
Entscheidung Patient	9	5 %	7	4 %
Entscheidung Studienarzt	6	3 %	3	2 %
Non-Compliance	1	1 %	0	0 %
Folgetherapie nach Abbruch der Studienmedikation				
Pembrolizumab	nicht zutreffend		46	26 %
Andere Immuntherapie	4	2 %	8	4 %
Chemotherapie	17	9 %	7	4 %
BRAF/MEK-Inhibitor	20	11 %	11	6 %
Andere	10	6 %	4	2 %
a: Therapiewechsler berücksichtigt (N = 86)				
IA: Interimsanalyse II (Datenschnitt: 12. Mai 2014); ITT: Intention to treat; BRAF: Rapidly Accelerated Fibrosarcoma – isoform B (Serine/threonine-Protein Kinase B-Raf); MEK: mitogen-activated extracellular signal-regulated kinase; KG: Körpergewicht				

Das mittlere Alter der eingeschlossenen Patienten in den für die vorliegende Nutzenbewertung relevanten Behandlungsarmen war 59,5 Jahre im Pembrolizumab 2 mg/kg-Arm und 60,5 Jahren im Chemotherapie-Arm. Bei über 90 % der Patienten hatte sich das Melanom bereits über die regionalen Lymphknoten hinweg zu entfernter liegenden Seiten des Körpers ausgebreitet (Tumorstadium IV). Bei über 80 % der Patienten lagen viszerale Metastasen bzw. Fernmetastasen vor (MIC-Stadium). Die mediane Behandlungsdauer im Pembrolizumab-Arm war deutlich länger als im Chemotherapie-Arm (112,5 Tage vs. 61 Tage).

Zum Zeitpunkt der Dossierabgabe liegen für die Studie KEYNOTE 002 Ergebnisse der Analysen zum Zeitpunkt „Beginn des erlaubten Therapiewechsels“ (Monat drei) und der Interimsanalyse II vor. Diese war nach 270 Fällen von Krankheitsprogression oder Todesfällen geplant und wurde am 12. Mai 2014 durchgeführt. Die finale Analyse zum Gesamtüberleben ist nach Auftreten von 370 Todesfällen geplant, um eine ausreichende Power sicherzustellen. Bis 12. Mai 2014 sind 215 Ereignisse aufgetreten; es wird erwartet, dass der finale Studienbericht im ersten Quartal des Jahres 2017 verfügbar sein wird (36).

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 0.

Tabelle 4-13: 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 002	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials der Zulassungsstudie KEYNOTE 002 basiert auf den Ergebnissen der unter Anhang 4-F durchgeführten und durch Quellen belegten Einschätzung. In dieser offenen Studie waren Patienten und behandelnde Personen nicht verblindet. Ein Therapiewechsel aufgrund eines Fortschreitens der Krebserkrankung war ab Monat drei erlaubt; eine Auswertung vor und nach erlaubtem Therapiewechsel ist somit möglich. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren wurden nicht identifiziert. Somit ist das Verzerrungspotenzial 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 4-14: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Gesamtüberleben	Krankheits-symptomatik	Gesundheits-bezogene Lebensqualität	Unerwünschte Ereignisse
KEYNOTE 002	ja	ja	ja	ja

4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> - RCT

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

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

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind
- 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

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

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 4.2.5.2.3). 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 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 4-15: Operationalisierung des Endpunkts Gesamtüberleben

Studie	Operationalisierung
KEYNOTE 002	Das Gesamtüberleben ist definiert als Zeitraum (in Monaten) von der Randomisierung bis zum Tod unabhängig von der zugrundeliegenden Ursache. Patienten die im Verlauf der Studie nicht verstarben wurden zum Zeitpunkt des letzten Studienkontaktes zensiert.

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 4-16: 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 002	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Da es sich bei den für die Nutzenbewertung relevanten Studienarmen um einen offenen Vergleich handelt, waren die Endpunkterheber nicht verblindet. Das offene Studiendesign hat jedoch keinen Einfluss auf diesen Endpunkt (37). Der Endpunkt Gesamtüberleben wurde innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die alle randomisierten Patienten einschloss, unabhängig davon, ob sie die Studienmedikation eingenommen hatten oder nicht. In der KEYNOTE 002 Studie war im Falle eines Fortschreitens der Krebserkrankung für Patienten im Kontrollarm ab Monat drei ein Therapiewechsel in den Interventionsarm bei einer Krankheitsprogression vorgesehen.

Der hohe Anteil an Patienten, die wegen des Fortschreitens der Krebserkrankung unter der patientenindividuell bestimmten Chemotherapie in einen der Pembrolizumab-Arme wechselten (48 %), beeinflusst in der KEYNOTE 002 Studie die Effektschätzer des Endpunkts Gesamtüberleben bedeutsam. Das längere Überleben im Kontrollarm wegen der Patienten mit Therapiewechsel zu Pembrolizumab führt zu einer Überschätzung des Therapieeffekts der patientenindividuell bestimmten Chemotherapie (Abbildung 5; siehe auch Abschnitt 4.2.5.2.3).

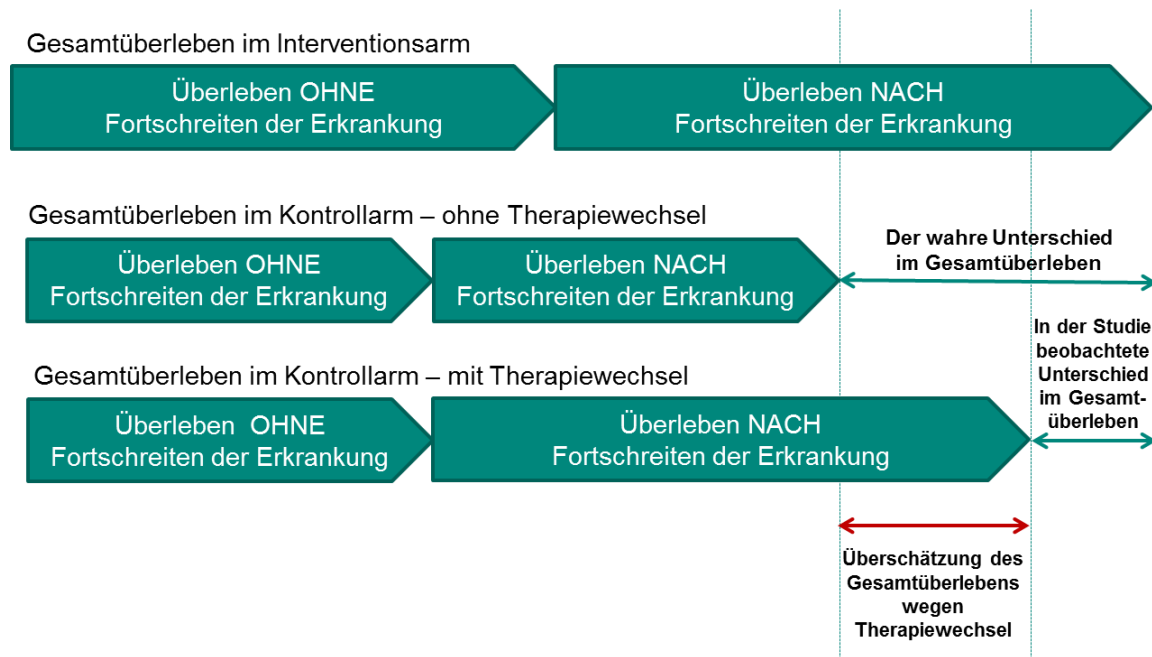


Abbildung 5: Einfluss eines Therapiewechsels aus dem Kontrollarm in den Interventionsarm (Schematische Darstellung)

Wegen der Verwendung geeigneter Methoden zur Adjustierung des Effektschätzers hinsichtlich des Einflusses eines Therapiewechsels für den Endpunkt Gesamtüberleben, wurde das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig bewertet.

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.

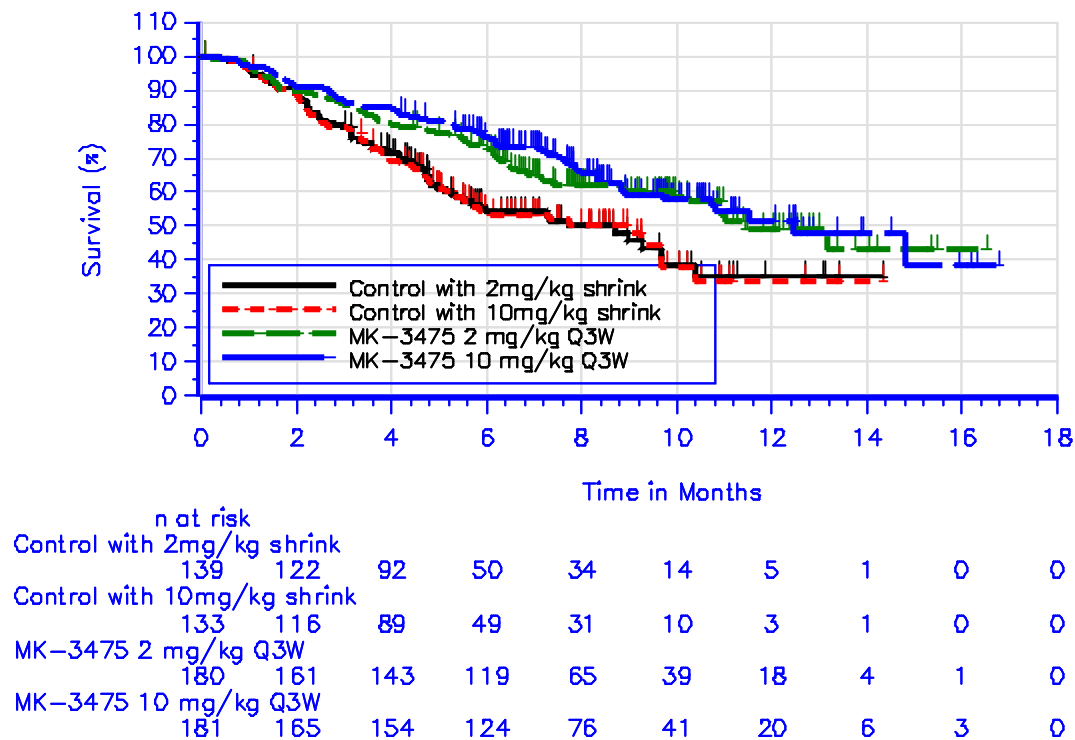
In der KEYNOTE 002 Studie wurden für den Endpunkt Gesamtüberleben Analysen zum Zeitpunkt des Beginns des erlaubten Therapiewechsels vom Chemotherapie-Arm zum Pembrolizumab-Arm (Monat drei) und zum Zeitpunkt der geplanten Interimsanalyse (Datenschnitt 12.05.2014) durchgeführt. Die Ableitung des Zusatznutzens basiert auf den Ergebnissen der Adjustierung mittels zweistufigen Verfahrens (siehe Abschnitt 4.2.5.2.3).

Tabelle 4-17: Ergebnisse für das Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 002	Pembrolizumab 2 mg/kg KG		Patientenindividuelle Chemotherapie ^a		Pembrolizumab 2 mg/kg KG vs. Patientenindividuelle Chemotherapie ^a	
Gesamtüberleben	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95%-KI]		Mediane Überlebenszeit in Monaten [95%-KI]		Hazard Ratio ^c [95%-KI]	p-Wert ^{c,d}
	N ^b		N ^b			
mit Adjustierung für Therapiewechsel: 2-stufiges Verfahren ^e	180	11,4 [10,2; n.a.]	179	8,7 [5,4; 9,7]	0,63 [0,45; 0,89]	0,008
mit Adjustierung für Therapiewechsel: RPSFT ^e	180	11,4 [10,2; n.a.]	179	11,1 [9,7; n.a.]	0,81 [0,51; 1,20]	0,458
Per-Protokoll-Analyse ^e	180	11,4 [10,2; n.a.]	179	9,7 [9,0; n.a.]	0,85 [0,59; 1,22]	0,379
Intention-to-treat-Analyse ^e	180	11,4 [10,2; n.a.]	179	11,6 [9,0; 16,3]	0,88 [0,64; 1,22]	0,459
vor Therapiewechsel (Monat 3)	180	n.a.	179	n.a.	1,00 [0,58; 1,73]	0,996

a: Therapie nach Entscheidung des Prüfarztes unter Berücksichtigung der vorangegangenen Chemotherapie vor Randomisierung: Chemotherapie mit dem aktiven Metaboliten MTIC (Dacarbazin, Temozolomid), Paclitaxel-basierte Chemotherapie (Paclitaxel, Carboplatin + Paclitaxel) oder Chemotherapie mit Carboplatin alleine
b: Population: Intention-to-treat
c: Cox-Proportional-Hazard-Modell, stratifiziert nach ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1), LDH-Werte (normal vs. erhöhte LDH-Werte $\geq 110\%$ ULN), BRAF-V600-Status (Mutiert vs. Wildtyp)
d: zweiseitiger p-Wert basierend auf Wald-Statistik
e: Interimsanalyse II (Datenschnitt: 12. Mai 2014)
BRAF: Rapidly Accelerated Fibrosarcoma – isoform B (Serine/threonine-Protein Kinase B-Raf); ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; KG: Körpergewicht; kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; LDH: Laktatdehydrogenase; mg: Milligramm; MTIC: Monomethyl-triazenoimidazol-carboxamid; n.a.: nicht anwendbar; RPSFT: Rank-preserving-structural-failure-time; ULN: upper limit of normal.

Nach Adjustierung mittels zweistufigem Verfahren zeigt die Analyse des Gesamtüberlebens zum Zeitpunkt der geplanten Interimsanalyse II (Datenschnitt: 12 Mai 2014) ein Hazard Ratio von 0,63 zugunsten von Pembrolizumab 2 mg/kg. Statistische Signifikanz wurde erreicht (95 %-KI: [0,45; 0,89]; p = 0,008). Das entspricht einer 37 % Verringerung des Risikos zu Versterben für die Patienten im Pembrolizumab-Arm im Vergleich zum patientenindividuell bestimmten Chemotherapie-Arm. Patienten unter Pembrolizumab leben im Median 2,7 Monate länger als Patienten unter patientenindividuell bestimmter Chemotherapie (11,4 Monate vs. 8,7 Monate) (Tabelle 4-17 und Abbildung 6).



(Database Cutoff Date: 12 MAY 2014)

Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurve für das Gesamtüberleben adjustiert nach zweistufigem Verfahren (Datenschnitt 12.05.2014) - KEYNOTE 002 Studie

Die Analyse des Gesamtüberlebens vor Therapiewechsel zeigt ein Hazard Ratio von 1,00 (95 %-KI: [0,58; 1,73]; $p = 0,996$). Die Analysen des Gesamtüberlebens zum Zeitpunkt der geplanten Interimsanalyse (mit und ohne Zensierung der Therapiewechsler, Adjustierung mittels RPSFTM) zeigen numerisch den Vorteil von Pembrolizumab vs. der patientenindividuell bestimmten Chemotherapie auf das Gesamtüberleben. Aufgrund der Verzerrung zuungunsten von Pembrolizumab beinhaltet das 95 % Konfidenzintervall den Wert 1 (Tabelle 4-17).

Ergebnisse unterstützender Analysen

Insgesamt wechselten in der Zulassungsstudie KEYNOTE 002 46 Patienten von der Kontrollgruppe in den 2 mg/kg Pembrolizumab-Arm (Abbildung 7).

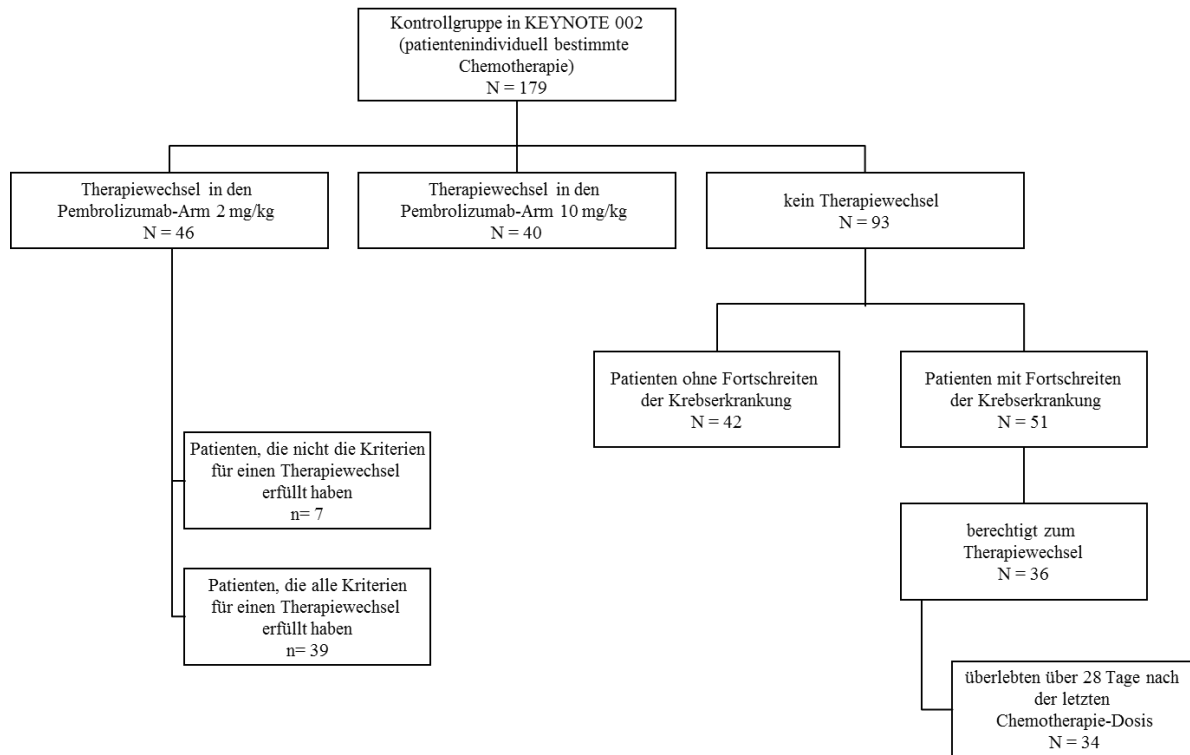


Abbildung 7: Patientenfluss durch Therapiewechsel - KEYNOTE 002 Studie

Tabelle 4-18 zeigt, dass sich die Gruppen der wechselnden und nicht-wechselnden Patienten hinsichtlich der Stratifikationsfaktoren (ECOG-Leistungsstatus, LDH-Wert, BRAF-V600-Mutationsstatus) sowie relevanter Krankheits- und Patientencharakteristika (Alter, Geschlecht, Tumorgröße zum Zeitpunkt der Krankheitsprogression, Ausmaß der Metastasierung zum Zeitpunkt des Therapiewechsels) ähnlich sind.

Tabelle 4-18: Vergleich der Patienten mit Therapiewechsel und der Patienten, die den Therapiearm nicht wechselten - KEYNOTE 002 Studie

Prognostische Faktoren ^a	Gruppe der wechselnde Patienten ^b N = 39	Gruppe der nicht-wechselnde Patienten N = 34
Geschlecht, n (%)		
Männlich	22 (56,4)	23 (67,6)
Weiblich	17 (43,6)	11 (32,4)
Alter (Jahre)		
Mittelwert (SD)	61,5 (13,1)	61,1 (11,4)
ECOG-Leistungsstatus zum Zeitpunkt der Krankheitsprogression ^c , n (%)		
0	17 (43,6)	14 (41,2)
1	22 (56,4)	20 (58,8)
BRAF-V600-Status, n (%)		
mutiert	9 (23,1)	6 (17,6)
Wildtyp	30 (76,9)	28 (82,4)
Tumorgröße zum Zeitpunkt der Krankheitsprogression (mm)		
Mittelwert (SD)	111 (88,0)	140 (87,0)
LDH-Wert zum Zeitpunkt der Krankheitsprogression		
Mittelwert (SD)	6,2 (6,5)	9,3 (5,4)
Ausmaß der Metastasierung ^d , n (%)		
M0	1 (2,6)	0 (0,0)
M1A	5 (12,8)	2 (5,9)
M1B	2 (5,1)	0 (0,0)
M1C	31 (79,5)	32 (94,1)
a: Im Modell (Stufe 1) eingeschlossene Kovariablen b: Therapiewechsel von patientenindividuell bestimmten Chemotherapie-Arm in den Pembrolizumab 2mg/kg-Arm c: ECOG-Leistungsstatus: (0)- Normale uneingeschränkte Aktivität wie vor der Erkrankung; (1) - Einschränkung bei körperlicher Anstrengung, aber gefähig; leichte körperliche Arbeit möglich d: Ausmaß der Metastasierung: M0: keine Anzeichen für Fernmetastasen; M1: Fernmetastasen vorhanden; M1A: Entfernte Hautlokalisation, subkutan oder knotige Metastase(n); M1B: Lungenmetastase(n); M1C: Alle anderen viszerale Metastasen, jede Fernmetastase BRAF: Rapidly Accelerated Fibrosarcoma – isoform B (Serine/threonine-Protein Kinase B-Raf); ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; mm: Milimeter; SD: Standardabweichung		

In der ersten Stufe des zweistufigen Verfahrens werden drei parametrische Modelle für die Adjustierung des Behandlungseffektes eines Therapiewechsels in Betracht gezogen (Weibull, Log-normal, Gompertz). Das Log-normal Modell konnte sich der vorliegenden Datensituation am besten anpassen (AIC: 414,6 vs. 416,4 vs. 416,7; BIC: 421,5 vs. 423,3 vs. 423,6) (Abbildung 8).

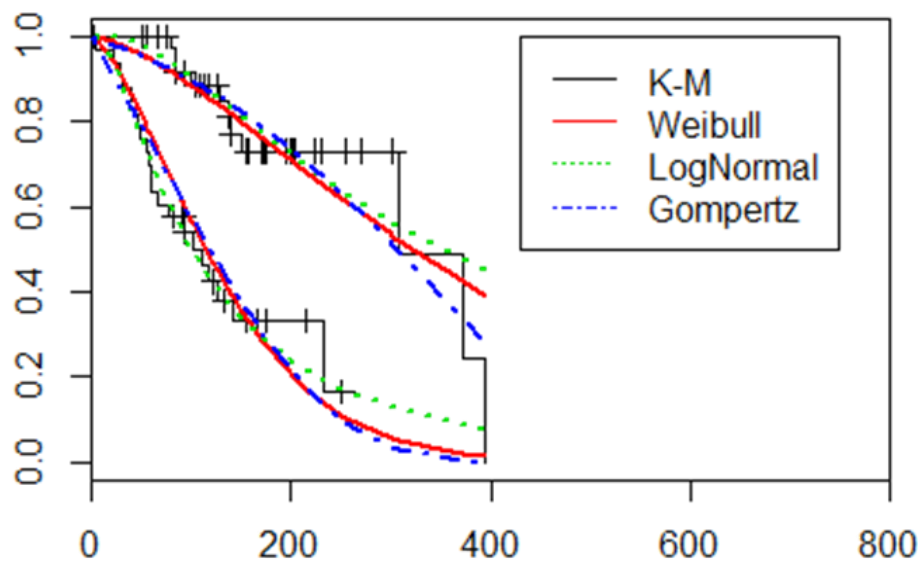


Abbildung 8: Anpassung der modellierten Überlebenszeitkurven basierend auf dem zweistufigen Verfahren an die beobachteten Daten der wechselnden (obere Kaplan-Meier-Kurve) und nicht-wechselnden Patienten (untere Kaplan-Meier-Kurve) – KEYNOTE 002 Studie

In der vorliegenden Analyse werden die Annahmen des zweistufigen Verfahrens erfüllt (23): (1) der Therapiewechsel in den Interventionsarm erst nach einem präspezifizierten Ereignis erlaubt war (Fortschreiten der Krebserkrankung); (2) Faktoren, die das Gesamtüberleben relevant beeinflussen, werden berücksichtigt (Stratifikationsfaktoren, relevante Krankheits- und Patientencharakteristika); (3) möglichst kurzer Abstand zwischen Fortschreiten der Krebserkrankung und sekundäre Baseline (Tag 0 nach Krankheitsprogression). Eine Sensitivitätsanalyse, die die Auswirkungen der Auswahl des Zeitabstands zwischen Fortschreiten der Krebserkrankung und sekundärer Baseline prüft (Tag 14 nach Krankheitsprogression), bestätigt die Ergebnisse (HR = 0,67; 95 %-KI: [0,48; 0,93]; $p = 0,017$)

Des Weiteren wurde eine Untersuchung mit dem Ziel, der im zweistufigen Verfahren geschätzten Überlebenszeitkurve für den Chemotherapie-Arm in KEYNOTE 002 eine prognostizierte Überlebenszeitkurve als Referenz gegenüberzustellen, durchgeführt.

Die prognostizierte Überlebenszeitkurve wurde mit dem von Korn *et al.* 2008 (38) publizierten Berechnungsalgorithmus basierend auf einer Meta-Analyse von patientenindividuellen Daten aus 42 Phase-II-Studien geschätzt. Das Ziel der von Korn *et al.* 2008 (38) publizierten Meta-Analyse war die identifizierung von unabhängigen Prädiktoren für die Endpunkte Gesamtüberleben und Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung zur Berechnung von Richtwerten („benchmarks“) für eine Entscheidung, ob die Weiterentwicklung eines Wirkstoffs sinnvoll ist, basierend auf den Ergebnissen einer

zukünftigen Phase-II-Studie. Für diese Analyse wurden sämtliche klinische Studien, die zwischen 1975 und 2005 von den Kooperationspartnern Southwest Oncology Group, Eastern Cooperative Oncology Group, Cancer and Leukemia Group B, North Central Cancer Treatment Group und der Clinical Trials Group of the National Cancer Institute of Canada durchgeführt wurden, berücksichtigt (N=2100 Patienten).

Für alle 179 Patienten des Chemotherapie-Arms in KEYNOTE 002 wurde basierend auf den individuellen Patientendaten die prognostizierte Überlebenswahrscheinlichkeit geschätzt. Entsprechend dem Appendix C von Korn *et al.* 2008 (38) ist die individuelle prognostizierte Überlebenswahrscheinlichkeit eines Patienten i zum Zeitpunkt t gegeben durch: $S_i(t) = \{S_0(t)\}^{\exp(\text{SUM}_i)}$. SUM_i entspricht dem individuellen „Adjustierungsfaktor“ für einen Patienten i und umfasst alle in der Meta-Analyse identifizierten statistisch signifikanten prognostischen Faktoren für das Gesamtüberleben bei metastasierendem Melanom ($p \leq 0,05$): $\text{SUM}_i = \beta_{\text{ps}} + \beta_{\text{sex}} \times \text{SEX} + \beta_{\text{visc}} \times \text{VISC} + \beta_{\text{brain}} \times \text{BRAIN}$.

- $\beta_{\text{ps}} = 0$ wenn ps (ECOG-Leistungsstatus zu Studienbeginn) = 0; $\beta_{\text{ps}} = 0,436$ wenn $\text{ps} = 1$; $\beta_{\text{ps}} = 0,948$ wenn $\text{ps} = 2$ oder 3
- $\beta_{\text{sex}} = 0,248$ wenn $\text{sex} = 1$ (Mann) und $\beta_{\text{sex}} = 0$ wenn $\text{sex} = 0$ (Frau)
- $\beta_{\text{visc}} = 0,421$ wenn $\text{visc} = 1$ (viszerale Erkrankung zu Studienbeginn) und $\beta_{\text{visc}} = 0$ wenn $\text{visc} = 0$ (keine viszerale Erkrankung zu Studienbeginn)
- $\beta_{\text{brain}} = 0,304$ wenn $\text{brain} = 1$ (Patienten mit Hirnmetastasen in Studie eingeschlossen) und $\beta_{\text{brain}} = 0$ wenn $\text{brain} = 0$ (Patienten mit Hirnmetastasen in Studie ausgeschlossen)

Die nach prognostischen Faktoren adjustierte Überlebenszeitkurve ergibt sich über die gemittelten prognostizierten Überlebenszeitwahrscheinlichkeiten zum Zeitpunkt t , die gegeben ist durch $\bar{S}(t) = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n S_i(t)$. Die deskriptive Gegenüberstellung erfolgt über die Kaplan-Meier-Methode.

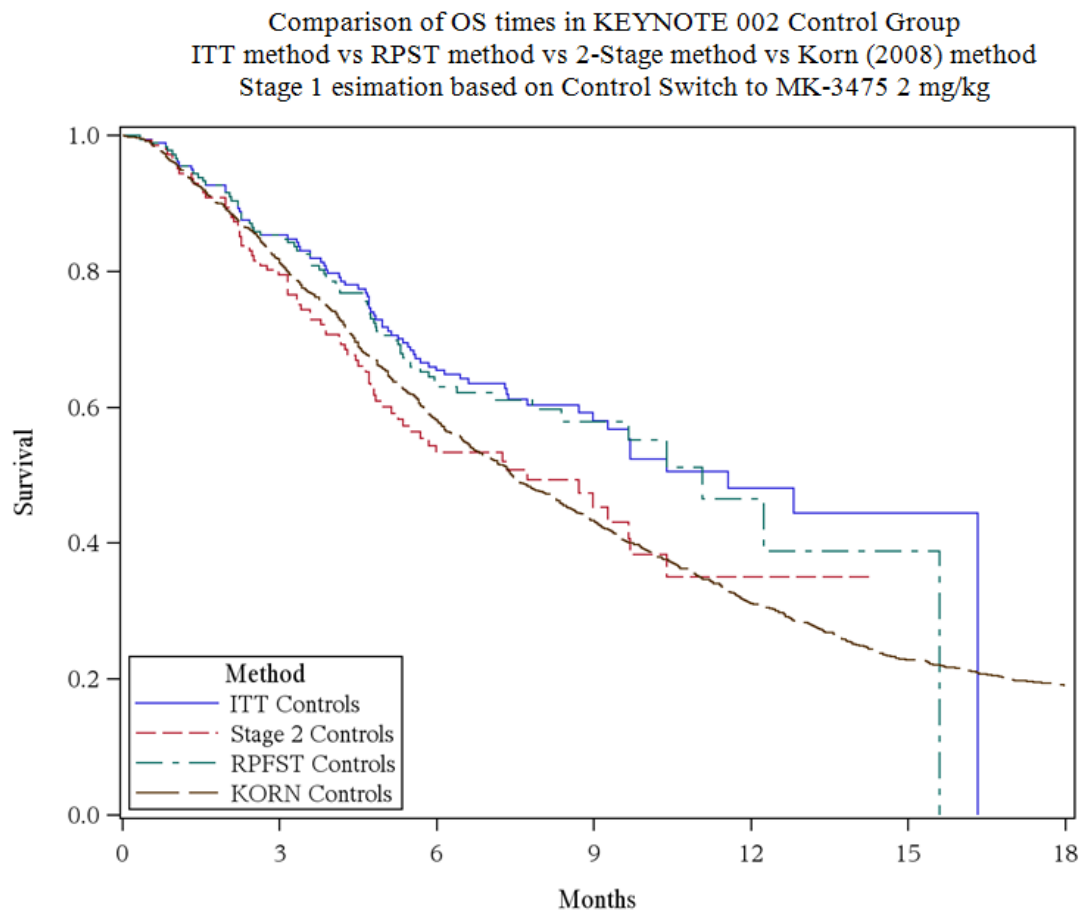


Abbildung 9: Nach Therapiewechsel adjustierte Überlebenszeitkurve der Kontrollgruppe in der Studie KEYNOTE 002 im Vergleich zur prognostizierten Überlebenszeitkurve basierend auf Korn *et al.* 2008 – KEYNOTE 002 Studie

Der konsistente Verlauf der mittels zweistufigen Verfahrens geschätzten Überlebenszeitkurve für den Chemotherapie-Arm und der für diese Patienten prognostizierten Überlebenszeitkurve bestätigt, dass das Ausmaß der Adjustierung im Chemotherapie-Arm der KEYNOTE 002 angemessen ist. Somit ist das Hazard Ratio für den Endpunkt Gesamtüberleben basierend auf dem zweistufigen Verfahrens geeignet, um Zusatznutzen für Patienten mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasierendem) Melanom, die mit Ipilimumab vorbehandelt sind und deren Krebserkrankung fortschreitet, abzuleiten.

Konsistenz der Ergebnisse auf Basis weiterer Wirksamkeitsendpunkte

Das Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung ist primärer Endpunkt und die Gesamtansprechrates sekundärer Endpunkt der Zulassungsstudie KEYNOTE 002, die mit dem Endpunkt Gesamtüberleben assoziiert sind. Die Ergebnisse werden im Folgenden ergänzend dargestellt.

Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung

Die Behandlung mit Pembrolizumab zum Zeitpunkt der geplanten Interimsanalyse führt im Vergleich zur patientenindividuell bestimmten Chemotherapie zu einer statistisch signifikanten Verlängerung des vom unabhängigen Prüfkomitee beurteilten Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung mit einem Hazard Ratio von 0,57 (95 %-KI: [0,45; 0,73]; $p < 0,001$).

In der Zulassungsstudie KEYNOTE 002 war ein Therapiewechsel bei Fortschreiten der Krebserkrankung vom Kontrollarm in den Interventionsarm ab Monat drei erlaubt. Im Gegensatz zum Gesamtüberleben ist der primäre Studienendpunkt Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung von einer Verzerrung durch den Therapiewechsel nicht betroffen, da dieser zum Zeitpunkt der Krankheitsprogression stattfand. Um nun zu beurteilen ob der beobachtete Behandlungseffekt auf dieses Surrogat mit einem Effekt auf den patientenrelevanten Endpunkt Gesamtüberleben in Zusammenhang steht wurde in der vorliegenden Nutzenbewertung eine STE-Analyse durchgeführt (siehe Abschnitt 4.5.4).

Das Konzept des Surrogate-Threshold-Effect (STE) definiert den minimalen Behandlungseffekt des Surrogats, der gegeben sein muss, um einen Nicht-Null-Effekt auf den betreffenden patientenrelevanten Endpunkt vorherzusagen (8). Ein Nicht-Null-Effekt bedeutet, dass es einen Unterschied zwischen den Studienarmen gibt. In der vorliegenden Nutzenbewertung erlaubt der STE-Ansatz eine Beurteilung, ob der beobachtete Behandlungseffekt auf den Surrogatendpunkt Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung in der Zulassungsstudie KEYNOTE 002 mit einem Effekt auf den patientenrelevanten Endpunkt Gesamtüberleben einhergeht.

Wie in Abschnitt 4.5.4 zeigt die Analyse mittels STE-Ansatz deutlich, dass der in der Zulassungsstudie KEYNOTE 002 beobachtete Effekt hinsichtlich des Surrogatendpunktes Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung mit einem Effekt im patientenrelevanten Endpunkt Gesamtüberleben zugunsten von Pembrolizumab 2 mg/kg KG einhergeht. Die obere 95 %-Konfidenzgrenze des Effektschätzers für das Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung liegt mit 0,73 deutlich unter der STE von 0,81. Die Ergebnisse von sieben Sensitivitätsanalysen bestätigen die Robustheit der ermittelten STE: die obere 95 %-Konfidenzgrenze des Effektschätzers für das Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung liegt unterhalb aller in den Sensitivitätsanalysen ermittelten STE.

Gesamtansprechrates

Die Gesamtansprechrates lag mit 21,1 % (95 %-KI: [15,4 %; 27,8 %]) im Pembrolizumab-Arm im Vergleich zum patientenindividuell bestimmten Chemotherapie-Arm 4,5 % (95 %-KI: [1,9 %; 8,6 %]) signifikant höher (12,8 %; 95 %-KI: [7,0 %; 20,6 %]; $p < 0,001$). Insgesamt wurden unter Pembrolizumab für vier (2,2 %) der Patienten ein vollständiges und für 34 (18,9 %) ein teilweises Ansprechen bestätigt, während unter Chemotherapie kein Patient ein bestätigtes vollständiges Ansprechen und nur acht (4,5 %) der Patienten ein bestätigtes teilweises Ansprechen hatten. Zum Zeitpunkt der Interimsanalyse wurde der Medianwert für die Ansprechdauer bei Pembrolizumab nicht erreicht [Spanne: 6+; 50+] und im Chemotherapie-Arm betrug diese 37 Wochen [Spanne: 7+; 41].

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

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

4.3.1.3.1.2 Krankheitssymptomatik - RCT

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

Tabelle 4-19: Operationalisierung des Endpunkts Krankheitssymptomatik

Studie	Operationalisierung
KEYNOTE 002	<p>Zur Einschätzung der Krankheitssymptomatik werden die 9 Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 Fragebogens Version 3.0 herangezogen.</p> <p>Der EORTC QLQ-C30 ist ein validierter, patientenrelevanter Fragebogen (10) zur Erhebung der Lebensqualität bei Tumorpatienten. Er umfasst 30 Fragen, von denen bis zu 5 verschiedene Fragen zu Funktions- bzw. Symptomskalen und zum Allgemeinen Gesundheitszustand zusammengefasst werden. Keine der Fragen ist dabei in mehreren Skalen enthalten. Körperliche Funktion, Rollenfunktion, Emotionale Funktion, Kognitive Funktion und Soziale Funktion beschreiben die Funktionsskalen; zu den Symptomskalen gehören Erschöpfung (Fatigue), Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen, Atemnot (Dyspnoe), Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Verstopfung, Durchfall (Diarrhö) und finanzielle Schwierigkeiten.</p> <p>Zur Beantwortung der Fragen, die in die Funktions- und Symptomskalen eingehen, stehen die Antwortkategorien „Überhaupt nicht“ (=1), „Wenig“ (=2), „Mäßig“ (=3) und „Sehr“ (=4) zur Verfügung. Die Einschätzung des allgemeinen Gesundheitszustandes erfolgt auf einer 7-stufigen Skala, die von „sehr schlecht“ (=1) bis „ausgezeichnet“ (=7) reicht.</p> <p>Zur Auswertung gemäß Scoring Manual (39) werden 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, für die Funktionsskalen und den allgemeinen Gesundheitsstatus bedeuten höhere (zunehmende) Werte eine bessere Funktionalität bzw. höhere Lebensqualität.</p> <p>Innerhalb der EORTC QLQ-C30 Skalen wird eine Veränderung von mindestens 10 Punkten als klinisch relevant angesehen (16).</p> <p>Der EORTC QLQ-C30 Fragebogen wurde zur Baseline und zu Woche 3, 6, 12, 24 und 36 sowie bei Studienabbruch und Follow-Up der Sicherheitsdaten erhoben. Die Patienten füllten den Fragebogen in einer in ihre Landessprache übersetzten, validierten Version und, zur Vermeidung von Beeinflussung, vor allen weiteren Untersuchungen selbstständig aus.</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 4-20: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Krankheitssymptomatik (basierend auf dem EORTC QLQ-C30) 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 002	niedrig	nein	ja	ja	nein	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Da die Einschätzung der Krankheitssymptomatik durch den unverblindeten Patienten erfolgte und die Rücklaufquote zu Woche 12 unter 70 % liegt (68,8 % im Pembrolizumab-Arm und 64,7 % im Chemotherapie-Arm; Unterschied zwischen den Nichtberücksichtigungsanteilen in den Armen < 5 %), wird trotz adäquater Umsetzung des ITT-Prinzips durch Verwendung geeigneter Methoden zum Ersetzen fehlender Werte und dem Nicht-Vorliegen von Hinweisen auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung das Verzerrungspotential für die Endpunkte zur Krankheitssymptomatik als hoch eingestuft.

Die Ergebnisse zu Woche 24 werden im Folgenden aufgrund der geringen Rücklaufquoten (46,6 % im Pembrolizumab-Arm und 22,2 % im Chemotherapie-Arm) nicht herangezogen.

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.

In der KEYNOTE 002 Studie wurden für die Endpunkte zur Krankheitssymptomatik Analysen zu Woche 12 (Zeitpunkt des Beginns des erlaubten Therapiewechsels vom Chemotherapie-Arm in den Pembrolizumab-Arm) durchgeführt, die im Folgenden dargestellt werden. Die Ableitung des Zusatznutzens basiert auf den Ergebnissen des Pattern-Mixture-Modells, wenn in allen Sensitivitätsanalysen statistische Signifikanz erreicht wurde.

Der Vollständigkeit halber werden die Ergebnisse zu allen EORTC QLQ-C30 Symptomskalen dargestellt, auch wenn der Endpunkt Finanzielle Schwierigkeiten nicht als Morbiditätsendpunkt betrachtet und somit weder beschrieben wird noch in die Bewertung des Zusatznutzens eingeht.

Mittlere Veränderung von Baseline zu Woche 12

Tabelle 4-21: Ergebnisse für die Krankheitssymptomatik (basierend auf dem EORTC-QLQ-C30) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MNAR, Pattern-Mixture-Modell)

Studie: KEYNOTE002	Pembrolizumab 2 mg/kg KG				Patientenindividuelle Chemotherapie ^a				Pembrolizumab 2 mg/kg KG vs. Patientenindividuelle Chemotherapie ^a			
	N ^b	Mittelwert Studienbeginn (SD)	N ^c	Mittelwert zu Woche 12 (SD)	Mittlere Änderung vs. Studienbeginn (SD)	N ^b	Mittelwert Studienbeginn (SD)	N ^c	Mittelwert zu Woche 12 (SD)	Mittlere Änderung vs. Studienbeginn (SD)	Differenz der LS-Mittelwerte ^d [95% -KI]	p-Wert ^d
Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30; Woche 12; Skala: 0-100 [je niedriger, desto weniger ausgeprägt die Symptomatik])												
Dyspnoe	176	17,7 (25,90)	176	32,5 (37,73)	14,8 (36,49)	167	17,9 (24,13)	167	35,8 (35,89)	17,8 (33,39)	-3,14 [-10,29; 4,02]	0,390
Erschöpfung	176	35,5 (25,37)	176	46,9 (34,49)	11,4 (29,09)	167	34,7 (25,82)	167	49,3 (31,74)	14,7 (25,79)	-3,00 [-8,74; 2,75]	0,307
Schlafllosigkeit	176	25,2 (29,56)	176	38,0 (37,85)	12,8 (40,28)	167	25,2 (27,70)	167	39,7 (37,67)	14,5 (38,99)	-1,68 [-9,38; 6,03]	0,669
Schmerzen	176	29,4 (29,60)	176	39,3 (36,97)	9,9 (31,92)	167	27,6 (27,68)	167	40,1 (34,84)	12,4 (31,23)	-1,82 [-8,36; 4,71]	0,584
Appetitverlust	176	26,0 (29,62)	176	33,7 (39,00)	7,7 (36,51)	167	20,9 (27,55)	167	35,8 (38,30)	14,9 (34,94)	-4,63 [-12,08; 2,82]	0,223
Diarrhö	176	8,7 (17,63)	176	24,6 (37,42)	15,9 (40,65)	167	9,8 (19,58)	167	26,0 (36,48)	16,2 (37,69)	-1,16 [-8,93; 6,61]	0,769
Übelkeit und Erbrechen	176	8,3 (15,07)	176	24,7 (37,66)	16,4 (33,57)	167	7,9 (14,96)	167	26,8 (35,94)	18,8 (33,83)	-2,30 [-9,52; 4,93]	0,533
Verstopfung	176	13,3 (23,92)	176	30,4 (39,28)	17,1 (36,86)	167	16,9 (25,86)	167	33,7 (36,64)	16,8 (36,36)	-1,80 [-9,30; 5,71]	0,639
Finanzielle Schwierigkeiten	176	19,7 (28,23)	176	33,5 (39,69)	13,8 (38,26)	167	21,0 (28,42)	167	36,4 (38,97)	15,4 (36,93)	-2,23 [-9,86; 5,40]	0,567

a: Therapie nach Entscheidung des Prüfarztes unter Berücksichtigung der vorangegangenen Chemotherapie vor Randomisierung: Chemotherapie mit dem aktiven Metaboliten MTIC (Dacarbazin, Temozolomid), Paclitaxel-basierte Chemotherapie (Paclitaxel, Carboplatin + Paclitaxel) oder Chemotherapie mit Carboplatin alleine
b: Population: FAS nach dem Intention-to-treat (ITT) Prinzip: Anzahl der Patienten, für die mindestens ein Post-Baseline Wert vorliegt
c: Population: FAS nach dem Intention-to-treat (ITT) Prinzip: Anzahl der Patienten, für die Daten zu Woche 12 vorliegen
d: Pattern-Mixture-Modell unter der "missing not at random" (MNAR) Annahme: mittels cLDA mit Stratifizierungsfaktoren (ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1), LDH-Werte (normal vs. erhöhte LDH-Werte [≥ 110% ULN]), BRAF-V600-Status (Mutiert vs. Wildtyp)) als Kovariaten; negative Werte zeigen einen Vorteil von Pembrolizumab
BRAF: Rapidly Accelerated Fibrosarcoma – isoform B (Serine/threonine-Protein Kinase B-Raf); cLDA: constrained longitudinal data analysis; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cancer-30; FAS: full analysis set; KG: Körpergewicht; kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; LDH: Laktatdehydrogenase; LS: least square; mg: Milligramm; MTIC: Monomethyl-triazenoimidazol-carboxamid; SD: Standardabweichung; ULN: upper limit of normal.

Tabelle 4-22: Ergebnisse für die Krankheitssymptomatik (basierend auf dem EORTC QLQ-C30) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MNAR, control-based Imputation)

Studie: KEYNOTE002	Pembrolizumab 2 mg/kg KG				Patientenindividuelle Chemotherapie ^a				Pembrolizumab 2 mg/kg KG vs. Patientenindividuelle Chemotherapie ^a			
	N ^b	Mittelwert Studienbeginn (SD)	N ^c	Mittelwert zu Woche 12 (SD)	Mittlere Änderung vs. Studienbeginn (SD)	N ^b	Mittelwert Studienbeginn (SD)	N ^c	Mittelwert zu Woche 12 (SD)	Mittlere Änderung vs. Studienbeginn (SD)	Differenz der LS-Mittelwerte ^d [95% -KI]	p-Wert ^d
Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30; Woche 12; Skala: 0-100 [je niedriger, desto weniger ausgeprägt die Symptomatik])												
Dyspnoe	176	17,5 (26,14)	176	20,9 (26,49)	3,4 (26,82)	167	17,9 (24,13)	167	24,8 (27,05)	6,9 (26,41)	-3,72 [-9,64; 2,21]	0,218
Erschöpfung	176	35,5 (25,37)	176	39,0 (27,58)	3,5 (23,10)	167	34,7 (25,85)	167	41,3 (25,32)	6,6 (24,03)	-2,78 [-7,85; 2,28]	0,282
Schlafllosigkeit	176	25,0 (29,84)	176	26,4 (29,29)	1,4 (31,40)	167	25,2 (27,71)	167	28,2 (30,56)	3,0 (32,35)	-1,64 [-8,00; 4,73]	0,614
Schmerzen	176	29,4 (29,60)	176	30,6 (29,32)	1,3 (26,16)	167	27,3 (28,19)	167	30,7 (26,68)	3,4 (28,27)	-1,14 [-6,90; 4,62]	0,697
Appetitverlust	176	25,9 (29,65)	176	23,2 (30,74)	-2,7 (31,63)	167	20,8 (27,69)	167	24,8 (31,59)	4,0 (33,49)	-3,69 [-10,85; 3,48]	0,313
Diarrhö	176	8,5 (17,82)	176	7,7 (16,48)	-0,8 (19,99)	167	9,6 (19,80)	167	9,8 (19,13)	0,2 (24,23)	-1,83 [-6,33; 2,67]	0,425
Übelkeit und Erbrechen	176	8,2 (15,12)	176	11,0 (20,16)	2,8 (16,57)	167	7,6 (15,40)	167	13,0 (20,81)	5,5 (20,90)	-2,38 [-6,50; 1,75]	0,258
Verstopfung	176	13,2 (24,01)	176	17,0 (26,87)	3,8 (25,14)	167	16,7 (26,06)	167	20,3 (25,33)	3,6 (27,46)	-1,73 [-7,46; 4,00]	0,554
Finanzielle Schwierigkeiten	176	19,7 (28,24)	176	21,2 (31,13)	1,5 (25,45)	167	20,9 (28,49)	167	25,6 (33,27)	4,8 (30,13)	-3,69 [-9,77; 2,40]	0,235

a: Therapie nach Entscheidung des Prüfarztes unter Berücksichtigung der vorangegangenen Chemotherapie vor Randomisierung: Chemotherapie mit dem aktiven Metaboliten MTIC (Dacarbazin, Temozolomid), Paclitaxel-basierte Chemotherapie (Paclitaxel, Carboplatin + Paclitaxel) oder Chemotherapie mit Carboplatin alleine
b: Population: FAS nach dem Intention-to-treat (ITT) Prinzip: Anzahl der Patienten, für die mindestens ein Post-Baseline Wert vorliegt
c: Population: FAS nach dem Intention-to-treat (ITT) Prinzip: Anzahl der Patienten, für die Daten zu Woche 12 vorliegen
d: Modell unter der "missing not at random" (MNAR) Annahme: mittels cLDA mit Stratifizierungsfaktoren (ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1), LDH-Werte (normal vs. erhöhte LDH-Werte [≥ 110% ULN]), BRAF-V600-Status (Mutiert vs. Wildtyp)) als Kovariaten; negative Werte zeigen einen Vorteil von Pembrolizumab
BRAF: Rapidly Accelerated Fibrosarcoma – isoform B (Serine/threonine-Protein Kinase B-Raf); cLDA: constrained longitudinal data analysis; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cancer-30; FAS: full analysis set; KG: Körpergewicht; kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; LDH: Laktatdehydrogenase; LS: least square; mg: Milligramm; MTIC: Monomethyl-triazenoimidazol-carboxamid; SD: Standardabweichung; ULN: upper limit of normal.

Tabelle 4-23: Ergebnisse für die Krankheitssymptomatik (basierend auf dem EORTC QLQ-C30) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MAR)

Studie: KEYNOTE002	Pembrolizumab 2 mg/kg KG			Patientenindividuelle Chemotherapie ^a			Pembrolizumab 2 mg/kg KG vs. Patientenindividuelle Chemotherapie ^a					
	N ^b	Mittelwert Studienbeginn (SD)	N ^c	Mittelwert zu Woche 12 (SD)	Mittlere Änderung vs. Studienbeginn (SD)	N ^b	Mittelwert Studienbeginn (SD)	Mittelwert zu Woche 12 (SD)	Mittlere Änderung vs. Studienbeginn (SD)	Differenz der LS-Mittelwerte ^d [95%-KI]	p-Wert ^d	
Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30; Woche 12; Skala: 0-100 [je niedriger, desto weniger ausgeprägt die Symptomatik])												
Dyspnoe	169	17,8 (26,24)	121	16,5 (23,22)	2,0 (24,19)	156	16,9 (24,39)	107	22,4 (25,81)	9,3 (24,20)	-5,16 [-10,94; 0,63]	0,081
Erschöpfung	169	34,9 (25,42)	121	34,0 (27,49)	1,3 (22,67)	156	34,7 (26,27)	107	38,4 (24,69)	9,3 (21,45)	-3,65 [-9,05; 1,75]	0,184
Schlaflosigkeit	168	25,4 (29,69)	121	22,6 (26,60)	-0,9 (29,96)	156	24,8 (27,79)	107	24,3 (29,16)	0,3 (31,25)	-2,83 [-9,40; 3,74]	0,397
Schmerzen	169	28,7 (29,49)	121	25,1 (27,06)	-1,0 (23,91)	156	27,0 (27,52)	108	26,7 (25,06)	4,3 (25,57)	-2,58 [-8,22; 3,05]	0,368
Appetitverlust	169	25,3 (29,66)	120	17,5 (26,27)	-4,4 (28,79)	156	20,9 (27,88)	106	22,6 (30,01)	6,7 (31,22)	-4,95 [-11,75; 1,85]	0,153
Diarrhö	169	8,5 (17,83)	120	6,1 (13,65)	-2,0 (16,69)	155	9,9 (20,16)	108	9,9 (18,38)	1,0 (23,90)	-3,11 [-7,27; 1,05]	0,142
Übelkeit und Erbrechen	169	8,0 (14,90)	121	7,4 (16,94)	0,6 (12,61)	156	7,6 (15,07)	107	11,2 (18,57)	5,7 (19,57)	-3,67 [-7,57; 0,24]	0,066
Verstopfung	169	12,2 (23,18)	121	14,6 (25,78)	2,9 (23,08)	155	16,8 (26,15)	107	18,4 (23,89)	5,4 (25,51)	-2,58 [-8,50; 3,34]	0,392
Finanzielle Schwierigkeiten	168	19,3 (28,37)	119	18,5 (28,69)	-0,3 (20,17)	155	20,7 (28,50)	107	20,9 (29,15)	6,4 (28,04)	-5,37 [-11,19; 0,45]	0,070

a: Therapie nach Entscheidung des Prüfarztes unter Berücksichtigung der vorangegangenen Chemotherapie vor Randomisierung: Chemotherapie mit dem aktiven Metaboliten MTIC (Dacarbazin, Temozolomid), Paclitaxel-basierte Chemotherapie (Paclitaxel, Carboplatin + Paclitaxel) oder Chemotherapie mit Carboplatin alleine
b: Population: FAS nach dem Intention-to-treat (ITT) Prinzip: Anzahl der Patienten, für die mindestens ein Post-Baseline Wert vorliegt
c: Population: FAS nach dem Intention-to-treat (ITT) Prinzip: Anzahl der Patienten, für die Daten zu Woche 12 vorliegen
d: Modell unter der "missing at random" (MAR) Annahme: mittels cLDA mit Stratifizierungsfaktoren (ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1), LDH-Werte (normal vs. erhöhte LDH-Werte \geq 110% ULN)), BRAF-V600-Status (Mutiert vs. Wildtyp)) als Kovariaten; negative Werte zeigen einen Vorteil von Pembrolizumab
BRAF: Rapidly Accelerated Fibrosarcoma – isoform B (Serine/threonine-Protein Kinase B-Raf); cLDA: constrained longitudinal data analysis; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cancer-30; FAS: full analysis set; KG: Körpergewicht; kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; LDH: Laktatdehydrogenase; LS: least square; mg: Milligramm; MTIC: Monomethyl-triazenoimidazol-carboxamid; SD: Standardabweichung; ULN: upper limit of normal.

Für die EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Dyspnoe, Erschöpfung, Schlaflosigkeit, Schmerzen, Appetitverlust, Diarrhö, Übelkeit und Erbrechen sowie Verstopfung ist zu Woche 12 eine stärker ausgeprägte Symptomatik unter der patientenindividuell bestimmten Chemotherapie im Vergleich zu Pembrolizumab zu beobachten (Tabelle 4-21). Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen (MNAR mit control-based Imputation, MAR) bestätigen diese Ergebnisse (Tabelle 4-22, Tabelle 4-23).

Zeit bis zum Eintreten einer Verschlechterung

Tabelle 4-24: Ergebnisse für die Verschlechterung der Krankheitssymptomatik (basierend auf dem EORTC QLQ-C30) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MNAR, Pattern-Mixture-Modell)

Studie: KEYNOTE002	Pembrolizumab 2 mg/kg KG		Patientenindividuelle Chemotherapie ^a		Pembrolizumab 2 mg/kg KG vs. Patientenindividuelle Chemotherapie ^a	
Zeit bis zur Verschlechterung der Krankheitssymptomatik ^b	N ^c	Mediane Zeit in Tagen [95% -KI]	N ^c	Mediane Zeit in Tagen [95% -KI]	Hazard Ratio ^d [95% -KI]	p-Wert ^{d,e}
Dyspnoe	176	86,0 [85,0; n.a.]	167	85,0 [85,0; 98,0]	0,87 [0,64; 1,20]	0,400
Erschöpfung	176	43,0 [23,0; 85,0]	167	30,0 [29,0; 43,0]	0,74 [0,57; 0,97]	0,026
Schlaflosigkeit	176	86,0 [85,0; 106,0]	167	85,0 [44,0; 86,0]	0,83 [0,61; 1,13]	0,230
Schmerzen	176	85,0 [81,0; n.a.]	167	62,0 [44,0; 85,0]	0,84 [0,63; 1,13]	0,256
Appetitverlust	176	n.a. [85,0; n.a.]	167	85,0 [63,0; 88,0]	0,78 [0,57; 1,07]	0,124
Diarrhö	176	92,0 [89,0; n.a.]	167	89,0 [85,0; n.a.]	0,72 [0,51; 1,02]	0,062
Übelkeit und Erbrechen	176	87,0 [85,0; n.a.]	167	85,0 [43,0; 86,0]	0,78 [0,58; 1,07]	0,122
Verstopfung	176	n.a. [85,0; n.a.]	167	85,0 [85,0; 100,0]	0,78 [0,57; 1,07]	0,126
Finanzielle Schwierigkeiten	176	n.a. [85,0; n.a.]	167	111,0 [85,0; n.a.]	0,96 [0,68; 1,35]	0,818

a: Therapie nach Entscheidung des Prüfarztes unter Berücksichtigung der vorangegangenen Chemotherapie vor Randomisierung: Chemotherapie mit dem aktiven Metaboliten MTIC (Dacarbazin, Temozolomid), Paclitaxel-basierte Chemotherapie (Paclitaxel, Carboplatin + Paclitaxel) oder Chemotherapie mit Carboplatin alleine

b: Entsprechend einer Veränderung von mindestens 10 Punkten in den EORTC QLQ-C30 Subskalen basierend auf einem mehrfach imputierten Datenset (Pattern-Mixture-Modell unter der "missing not at random" (MNAR) Annahme)

c: Population: FAS nach dem Intention-to-treat (ITT) Prinzip

d: Cox-Proportional-Hazard-Modell, stratifiziert nach ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1), LDH-Werte (normal vs. erhöhte LDH-Werte \geq 110% ULN)), BRAF-V600-Status (Mutiert vs. Wildtyp)

e: zweiseitiger p-Wert basierend auf Wald-Statistik

BRAF: Rapidly Accelerated Fibrosarcoma – isoform B (Serine/threonine-Protein Kinase B-Raf); cLDA: constrained longitudinal data analysis; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cancer-30; FAS: full analysis set; KG: Körpergewicht; kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; LDH: Laktatdehydrogenase; mg: Milligramm; MTIC: Monomethyl-triazenoimidazol-carboxamid; n.a.: nicht anwendbar; ULN: upper limit of normal.

Tabelle 4-25: Ergebnisse für die Verschlechterung der Krankheitssymptomatik (basierend auf dem EORTC QLQ-C30) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MNAR, control-based Imputation)

Studie: KEYNOTE002	Pembrolizumab 2 mg/kg KG		Patientenindividuelle Chemotherapie ^a		Pembrolizumab 2 mg/kg KG vs. Patientenindividuelle Chemotherapie ^a	
	N ^c	Mediane Zeit in Tagen [95% -KI]	N ^c	Mediane Zeit in Tagen [95% -KI]	Hazard Ratio ^d [95% -KI]	p-Wert ^{d,e}
Dyspnoe	176	n.a. [85,0; n.a.]	167	85,0 [85,0; 105,0]	0,86 [0,61; 1,22]	0,392
Erschöpfung	176	43,0 [32,0; 85,0]	167	33,0 [29,0; 43,0]	0,77 [0,58; 1,02]	0,066
Schlaflosigkeit	176	101,0 [85,0; n.a.]	167	85,0 [83,0; n.a.]	0,87 [0,62; 1,21]	0,398
Schmerzen	176	106,0 [85,0; n.a.]	167	85,0 [57,0; 96,0]	0,88 [0,64; 1,20]	0,418
Appetitverlust	176	n.a.	167	86,0 [85,0; 113,0]	0,76 [0,54; 1,08]	0,124
Diarrhö	176	n.a. [90,0; n.a.]	167	113,0 [86,0; n.a.]	0,72 [0,48; 1,09]	0,122
Übelkeit und Erbrechen	176	91,0 [85,0; n.a.]	167	85,0 [43,0; 98,0]	0,74 [0,53; 1,02]	0,068
Verstopfung	176	n.a. [86,0; n.a.]	167	86,0 [85,0; 113,0]	0,74 [0,52; 1,05]	0,094
Finanzielle Schwierigkeiten	176	n.a.	167	n.a. [105,0; n.a.]	0,93 [0,63; 1,36]	0,696

a: Therapie nach Entscheidung des Prüfarztes unter Berücksichtigung der vorangegangenen Chemotherapie vor Randomisierung: Chemotherapie mit dem aktiven Metaboliten MTIC (Dacarbazin, Temozolomid), Paclitaxel-basierte Chemotherapie (Paclitaxel, Carboplatin + Paclitaxel) oder Chemotherapie mit Carboplatin alleine

b: Entsprechend einer Veränderung von mindestens 10 Punkten in den EORTC QLQ-C30 Subskalen basierend auf einem mehrfach imputierten Datenset (Modell unter der "missing not at random" (MNAR) Annahme)

c: Population: FAS nach dem Intention-to-treat (ITT) Prinzip

d: Cox-Proportional-Hazard-Modell, stratifiziert nach ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1), LDH-Werte (normal vs. erhöhte LDH-Werte \geq 110% ULN), BRAF-V600-Status (Mutiert vs. Wildtyp)

e: zweiseitiger p-Wert basierend auf Wald-Statistik

BRAF: Rapidly Accelerated Fibrosarcoma – isoform B (Serine/threonine-Protein Kinase B-Raf); cLDA: constrained longitudinal data analysis; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cancer-30; FAS: full analysis set; KG: Körpergewicht; kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; LDH: Laktatdehydrogenase; mg: Milligramm; MTIC: Methyl-triazenoimidazol-carboxamid; n.a.: nicht anwendbar; ULN: upper limit of normal.

Tabelle 4-26: Ergebnisse für die Verschlechterung der Krankheitssymptomatik (basierend auf dem EORTC QLQ-C30) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MAR)

Studie: KEYNOTE 002	Pembrolizumab 2 mg/kg KG		Patientenindividuelle Chemotherapie ^a		Pembrolizumab 2 mg/kg KG vs. Patientenindividuelle Chemotherapie ^a	
Zeit bis zur Verschlechterung der Krankheitssymptomatik ^b	N ^c	Mediane Zeit in Tagen [95% -KI]	N ^c	Mediane Zeit in Tagen [95% -KI]	Hazard Ratio ^d [95% -KI]	p-Wert ^{d,e}
Dyspnoe	176	n.a. [85,0; n.a.]	167	85,0 [85,0; 105,0]	0,81 [0,57; 1,15]	0,236
Erschöpfung	176	44,0 [42,0; 85,0]	167	31,0 [29,0; 43,0]	0,74 [0,56; 0,98]	0,034
Schlaflosigkeit	176	101,0 [85,0; n.a.]	167	85,0 [83,0; n.a.]	0,86 [0,62; 1,20]	0,376
Schmerzen	176	106,0 [85,0; n.a.]	167	85,0 [57,0; 96,0]	0,88 [0,64; 1,20]	0,414
Appetitverlust	176	n.a.	167	86,0 [85,0; 113,0]	0,71 [0,50; 1,02]	0,064
Diarrhö	176	n.a. [90,0; n.a.]	167	113,0 [89,0; n.a.]	0,64 [0,42; 0,98]	0,038
Übelkeit und Erbrechen	176	91,0 [86,0; n.a.]	167	85,0 [43,0; 98,0]	0,70 [0,51; 0,98]	0,038
Verstopfung	176	n.a.	167	86,0 [85,0; 113,0]	0,69 [0,48; 1,01]	0,056
Finanzielle Schwierigkeiten	176	n.a.	167	n.a. [105,0; n.a.]	0,88 [0,58; 1,33]	0,532

a: Therapie nach Entscheidung des Prüfarztes unter Berücksichtigung der vorangegangenen Chemotherapie vor Randomisierung: Chemotherapie mit dem aktiven Metaboliten MTIC (Dacarbazin, Temozolomid), Paclitaxel-basierte Chemotherapie (Paclitaxel, Carboplatin + Paclitaxel) oder Chemotherapie mit Carboplatin alleine

b: Entsprechend einer Veränderung von mindestens 10 Punkten in den EORTC QLQ-C30 Subskalen basierend auf einem mehrfach imputierten Datenset (Modell unter der "missing at random" (MAR) Annahme)

c: Population: FAS nach dem Intention-to-treat (ITT) Prinzip

d: Cox-Proportional-Hazard-Modell, stratifiziert nach ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1), LDH-Werte (normal vs. erhöhte LDH-Werte $\geq 110\%$ ULN)], BRAF-V600-Status (Mutiert vs. Wildtyp)

e: zweiseitiger p-Wert basierend auf Wald-Statistik

BRAF: Rapidly Accelerated Fibrosarcoma – isoform B (Serine/threonine-Protein Kinase B-Raf); cLDA: constrained longitudinal data analysis; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cancer-30; FAS: full analysis set; KG: Körpergewicht; kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; LDH: Laktatdehydrogenase; mg: Milligramm; MTIC: Monomethyl-triazenoimidazol-carboxamid; n.a.: nicht anwendbar; ULN: upper limit of normal.

Für alle EORTC QLQ-C30 Symptomskalen ist die Zeit bis zum Auftreten einer Verschlechterung um mindestens 10 Punkte unter der patientenindividuell bestimmten Chemotherapie numerisch kürzer. Für die Symptomskala Erschöpfung ist der Effektschätzer statistisch signifikant zugunsten von Pembrolizumab (HR = 0,74; 95 %-KI: [0,57; 0,97]; p = 0,026) (Tabelle 4-24). Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen (MNAR mit control-based Imputation, MAR) bestätigen diese Ergebnisse (Tabelle 4-25, Tabelle 4-26).

Ergebnisse unterstützender Analysen

Tabelle 4-27 zeigt, dass Werte im EORTC QLQ-C30 zu Woche 12 in der KEYNOTE 002 Studie aufgrund unterschiedlicher Ursachen fehlen, was darauf schließen lässt, dass eine Abhängigkeit zwischen dem Fehlen des Wertes und dem Grund des Fehlens besteht. Patienten mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasierendem) Melanom, die eine Behandlung wegen fehlender Wirksamkeit oder schlechtem Krankheitszustand abbrechen, unterscheiden sich von den anderen Patienten in der Studie. In Tabelle 4-28 werden die Patienten, für die zu Woche 12 keine Werte vorlagen, den Patienten, für die Werte erhoben wurden, gegenüber gestellt. Dabei ist festzustellen, dass Patienten, für die keine Werte vorlagen, zu Studienbeginn schwerer erkrankt waren als Patienten, für die Werte an

Woche 12 erhoben wurden. So zeigen sich Unterschiede im ECOG-Leistungsstatus, der Tumorgröße zur Baseline und dem LDH-Wert. Zudem gibt es Unterschiede in der Geschlechterverteilung und der PD-L1 Expression. Somit stellt der Analyseansatz des Pattern-Mixture-Modells unter MNAR-Annahme die beste Beurteilungsgrundlage im Rahmen der Fragestellung des vorliegenden Dossiers dar.

Tabelle 4-27: Gründe für das Fehlen von Werten im EORTC QLQ-C30 zu Woche 12

Studie: KEYNOTE 002	Pembrolizumab 2mg/kg KG (N = 167) n (%)	Patientenindividuelle Chemotherapie^a (N = 176) n (%)
Gründe für das Fehlen von Werten		
Tod ^b	3 (1,7)	3 (1,8)
Studienabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen ^b	16 (9,1)	13 (7,8)
Studienabbruch aufgrund von Krankheitsprogression ^b	8 (4,6)	13 (7,8)
Studienabbruch aus anderen Gründen ^b	10 (5,7)	15 (9,0)
Keine Visite ^b	2 (1,1)	0 (0,0)
Zu krank zum Ausfüllen des Fragebogens ^c	2 (1,1)	2 (1,2)
Im Krankenhaus oder Hospiz	1 (0,6)	0 (0,0)
Andere Gründe	13 (7,4)	13 (7,8)
<i>Fehlende Werte insgesamt</i>	<i>55 (31,3)</i>	<i>59 (35,3)</i>
a: Therapie nach Entscheidung des Prüfarztes unter Berücksichtigung der vorangegangenen Chemotherapie vor Randomisierung: Chemotherapie mit dem aktiven Metaboliten MTIC (Dacarbazin, Temozolomid), Paclitaxel-basierte Chemotherapie (Paclitaxel, Carboplatin + Paclitaxel) oder Chemotherapie mit Carboplatin alleine b: Fehlen der Werte bedingt durch Design der Studie c: bezogen auf die in der Studie untersuchte Erkrankung EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cancer-30; KG: Körpergewicht; kg: Kilogramm.		

Tabelle 4-28: Charakterisierung der Patienten mit vollständiger bzw. unvollständiger Erhebung patientenberichteter Endpunkte zu Woche 12

Studie: KEYNOTE 002	Patienten mit vollständiger Erhebung („Completers“)		Patienten mit unvollständiger Erhebung („Non-Completers“)	
	Pembrolizumab 2 mg/kg KG N = 121	Patientenindividuelle Chemotherapie ^a N = 108	Pembrolizumab 2 mg/kg KG N = 55	Patientenindividuelle Chemotherapie ^a N = 59
Geschlecht, n (%)				
Männlich	76 (62,8)	64 (59,3)	28 (50,9)	44 (74,6)
Weiblich	45 (37,2)	44 (40,7)	27 (49,1)	15 (25,4)
Alter (Jahre)				
Mittelwert (SD)	58,9 (15,1)	60,7 (12,6)	60,9 (14,4)	61,6 (12,6)
Median (15)	60,0 (15-84)	62,0 (27-87)	63,0 (21-87)	65,0 (31-81)
Hautfarbe, n (%)				
Weiß	118 (97,5)	105 (97,2)	54 (98,2)	56 (94,9)
Nicht-Weiß	3 (2,5)	3 (2,8)	1 (1,8)	3 (5,1)
ECOG-Leistungsstatus ^b , n (%)				
0	80 (66,1)	72 (66,7)	18 (32,7)	21 (35,6)
1	40 (33,1)	36 (33,3)	36 (65,5)	38 (64,4)
fehlend	1 (0,8)	0 (0,0)	1 (1,8)	0 (0,0)
Ausmaß der Metastasierung ^c , n (%)				
M0	0 (0,0)	2 (1,9)	1 (1,8)	0 (0,0)
M1A	8 (6,6)	12 (11,1)	1 (1,8)	2 (3,4)
M1B	15 (12,4)	10 (9,3)	5 (9,1)	4 (6,8)
M1C	98 (81,0)	84 (77,8)	48 (87,3)	53 (89,8)
BRAF-V600-Status, n (%)				
Mutiert	26 (21,5)	23 (21,3)	17 (30,9)	14 (23,7)
Wildtyp	95 (78,5)	85 (78,7)	38 (69,1)	45 (76,3)
Tumgröße zur Baseline (mm) ^d				
Mittelwert (SD)	110 (76,4)	98,9 (74,2)	137,2 (98,0)	164,6 (106,0)
Median (Spannweite)	94,0 (10-393)	77,0 (17-428)	124,0 (11-399)	150,5 (19-568)
Baseline LDH-Wert (erhöht: ≥ 110 % ULN), n (%)				
normal	74 (61,2)	76 (70,4)	24 (43,6)	27 (45,8)
erhöht	45 (37,2)	29 (26,9)	30 (54,5)	32 (54,2)
Unbekannt	2 (1,7)	2 (1,9)	0 (0,0)	0 (0,0)
Fehlend	0 (0,0)	1 (0,9)	1 (1,8)	0 (0,0)

Studie: KEYNOTE 002	Patienten mit vollständiger Erhebung („Completers“)		Patienten mit unvollständiger Erhebung („Non-Completers“)	
	Pembrolizumab 2 mg/kg KG N = 121	Patientenindividuelle Chemotherapie ^a N = 108	Pembrolizumab 2 mg/kg KG N = 55	Patientenindividuelle Chemotherapie ^a N = 59
Anzahl vorangegangener Therapielinien ^e , n (%)				
0	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,8)	0 (0,0)
1	31 (28,7)	31 (28,7)	9 (16,4)	14 (23,7)
2	53 (43,8)	49 (45,4)	24 (43,6)	22 (37,3)
3	18 (14,9)	18 (16,7)	13 (23,6)	14 (23,7)
4	8 (6,6)	5 (4,6)	4 (7,3)	6 (10,2)
5 oder mehr	11 (9,1)	5 (4,6)	4 (7,3)	3 (5,1)
PD-L1 Expression ^f , n (%)				
Positiv	66 (54,5)	66 (61,1)	30 (54,5)	28 (47,5)
Negativ	31 (25,6)	22 (20,4)	16 (29,1)	15 (25,4)
Unbekannt	24 (19,8)	20 (18,5)	9 (16,4)	16 (27,1)
<p>a: Therapie nach Entscheidung des Prüfarztes unter Berücksichtigung der vorangegangenen Chemotherapie vor Randomisierung: Chemotherapie mit dem aktiven Metaboliten MTIC (Dacarbazin, Temozolomid), Paclitaxel-basierte Chemotherapie (Paclitaxel, Carboplatin + Paclitaxel) oder Chemotherapie mit Carboplatin alleine</p> <p>b: ECOG-Leistungstatus: (0) - Normale uneingeschränkte Aktivität wie vor der Erkrankung; (1) - Einschränkung bei körperlicher Anstrengung, aber gefähig; leichte körperliche Arbeit möglich.</p> <p>c: Ausmaß der Metastasierung: M0: keine Anzeichen für Fernmetastasen; M1: Fernmetastasen vorhanden; M1A: Entfernte Hautlokalisation, subkutan oder knotige Metastase(n); M1B: Lungenmetastase(n); M1C: Alle anderen viszerale Metastasen, jede Fernmetastase</p> <p>d: Daten zur Tumorgroße zur Baseline lagen im Kontrollarm und im 2 mg/kg Pembrolizumab-Arm für 97/56 bzw. 109/53 Patienten vor (Completers/Non-Completers).</p> <p>e: Falls die Anzahl vorangegangener Therapielinien 0 beträgt, handelt es sich hier um Patienten, die nur adjuvante/neoadjuvante Therapien erhalten haben.</p> <p>f: PD-L1 positiv ist definiert als Allred Proportion Score (APS) von ≥ 2 + PD-L1 negativ als APS von 0 oder 1</p> <p>BRAF: Rapidly Accelerated Fibrosarcoma – isoform B (Serine/threonine-Protein Kinase B-Raf); ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; LDH: Laktatdehydrogenase; mm: Milimeter; PD-1: programmed cell death 1; PD-L1: Ligand für PD-1; ULN: upper limit of normal; SD: Standardabweichung; KG: Körpergewicht</p>				

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

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

4.3.1.3.1.3 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 4-29: Operationalisierung des Endpunkts Lebensqualität

Studie	Operationalisierung
KEYNOTE 002	<p>Zur Einschätzung der Lebensqualität werden die 5 Funktionsskalen und die Fragen zum allgemeinen Gesundheitszustand des EORTC QLQ-C30 Fragebogens Version 3.0 herangezogen. Zusätzlich wurde die visuelle Analogskala des EuroQoL-5D verwendet.</p> <p>Der EORTC QLQ-C30 ist ein validierter, patientenrelevanter Fragebogen (10) zur Erhebung der Lebensqualität bei Tumorpatienten entwickelt. Er umfasst 30 Fragen, von denen bis zu 5 verschiedene Fragen zu Funktions- bzw. Symptomskalen und zum allgemeinen Gesundheitszustand zusammengefasst werden. Keine der Fragen ist dabei in mehreren Skalen enthalten. Körperliche Funktion, Rollenfunktion, Emotionale Funktion, Kognitive Funktion und Soziale Funktion beschreiben die Funktionsskalen; zu den Symptomskalen gehören Erschöpfung (Fatigue), Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen, Atemnot, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Verstopfung, Durchfall und finanzielle Schwierigkeiten.</p> <p>Zur Beantwortung der Fragen, die in die Funktions- und Symptomskalen eingehen, stehen die Antwortkategorien „Überhaupt nicht“ (=1), „Wenig“ (=2), „Mäßig“ (=3) und „Sehr“ (=4) zur Verfügung. Die Einschätzung des allgemeinen Gesundheitszustandes erfolgt auf einer 7-stufigen Skala, die von „sehr schlecht“ (=1) bis „ausgezeichnet“ (=7) reicht.</p> <p>Zur Auswertung gemäß Scoring Manual (39) werden 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, für die Funktionsskalen und den allgemeinen Gesundheitsstatus bedeuten höhere (zunehmende) Werte eine bessere Funktionalität bzw. höhere Lebensqualität.</p> <p>Innerhalb der EORTC QLQ-C30 Skalen wird eine Veränderung von mindestens 10 Punkten als klinisch relevant angesehen (16).</p> <p>Der EORTC QLQ-C30 Fragebogen wurde zur Baseline und zu Woche 3, 6, 12, 24 und 36 sowie bei Studienabbruch und Follow-Up der Sicherheitsdaten erhoben. Die Patienten füllten den Fragebogen in einer in ihre Landessprache übersetzten, validierten Version und, zur Vermeidung von Beeinflussung, vor allen weiteren Untersuchungen selbstständig aus.</p> <p>Der EuroQoL-5D (EQ-5D) ist ein krankheitsübergreifender, validierter Fragebogen zur Erfassung der Lebensqualität (11). Er bestehend aus 2 Teilen – dem deskriptiven System und der visuellen Analogskala (VAS).</p> <p>Das deskriptive System umfasst 5 Dimensionen: Beweglichkeit/Mobilität, Für sich selbst sorgen, Alltägliche Tätigkeiten, Schmerzen/körperliche Beschwerden und Angst/Niedergeschlagenheit. Jede Dimension lässt sich über die 3 Kategorien „keine Probleme“, „mäßige Probleme“ und „extreme Probleme“ beantworten. Der über die 5 Dimensionen des EQ-5D beschriebene Gesundheitsstatus kann unter Verwendung einer repräsentativen Bevölkerungsstichprobe über den Time-Trade-Off Ansatz in einen gemeinsamen Nutzwert, der zwischen 0 und 1 liegt, konvertiert werden (40).</p> <p>Anhand der visuellen Analogskala (VAS) schätzt der Patient seinen Gesundheitszustand auf einer Skala von 0 (schlechtmöglicher momentaner Gesundheitszustand) bis 100 (bestmöglicher momentaner Gesundheitszustand) ein.</p> <p>Der EQ-5D Fragebogen wurde zur Baseline und zu Woche 3, 6, 12, 24 und 36 sowie bei Studienabbruch und Follow-Up der Sicherheitsdaten erhoben. Die Patienten füllten den Fragebogen in einer in ihre Landessprache übersetzten, validierten Version und, zur Vermeidung von Beeinflussung, vor allen weiteren Untersuchungen selbstständig aus.</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 4-30: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Lebensqualität 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 002						
EORTC QLQ-C30	niedrig	nein	ja	ja	nein	hoch
EQ-5D	niedrig	nein	ja	ja	nein	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Da die Einschätzung der Lebensqualität (basierend auf dem **EORTC QLQ-C30**) durch den unverblindeten Patienten erfolgte und die Rücklaufquote zu Woche 12 unter 70 % liegt (68,8 % im Pembrolizumab-Arm und 64,7 % im Chemotherapie-Arm), wird trotz adäquater Umsetzung des ITT-Prinzips durch Verwendung geeigneter Methoden zum Ersetzen fehlender Werte und dem Nicht-Vorliegen von Hinweisen auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung das Verzerrungspotential für die Endpunkte zur Lebensqualität, erfasst über den EORTC QLQ-C30, als hoch eingestuft.

Da die Einschätzung der Lebensqualität (basierend auf dem **EQ-5D**) durch den unverblindeten Patienten erfolgte und eine teilweise geringe Rücklaufquote zu Woche 12 zu beobachten ist (72,9 % im Pembrolizumab-Arm und 55,2 % im Chemotherapie-Arm), wird trotz adäquater Umsetzung des ITT-Prinzips durch Verwendung geeigneter Methoden zum Ersetzen fehlender Werte und dem Nicht-Vorliegen von Hinweisen auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung das Verzerrungspotential für die Endpunkte zur Lebensqualität über den EQ-5D als hoch eingestuft.

Die Ergebnisse zu Woche 24 werden im Folgenden aufgrund der geringen Rücklaufquoten (EORTC-QOL-C30: 46,6 % im Pembrolizumab-Arm und 22,2 % im Chemotherapie-Arm; EQ-5D: 49,4 % im Pembrolizumab-Arm und 24,0 % im Chemotherapie-Arm) nicht herangezogen.

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.

In der KEYNOTE 002 Studie wurden für die Endpunkte zur Lebensqualität Analysen zu Woche 12 (Zeitpunkt des erlaubten Therapiewechsels vom Chemotherapie-Arm in den Pembrolizumab-Arm) durchgeführt, die im Folgenden dargestellt werden. Die Ableitung des Zusatznutzens basiert auf den Ergebnissen des Pattern-Mixture-Modells, wenn in allen Sensitivitätsanalysen statistische Signifikanz erreicht wurde.

Mittlere Veränderung von Baseline zu Woche 12

Tabelle 4-31: Ergebnisse für die Lebensqualität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MNAR, Pattern-Mixture-Modell)

Studie: KEYNOTE 002	Pembrolizumab 2 mg/kg KG			Patientenindividuelle Chemotherapie ^a			Pembrolizumab 2 mg/kg KG vs. Patientenindividuelle Chemotherapie ^a	
	Mittelwert Studienbeginn (SD)	Mittelwert zu Woche 12 (SD)	Mittlere Änderung vs. Studienbeginn (SD)	Mittelwert Studienbeginn (SD)	Mittelwert zu Woche 12 (SD)	Mittlere Änderung vs. Studienbeginn (SD)	Differenz der LS-Mittelwerte ^d [95%-KI]	p-Wert ^d
EORTC QLQ-C30 (Skala: 0-100 [je höher, desto besser die Funktionalität/Lebensqualität])								
Allgemeiner Gesundheitszustand/Lebensqualität	176 66,0 (22,42)	176 54,0 (32,09)	-12,0 (27,51)	167 63,6 (21,58)	167 48,7 (29,62)	-14,9 (28,29)	3,94 [-1,87; 9,74]	0,183
Emotionale Funktion	176 77,5 (22,54)	176 64,5 (35,60)	-13,0 (31,72)	167 75,9 (20,68)	167 63,1 (34,17)	-12,9 (30,87)	0,51 [-6,16; 7,19]	0,880
Kognitive Funktion	176 86,8 (16,92)	176 70,2 (36,64)	-16,6 (34,24)	167 83,8 (19,30)	167 68,1 (34,60)	-15,7 (31,19)	0,28 [-6,73; 7,28]	0,938
Körperliche Funktion	176 76,0 (22,37)	176 62,0 (35,14)	-14,0 (28,87)	167 75,4 (22,38)	167 61,2 (33,60)	-14,2 (26,33)	0,37 [-5,68; 6,42]	0,905
Rollenfunktion	176 69,4 (30,15)	176 57,2 (37,53)	-12,2 (32,62)	167 71,7 (29,78)	167 55,6 (35,46)	-16,1 (28,49)	2,99 [-3,49; 9,47]	0,366
Soziale Funktion	176 75,2 (26,60)	176 61,7 (36,88)	-13,5 (34,02)	167 76,9 (25,05)	167 62,0 (35,80)	-14,9 (28,39)	0,73 [-5,73; 7,20]	0,824
EuroQoL-SD (Skala: 0-100 [je höher, desto besser die Lebensqualität])								
Visuelle Analogskala (VAS)	166 70,0 (20,59)	166 62,9 (30,40)	-7,2 (28,87)	154 66,0 (24,46)	154 55,8 (30,93)	-10,2 (29,71)	4,84 [-1,39; 11,06]	0,128

a: Therapie nach Entscheidung des Prüfarztes unter Berücksichtigung der vorangegangenen Chemotherapie vor Randomisierung: Chemotherapie mit dem aktiven Metaboliten MTIC (Dacarbazin, Temozolomid), Paclitaxel-basierte Chemotherapie (Paclitaxel, Carboplatin + Paclitaxel) oder Chemotherapie mit Carboplatin alleine
b: Population: FAS nach dem Intention-to-treat (ITT) Prinzip: Anzahl der Patienten, für die mindestens ein Post-Baseline Wert vorliegt
c: Population: FAS nach dem Intention-to-treat (ITT) Prinzip: Anzahl der Patienten, für die Daten zu Woche 12 vorliegen
d: Pattern-Mixture-Modell unter der "missing not at random" (MNAR) Annahme: mittels cLDA mit Stratifizierungsfaktoren (ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1), LDH-Werte (normal vs. erhöhte LDH-Werte [≥ 110% ULN]), BRAF-V600-Status (Mutiert vs. Wildtyp)) als Kovariaten; positive Werte zeigen einen Vorteil von Pembrolizumab
BRAF: Rapidly Accelerated Fibrosarcoma – isoform B (Serine/threonine-Protein Kinase B-Raf); cLDA: constrained longitudinal data analysis; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cancer-30; FAS: full analysis set; KG: Körpergewicht; kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; LDH: Laktatdehydrogenase; LS: least square; mg: Milligramm; MTIC: Monomethyl-triazenoimidazol-carboxamid; SD: Standardabweichung; ULN: upper limit of normal.

Tabelle 4-32: Ergebnisse für die Lebensqualität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MNAR, control-based Imputation)

Studie: KEYNOTE 002	Pembrolizumab 2 mg/kg KG			Patientenindividuelle Chemotherapie ^a			Pembrolizumab 2 mg/kg KG vs. Patientenindividuelle Chemotherapie ^a	
	Mittelwert Studienbeginn (SD)	Mittelwert zu Woche 12 (SD)	Mittlere Änderung vs. Studienbeginn (SD)	Mittelwert Studienbeginn (SD)	Mittelwert zu Woche 12 (SD)	Mittlere Änderung vs. Studienbeginn (SD)	Differenz der LS-Mittelwerte ^d [95%-KI]	p-Wert ^d
EORTC QLQ-C30 (Skala: 0-100 [je höher, desto besser die Funktionalität/Lebensqualität])								
Allgemeiner Gesundheitszustand/Lebensqualität	176 66,0 (22,43)	176 61,4 (24,60)	-4,6 (22,79)	167 63,6 (21,58)	167 56,2 (23,46)	-7,4 (24,51)	4,04 [-0,82; 8,89]	0,103
Emotionale Funktion	176 77,5 (22,57)	176 77,1 (21,90)	-0,4 (19,00)	167 75,9 (20,68)	167 75,3 (22,26)	-0,7 (19,82)	0,84 [-3,52; 5,20]	0,706
Kognitive Funktion	176 86,9 (16,95)	176 83,8 (19,11)	-3,1 (16,96)	167 83,8 (19,31)	167 80,8 (18,56)	-3,0 (18,40)	1,29 [-2,57; 5,16]	0,511
Körperliche Funktion	176 76,0 (22,37)	176 71,7 (24,49)	-4,3 (19,34)	167 75,4 (22,38)	167 71,4 (23,24)	-3,9 (21,10)	-0,06 [-4,51; 4,39]	0,979
Rollenfunktion	176 69,4 (30,15)	176 65,1 (31,66)	-4,3 (28,55)	167 71,8 (29,92)	167 62,9 (30,72)	-8,9 (27,95)	3,56 [-2,58; 9,70]	0,256
Soziale Funktion	176 75,2 (26,60)	176 71,8 (28,12)	-3,4 (26,67)	167 77,0 (25,21)	167 71,8 (27,67)	-5,2 (25,37)	1,07 [-4,57; 6,71]	0,710
EuroQoL-SD (Skala: 0-100 [je höher, desto besser die Lebensqualität])								
Visuelle Analogskala (VAS)	166 70,0 (20,59)	166 69,9 (22,09)	-0,1 (22,61)	154 65,9 (24,64)	154 64,7 (25,17)	-1,3 (25,31)	3,16 [-1,91; 8,23]	0,222

a: Therapie nach Entscheidung des Prüfarztes unter Berücksichtigung der vorangegangenen Chemotherapie vor Randomisierung: Chemotherapie mit dem aktiven Metaboliten MTIC (Dacarbazin, Temozolomid), Paclitaxel-basierte Chemotherapie (Paclitaxel, Carboplatin + Paclitaxel) oder Chemotherapie mit Carboplatin alleine
b: Population: FAS nach dem Intention-to-treat (ITT) Prinzip: Anzahl der Patienten, für die mindestens ein Post-Baseline Wert vorliegt
c: Population: FAS nach dem Intention-to-treat (ITT) Prinzip: Anzahl der Patienten, für die Daten zu Woche 12 vorliegen
d: Modell unter der "missing not at random" (MNAR) Annahme: mittels cLDA mit Stratifizierungsfaktoren (ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1), LDH-Werte (normal vs. erhöhte LDH-Werte [≥ 110% ULN]), BRAF-V600-Status (Mutiert vs. Wildtyp)) als Kovariaten; positive Werte zeigen einen Vorteil von Pembrolizumab
BRAF: Rapidly Accelerated Fibrosarcoma – isoform B (Serine/threonine-Protein Kinase B-Raf); cLDA: constrained longitudinal data analysis; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cancer-30; FAS: full analysis set; KG: Körpergewicht; kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; LDH: Laktatdehydrogenase; LS: least square; mg: Milligramm; MTIC: Monomethyl-triazenoimidazol-carboxamid; SD: Standardabweichung; ULN: upper limit of normal.

Tabelle 4-33: Ergebnisse für die Lebensqualität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MAR)

Studie: KEYNOTE-002	Pembrolizumab 2 mg/kg KG					Patientenindividuelle Chemotherapie ^a					Pembrolizumab 2 mg/kg KG vs. Patientenindividuelle Chemotherapie ^a	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Mittelwert Studienbeginn (SD)		Mittelwert zu Woche 12 (SD)		Mittlere Änderung vs. Studienbeginn (SD)	Mittelwert Studienbeginn (SD)		Mittelwert zu Woche 12 (SD)		Mittlere Änderung vs. Studienbeginn (SD)	Differenz der LS-Mittelwerte ^d [95%-KI] p-Wert ^d	
	N ^b	N ^c	N ^b	N ^c	N ^b	N ^b	N ^c	N ^b	N ^c	N ^b	N ^c	
EORTC QLQ-C30 (Skala: 0-100 [je höher, desto besser die Funktionalität/Lebensqualität])												
Allgemeiner Gesundheitszustand/Lebensqualität	169	66,2 (22,06)	120	66,3 (22,95)	-2,5 (20,91)	155	64,0 (21,86)	108	59,0 (23,20)	-9,0 (23,74)	6,53 [1,53; 11,54]	0,011
Emotionale Funktion	169	77,7 (22,61)	120	80,1 (21,09)	-0,3 (16,79)	155	76,8 (20,68)	108	77,5 (21,50)	-2,6 (19,38)	1,36 [-3,04; 5,76]	0,544
Kognitive Funktion	169	86,9 (16,98)	121	86,6 (18,34)	-1,6 (15,07)	155	83,7 (19,78)	108	84,1 (17,11)	-3,8 (17,22)	1,33 [-2,80; 5,46]	0,527
Körperliche Funktion	169	76,1 (22,64)	121	76,1 (22,70)	-2,4 (17,57)	156	76,3 (22,08)	107	74,5 (22,56)	-7,0 (19,66)	1,01 [-3,58; 5,60]	0,665
Rollenfunktion	168	70,1 (30,13)	121	70,4 (29,85)	-3,9 (27,57)	156	72,8 (29,94)	107	67,9 (28,38)	-11,3 (25,06)	4,54 [-1,90; 10,97]	0,167
Soziale Funktion	169	75,4 (26,79)	121	75,5 (26,71)	-2,0 (25,74)	155	77,6 (25,44)	108	75,9 (25,20)	-8,5 (22,03)	1,97 [-3,70; 7,64]	0,495
EuroQoL-5D (Skala: 0-100 [je höher, desto besser die Lebensqualität])												
Visuelle Analogskala (VAS)	159	70,7 (20,60)	121	72,9 (20,41)	1,1 (21,64)	142	67,0 (24,48)	84	66,1 (23,59)	-2,1 (25,00)	4,63 [-0,31; 9,58]	0,066

a: Therapie nach Entscheidung des Prüfarztes unter Berücksichtigung der vorangegangenen Chemotherapie vor Randomisierung: Chemotherapie mit dem aktiven Metaboliten MTIC (Dacarbazin, Temozolomid), Paclitaxel-basierte Chemotherapie (Paclitaxel, Carboplatin + Paclitaxel) oder Chemotherapie mit Carboplatin alleine
b: Population: FAS nach dem Intention-to-treat (ITT) Prinzip: Anzahl der Patienten, für die mindestens ein Post- Baseline Wert vorliegt
c: Population: FAS nach dem Intention-to-treat (ITT) Prinzip: Anzahl der Patienten, für die Daten zu Woche 12 vorliegen
d: Modell unter der "missing at random" (MAR) Annahme: mittels cLDA mit Stratifizierungsfaktoren (ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1), LDH-Werte (normal vs. erhöhte LDH-Werte [≥ 110% ULN]), BRAF-V600-Status (Mutiert vs. Wildtyp)) als Kovariaten; positive Werte zeigen einen Vorteil von Pembrolizumab
BRAF: Rapidly Accelerated Fibrosarcoma – isofom B (Serine/threonine-Protein Kinase B-Raf); cLDA: constrained longitudinal data analysis; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cancer-30; FAS: full analysis set; KG: Körpergewicht; kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; LDH: Laktatdehydrogenase; LS: least square; mg: Milligramm; MTIC: Monomethyl-triazenoimidazol-carboxamid; SD: Standardabweichung; ULN: upper limit of normal.

Für alle EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen sowie für den vom Patienten selbst über den EORTC QLQ-C30 eingeschätzten Allgemeinen Gesundheitszustand und die EQ-5D VAS ist zu Woche 12 eine stärker ausgeprägte Verschlechterung der Lebensqualität unter der patientenindividuell bestimmten Chemotherapie im Vergleich zu Pembrolizumab zu beobachten, allerdings zeigt sich für keinen der Endpunkte ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Pembrolizumab und der patientenindividuell bestimmten Chemotherapie (Tabelle 4-31). Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen (MNAR mit control-based Imputation, MAR) bestätigen diese Ergebnisse (Tabelle 4-32, Tabelle 4-33).

Zeit bis zum Eintreten einer Verschlechterung

Tabelle 4-34: Ergebnisse für die Verschlechterung der Lebensqualität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MNAR, Pattern-Mixture-Modell)

Studie: KEYNOTE002	Pembrolizumab 2 mg/kg KG		Patientenindividuelle Chemotherapie ^a		Pembrolizumab 2 mg/kg KG vs. Patientenindividuelle Chemotherapie ^a	
Zeit bis zur Verschlechterung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität ^b	Mediane Zeit in Tagen [95% -KI]		Mediane Zeit in Tagen [95% -KI]		Hazard Ratio ^d [95% -KI]	p-Wert ^{d,e}
	N ^c		N ^c			
Allgemeiner Gesundheitszustand/Lebensqualität	176	85,0 [43,0; 85,0]	167	85,0 [43,0; 85,0]	0,97 [0,73; 1,29]	0,836
Emotionale Funktion	176	91,0 [85,0; 106,0]	167	86,0 [85,0; n.a.]	0,90 [0,65; 1,24]	0,504
Kognitive Funktion	176	85,0 [83,0; n.a.]	167	85,0 [47,0; 85,0]	0,90 [0,67; 1,21]	0,490
Körperliche Funktion	176	85,0 [50,0; 106,0]	167	78,0 [43,0; 85,0]	0,91 [0,68; 1,22]	0,518
Rollenfunktion	176	85,0 [44,0; 99,0]	167	55,0 [43,0; 85,0]	0,80 [0,60; 1,07]	0,130
Soziale Funktion	176	87,0 [85,0; 106,0]	167	77,0 [43,0; 85,0]	0,69 [0,51; 0,93]	0,016

a: Therapie nach Entscheidung des Prüfarztes unter Berücksichtigung der vorangegangenen Chemotherapie vor Randomisierung: Chemotherapie mit dem aktiven Metaboliten MTIC (Dacarbazin, Temozolomid), Paclitaxel-basierte Chemotherapie (Paclitaxel, Carboplatin + Paclitaxel) oder Chemotherapie mit Carboplatin alleine
b: Entsprechend einer Veränderung von mindestens 10 Punkten in den EORTC QLQ-C30 Subskalen basierend auf einem mehrfach imputierten Datenset (Pattern-mixture-Modell unter der "missing not at random" (MNAR) Annahme)
c: Population: FAS nach dem Intention-to-treat (ITT) Prinzip
d: Cox-Proportional-Hazard-Modell, stratifiziert nach ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1), LDH-Werte (normal vs. erhöhte LDH-Werte $\geq 110\%$ ULN)], BRAF-V600-Status (Mutiert vs. Wildtyp)
e: zweiseitiger p-Wert basierend auf Wald-Statistik
BRAF: Rapidly Accelerated Fibrosarcoma – isoform B (Serine/threonine-Protein Kinase B-Raf); ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cancer-30; FAS: full analysis set; KG: Körpergewicht; kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; LDH: Laktatdehydrogenase; mg: Milligramm; MTIC: Monomethyl-triazenoimidazol-carboxamid; n.a.: nicht anwendbar; ULN: upper limit of normal.

Tabelle 4-35: Ergebnisse für die Verschlechterung der Lebensqualität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MNAR, control-based Imputation)

Studie: KEYNOTE 002	Pembrolizumab 2 mg/kg KG		Patientenindividuelle Chemotherapie ^a		Pembrolizumab 2 mg/kg KG vs. Patientenindividuelle Chemotherapie ^a	
Zeit bis zur Verschlechterung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität ^b	Mediane Zeit in Tagen		Mediane Zeit in Tagen		Hazard Ratio ^d	p-Wert ^{d,e}
	N ^c	[95% -KI]	N ^c	[95% -KI]		
Allgemeiner Gesundheitszustand/Lebensqualität	176	85,0 [43,0; 89,0]	167	85,0 [57,0; 86,0]	0,99 [0,73; 1,33]	0,936
Emotionale Funktion	176	101,0 [91,0; n.a.]	167	n.a. [86,0; n.a.]	0,89 [0,61; 1,30]	0,544
Kognitive Funktion	176	106,0 [85,0; n.a.]	167	86,0 [84,0; 108,0]	0,91 [0,65; 1,27]	0,574
Körperliche Funktion	176	86,0 [85,0; n.a.]	167	85,0 [69,0; 105,0]	0,96 [0,70; 1,33]	0,822
Rollenfunktion	176	86,0 [51,0; 106,0]	167	63,0 [43,0; 85,0]	0,82 [0,60; 1,11]	0,198
Soziale Funktion	176	101,0 [86,0; 106,0]	167	85,0 [58,0; 111,0]	0,71 [0,51; 0,9996]	0,0497

a: Therapie nach Entscheidung des Prüfarztes unter Berücksichtigung der vorangegangenen Chemotherapie vor Randomisierung: Chemotherapie mit dem aktiven Metaboliten MTIC (Dacarbazin, Temozolomid), Paclitaxel-basierte Chemotherapie (Paclitaxel, Carboplatin + Paclitaxel) oder Chemotherapie mit Carboplatin alleine
b: Entsprechend einer Veränderung von mindestens 10 Punkten in den EORTC QLQ-C30 Subskalen basierend auf einem mehrfach imputierten Datenset (Modell unter der "missing not at random" (MNAR) Annahme)
c: Population: FAS nach dem Intention-to-treat (ITT) Prinzip
d: Cox-Proportional-Hazard-Modell, stratifiziert nach ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1), LDH-Werte (normal vs. erhöhte LDH-Werte \geq 110% ULN), BRAF-V600-Status (Mutiert vs. Wildtyp)
e: zweiseitiger p-Wert basierend auf Wald-Statistik
BRAF: Rapidly Accelerated Fibrosarcoma – isoform B (Serine/threonine-Protein Kinase B-Raf); cLDA: constrained longitudinal data analysis; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cancer-30; FAS: full analysis set; KG: Körpergewicht; kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; LDH: Laktatdehydrogenase; mg: Milligramm; MTIC: Methyl-triazenoimidazol-carboxamid; n.a.: nicht anwendbar; ULN: upper limit of normal.

Tabelle 4-36: Ergebnisse für die Verschlechterung der Lebensqualität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MAR)

Studie: KEYNOTE 002	Pembrolizumab 2 mg/kg KG		Patientenindividuelle Chemotherapie ^a		Pembrolizumab 2 mg/kg KG vs. Patientenindividuelle Chemotherapie ^a	
Zeit bis zur Verschlechterung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität ^b	Mediane Zeit in Tagen		Mediane Zeit in Tagen		Hazard Ratio ^d	p-Wert ^{d,e}
	N ^c	[95% -KI]	N ^c	[95% -KI]		
Allgemeiner Gesundheitszustand/Lebensqualität	176	85,0 [43,0; 91,0]	167	85,0 [57,0; 88,0]	0,93 [0,68; 1,27]	0,660
Emotionale Funktion	176	101,0 [91,0; n.a.]	167	n.a. [98,0; n.a.]	0,91 [0,62; 1,34]	0,642
Kognitive Funktion	176	106,0 [85,0; n.a.]	167	86,0 [84,0; 108,0]	0,92 [0,65; 1,29]	0,620
Körperliche Funktion	176	86,0 [85,0; n.a.]	167	85,0 [69,0; 113,0]	0,98 [0,71; 1,36]	0,920
Rollenfunktion	176	86,0 [51,0; 106,0]	167	78,0 [43,0; 85,0]	0,82 [0,61; 1,11]	0,200
Soziale Funktion	176	101,0 [86,0; n.a.]	167	85,0 [58,0; 111,0]	0,69 [0,49; 0,97]	0,032

a: Therapie nach Entscheidung des Prüfarztes unter Berücksichtigung der vorangegangenen Chemotherapie vor Randomisierung: Chemotherapie mit dem aktiven Metaboliten MTIC (Dacarbazin, Temozolomid), Paclitaxel-basierte Chemotherapie (Paclitaxel, Carboplatin + Paclitaxel) oder Chemotherapie mit Carboplatin alleine
b: Entsprechend einer Veränderung von mindestens 10 Punkten in den EORTC QLQ-C30 Subskalen basierend auf einem mehrfach imputierten Datenset (Modell unter der "missing at random" (MAR) Annahme)
c: Population: FAS nach dem Intention-to-treat (ITT) Prinzip
d: Cox-Proportional-Hazard-Modell, stratifiziert nach ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1), LDH-Werte (normal vs. erhöhte LDH-Werte \geq 110% ULN), BRAF-V600-Status (Mutiert vs. Wildtyp)
e: zweiseitiger p-Wert basierend auf Wald-Statistik
BRAF: Rapidly Accelerated Fibrosarcoma – isoform B (Serine/threonine-Protein Kinase B-Raf); cLDA: constrained longitudinal data analysis; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cancer-30; FAS: full analysis set; KG: Körpergewicht; kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; LDH: Laktatdehydrogenase; mg: Milligramm; MTIC: Methyl-triazenoimidazol-carboxamid; n.a.: nicht anwendbar; ULN: upper limit of normal.

Tabelle 4-37: Ergebnisse für die Verschlechterung der Lebensqualität – Soziale Funktion (Verwendung alternativer Trennpunkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MNAR, Pattern-Mixture-Modell)

Studie: KEYNOTE 002	Pembrolizumab 2 mg/kg KG		Patientenindividuelle Chemotherapie ^a		Pembrolizumab 2 mg/kg KG vs. Patientenindividuelle Chemotherapie ^a	
	N ^c	Mediane Zeit bis zur Verschlechterung in Tagen [95 %-KI]	N ^c	Mediane Zeit bis zur Verschlechterung in Tagen [95 %-KI]	Hazard Ratio ^d [95 %-KI]	p-Wert ^{d,e}
Verschlechterung um mindestens						
6 Punkte	176	86,0 [85,0; 106,0]	167	58,0 [43,0; 85,0]	0,69 [0,510; 0,932]	0,016
8 Punkte	176	87,0 [85,0; 106,0]	167	77,0 [43,0; 85,0]	0,70 [0,513; 0,943]	0,020
12 Punkte	176	87,0 [85,0; 106,0]	167	85,0 [43,0; 86,0]	0,71 [0,524; 0,971]	0,032
14 Punkte	176	87,0 [85,0; 106,0]	167	85,0 [50,0; 88,0]	0,73 [0,535; 0,999]	0,048
<p>a: Therapie nach Entscheidung des Prüfarztes unter Berücksichtigung der vorangegangenen Chemotherapie vor Randomisierung: Chemotherapie mit dem aktiven Metaboliten MTIC (Dacarbazin, Temozolomid), Paclitaxel-basierte Chemotherapie (Paclitaxel, Carboplatin + Paclitaxel) oder Chemotherapie mit Carboplatin alleine.</p> <p>b: basierend auf einem mehrfach imputierten Datenset (Modell unter der "missing at random" (MAR) Annahme)</p> <p>c: Population: FAS nach dem Intention-to-treat (ITT) Prinzip</p> <p>d: Cox-Proportional-Hazard-Modell, stratifiziert nach ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1), LDH-Wert (normal vs. erhöhte LDH-Wert $\geq 110\%$ ULN)], BRAF-V600-Status (Mutiert vs. Wildtyp)</p> <p>e: zweiseitiger p-Wert basierend auf Wald-Statistik</p> <p>BRAF: Rapidly Accelerated Fibrosarcoma – isoform B (Serine/threonine-Protein Kinase B-Raf); cLDA: constrained longitudinal data analysis; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cancer-30; FAS: full analysis set; KG: Körpergewicht; kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; LDH: Laktatdehydrogenase; mg: Milligramm; MTIC: Monomethyl-triazenoimidazol-carboxamid</p>						

Für die Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte in der EORTC QLQ-C30 Funktionsskala Soziale Funktion ist zu Woche 12 ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab zu beobachten (HR = 0,69 [0,51; 0,93]; p-Wert = 0,016). Für die Zeit bis zur Verschlechterung in dem über den EORTC QLQ-C30 eingeschätzten Allgemeinen Gesundheitszustand und in den EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen Emotionale Funktion, Kognitive Funktion, Körperliche Funktion und Rollenfunktion ist kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Pembrolizumab und der patientenindividuell bestimmten Chemotherapie zu beobachten (Tabelle 4-34). Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen (MNAR (control-based Imputation), MAR, Verwendung alternativer Trennpunkte) bestätigen diese Ergebnisse (Tabelle 4-35, Tabelle 4-36, Tabelle 4-37).

Ergebnisse unterstützender Analysen

Ergänzend zu Tabelle 4-27 zeigt die Tabelle 4-38, dass Werte im EQ-5D zu Woche 12 in der KEYNOTE 002 Studie aufgrund unterschiedlicher Ursachen fehlen, was darauf schließen lässt, dass eine Abhängigkeit zwischen dem Fehlen des Wertes und dem Grund des Fehlens besteht. Patienten mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasierendem) Melanom, die eine Behandlung wegen fehlender Wirksamkeit oder schlechtem Krankheitszustand abbrechen, unterscheiden sich von den anderen Patienten in der Studie (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.2).

Somit stellt der Analyseansatz des Pattern-Mixture-Modells unter MNAR-Annahme die beste Beurteilungsgrundlage im Rahmen der Fragestellung des vorliegenden Dossiers dar.

Tabelle 4-38: Gründe für das Fehlen von Werten im EQ-5D zu Woche 12

Studie: KEYNOTE-002	Pembrolizumab 2 mg/kg KG (N = 166) n (%)	Patientenindividuelle Chemotherapie ^a (N = 154) n (%)
Gründe für das Fehlen von Werten		
Tod ^b	1 (0,6)	5 (3,2)
Studienabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen ^b	11 (6,6)	8 (5,2)
Studienabbruch aufgrund von Krankheitsprogression ^b	7 (4,2)	25 (16,2)
Studienabbruch aus anderen Gründen ^b	8 (4,8)	21 (13,6)
Keine Visite ^b	2 (1,2)	0 (0,00)
Zu krank zum Ausfüllen des Fragebogens ^c	2 (1,2)	1 (0,6)
Im Krankenhaus oder Hospiz	1 (0,6)	0 (0,00)
Andere Gründe	13 (7,8)	9 (5,8)
<i>Fehlende Werte insgesamt</i>	<i>45 (27,1)</i>	<i>69 (44,8)</i>
<p>a: Therapie nach Entscheidung des Prüfarztes unter Berücksichtigung der vorangegangenen Chemotherapie vor Randomisierung: Chemotherapie mit dem aktiven Metaboliten MTIC (Dacarbazin, Temozolomid), Paclitaxel-basierte Chemotherapie (Paclitaxel, Carboplatin + Paclitaxel) oder Chemotherapie mit Carboplatin alleine</p> <p>b¹: Fehlen der Werte bedingt durch Design der Studie</p> <p>c: bezogen auf die in der Studie untersuchte Erkrankung</p> <p>EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cancer-30; KG: Körpergewicht; kg: Kilogramm.</p>		

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

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

4.3.1.3.1.4 Unerwünschte Ereignisse – RCT

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

Tabelle 4-39: Operationalisierung des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse

Studie	Operationalisierung
KEYNOTE 002	<p>Alle Patienten, die mindestens eine Dosis Studienmedikation (Pembrolizumab oder patientenindividuell bestimmte Chemotherapie) erhalten haben, wurden in die Sicherheitsanalyse eingeschlossen. Alle unerwünschten Ereignisse wurden gemäß Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA, Version 17.0) kodiert (25). Dabei wurden alle unerwünschten Ereignisse betrachtet, die nach der ersten Dosis der Studienbehandlung und bis 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienbehandlung auftraten. Für die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse wurden alle Ereignisse betrachtet, die bis 90 Tage nach der letzten Dosis der Studienbehandlung auftraten. Folgende Kategorien unerwünschte Ereignisse wurden zusammengefasst:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Unerwünschte Ereignisse gesamt • Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse • Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) • Studienabbruch wegen unerwünschtem Ereignis • Spezifische unerwünschte Ereignisse^a
<p>a: Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (CTCAE Grad 3-5 und Gesamtrate): die Klassifikation erfolgte nur für Patienten in den Pembrolizumab Studienarmen und beruht auf einer Einschätzung des Prüfarztes; Häufige unerwünschte Ereignisse operationalisiert durch die in der Fachinformation der Studienmedikationen als häufig bzw. sehr häufig genannten Systemorganklassen (Pembrolizumab, Dacarbazin, Temozolomide, Carboplatin, Paclitaxel)</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events</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 4-40: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Endpunkte Unerwünschte Ereignisse 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
KEYNOTE002						
UE	niedrig	nein	ja*	ja	ja	niedrig
SUE	niedrig	nein	ja*	ja	ja	niedrig
Schwere UE (CTCAE-Grad 3-5)	niedrig	nein	ja*	ja	ja	niedrig
UE, die zum Studienabbruch geführt haben	niedrig	nein	ja*	ja	ja	niedrig
Spezifische UEs ^a	niedrig	nein	ja*	ja	ja	niedrig
<p>*APaT-Population: alle Patienten, die mindestens eine Dosis Studienmedikation erhalten haben.</p> <p>a: Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (CTCAE Grad 3-5 und Gesamtrate): die Klassifizierung beruht auf einer Einschätzung des Prüfarztes; Häufige unerwünschte Ereignisse operationalisiert durch die in der Fachinformation der Studienmedikationen als häufig bzw. sehr häufig genannten Systemorganklassen (Pembrolizumab, Dacarbazin, Temozolomide, Carboplatin, Paclitaxel)</p> <p>UE: unerwünschte Ereignisse; SUE: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; APaT: All Patients as Treated</p>						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Der Endpunkt Unerwünschte Ereignisse wurde innerhalb der APaT-Population ausgewertet. Diese umfasst alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten. Die APaT-Population stimmt zu mehr als 95 % mit der ITT-Population überein (Pembrolizumab-Arm; ITT: 180 Patienten; APaT-Population: 178 Patienten; Chemotherapie-Arm; ITT: 179 Patienten; APaT-Population: 171 Patienten).

In der KEYNOTE 002 Studie wurde der Endpunkt Unerwünschte Ereignisse zu Monat drei (Zeitpunkt des erlaubten Therapiewechsels vom Chemotherapie-Arm zum Pembrolizumab-Arm) und zum Zeitpunkt der geplanten Interimsanalyse II (Datenschnitt 12.05.2014) ausgewertet. Die Ergebnisse der Interimsanalyse II (Datenschnitt 12.05.2014) wird aufgrund der deutlich längeren medianen Behandlungsdauer unter Pembrolizumab (112,5 Tage vs. 61 Tage) deskriptiv dargestellt. Die Analyse des Anteils von Patienten mit mindestens einem Ereignis ist in diesem Fall keine geeignete Methode, da wegen der unterschiedlich langen Behandlungsdauer das Risiko im Vergleichsarm unterschätzt wird.

Die relativen Risiken des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse zum Zeitpunkt des Beginns des erlaubten Therapiewechsels vom Chemotherapie-Arm zum Pembrolizumab-Arm (Monat drei) sind interpretierbar und somit für die vorliegende Nutzenbewertung verwertbar. Es liegen keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse zu Monat drei ist somit als niedrig einzustufen.

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 4-41: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse zum Monat drei aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE002	Pembrolizumab 2 mg/kg KG		Patientenindividuelle Chemotherapie ^a		Pembrolizumab 2 mg/kg KG vs. Patientenindividuelle Chemotherapie ^a	
	N ^c	Patienten mit Ereignis n(%)	N ^c	Patienten mit Ereignis n(%)	Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio ^d [95%-KI]	p-Wert ^e
Unerwünschte Ereignisse ^b						
Unerwünschte Ereignisse gesamt	178	169 (94,9%)	171	165 (96,5%)	0,98 [0,94; 1,03]	0,533
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	178	58 (32,6%)	171	47 (27,5%)	1,19 [0,86; 1,64]	0,327
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)	178	51 (28,7%)	171	41 (24,0%)	1,19 [0,84; 1,70]	0,367
Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen	178	14 (7,9%)	171	16 (9,4%)	0,84 [0,42; 1,67]	0,683
Spezifische unerwünschte Ereignisse ^f						
Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse gesamt ^g	178	37 (20,8%)	171	n.a.	n.a.	n.a.
Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) ^g	178	7 (3,9%)	171	n.a.	n.a.	n.a.
Häufige unerwünschte Ereignisse gemäß Fachinformation ^h						
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	178	27 (15,2%)	171	64 (37,4%)	0,41 [0,27; 0,60]	<0,001
Herzkrankungen	178	9 (5,1%)	171	10 (5,8%)	0,86 [0,36; 2,08]	0,809
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	178	5 (2,8%)	171	7 (4,1%)	0,69 [0,22; 2,12]	0,533
Endokrine Erkrankungen	178	12 (6,7%)	171	2 (1,2%)	5,76 [1,31; 25,38]	0,008
Augenerkrankungen	178	15 (8,4%)	171	13 (7,6%)	1,11 [0,54; 2,26]	0,821
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	178	84 (47,2%)	171	111 (64,9%)	0,73 [0,60; 0,88]	0,001
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	178	101 (56,7%)	171	100 (58,5%)	0,97 [0,81; 1,16]	0,775
Erkrankungen des Immunsystems	178	3 (1,7%)	171	6 (3,5%)	0,48 [0,12; 1,89]	0,310
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	178	50 (28,1%)	171	44 (25,7%)	1,09 [0,77; 1,54]	0,683
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	178	13 (7,3%)	171	11 (6,4%)	1,14 [0,52; 2,46]	0,809
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	178	51 (28,7%)	171	57 (33,3%)	0,86 [0,63; 1,18]	0,530
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	178	66 (37,1%)	171	59 (34,5%)	1,07 [0,81; 1,42]	0,683
Erkrankungen des Nervensystems	178	45 (25,3%)	171	72 (42,1%)	0,60 [0,44; 0,82]	0,001
Psychiatrische Erkrankungen	178	19 (10,7%)	171	32 (18,7%)	0,57 [0,34; 0,97]	0,034
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	178	11 (6,2%)	171	13 (7,6%)	0,81 [0,37; 1,76]	0,683
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	178	47 (26,4%)	171	53 (31,0%)	0,85 [0,61; 1,19]	0,530
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	178	68 (38,2%)	171	58 (33,9%)	1,13 [0,85; 1,49]	0,531
Gefäßerkrankungen	178	12 (6,7%)	171	15 (8,8%)	0,77 [0,37; 1,59]	0,533

a: Therapie nach Entscheidung des Prüfarztes unter Berücksichtigung der vorangegangenen Chemotherapie vor Randomisierung; Chemotherapie mit dem aktiven Metaboliten MTIC (Dacarbazin, Temozolomid), Paclitaxel-basierte Chemotherapie (Paclitaxel, Carboplatin + Paclitaxel) oder Chemotherapie mit Carboplatin alleine
b: Auswertung zum Zeitpunkt Monat drei; Therapiewechsel der Patienten aus Chemotherapie-Arm in den Pembrolizumab-Arm
c: APaT Population: Mindestens eine Dosis der Studienmedikation. Nachbeobachtungszeit für unerwünschte Ereignisse (+30 Tage); für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (+90 Tage)
d: Angabe der Peto-Odds Ratio statt des Relativen Risikos bei Ereigniszahlen ≤ 1% in mindestens einer Zelle
e: Unbedingter exakter Test (CSZ-Methode)
f: Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse; Häufige unerwünschte Ereignisse
g: Die Klassifizierung eines immunvermittelten unerwünschten Ereignisses beruht auf einer Einschätzung des Prüfarztes und wurde nur für Patienten im Pembrolizumab-Arm erhoben; daher entfällt eine Berechnung der Effektschätzer
h: Häufige unerwünschte Ereignisse nach Systemorganklassen gemäß den Fachinformationen der Studienmedikamente (Dacarbazin, Temozolomid, Paclitaxel, Carboplatin)
APaT: All Patients as Treated; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; KG: Körpergewicht; kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; mg: Milligramm; MTIC: Monomethyl-triazenoimidazol-carboxamid; n.a.: nicht anwendbar.

Tabelle 4-42: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse zum Zeitpunkt der Interimsanalyse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 002	Pembrolizumab 2 mg/kg KG		Patientenindividuelle Chemotherapie ^a	
	N ^c	Patienten mit Ereignis n(%)	N ^c	Patienten mit Ereignis n(%)
Unerwünschte Ereignisse^b				
Unerwünschte Ereignisse gesamt	178	172 (96,6%)	171	167 (97,7%)
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	178	83 (46,6%)	171	59 (34,5%)
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)	178	75 (42,1%)	171	49 (28,7%)
Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen	178	18 (10,1%)	171	20 (11,7%)
Spezifische unerwünschte Ereignisse^d				
Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse gesamt ^e	178	49 (27,5%)	171	n.a
Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) ^e	178	10 (5,6%)	171	n.a
Häufige unerwünschte Ereignisse gemäß Fachinformation^f				
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	178	36 (20,2%)	171	68 (39,8%)
Herzkrankungen	178	13 (7,3%)	171	13 (7,6%)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	178	11 (6,2%)	171	9 (5,3%)
Endokrine Erkrankungen	178	19 (10,7%)	171	2 (1,2%)
Augenerkrankungen	178	24 (13,5%)	171	16 (9,4%)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	178	109 (61,2%)	171	118 (69,0%)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	178	115 (64,6%)	171	109 (63,7%)
Erkrankungen des Immunsystems	178	6 (3,4%)	171	6 (3,5%)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	178	67 (37,6%)	171	57 (33,3%)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	178	23 (12,9%)	171	14 (8,2%)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	178	64 (36,0%)	171	63 (36,8%)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	178	85 (47,8%)	171	66 (38,6%)
Erkrankungen des Nervensystems	178	58 (32,6%)	171	79 (46,2%)
Psychiatrische Erkrankungen	178	25 (14,0%)	171	35 (20,5%)
Erkrankungen der Nieren und Hamwege	178	15 (8,4%)	171	15 (8,8%)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	178	66 (37,1%)	171	60 (35,1%)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	178	89 (50,0%)	171	62 (36,3%)
Gefäßerkrankungen	178	16 (9,0%)	171	20 (11,7%)

a: Therapie nach Entscheidung des Prüfarztes unter Berücksichtigung der vorangegangenen Chemotherapie vor Randomisierung : Chemotherapie mit dem aktiven Metaboliten MTIC (Dacarbazin, Temozolomid), Paclitaxel-basierte Chemotherapie (Paclitaxel, Carboplatin + Paclitaxel) oder Chemotherapie mit Carboplatin alleine

b: Interimsanalyse II (Datenschnitt 12.05.2014)

c: APaT Population: Mindestens eine Dosis der Studienmedikation. Nachbeobachtungszeit für unerwünschte Ereignisse (+30 Tage); für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (+90 Tage)

d: Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse; Häufige unerwünschte Ereignisse

e: Die Klassifizierung eines immunvermittelten unerwünschten Ereignisses beruht auf einer Einschätzung des Prüfarztes und wurde nur für Patienten im Pembrolizumab-Arm erhoben

f: Häufige unerwünschte Ereignisse nach Systemorganklassen gemäß den Fachinformationen der Studienmedikamente (Dacarbazin, Temozolomid, Paclitaxel, Carboplatin)

APaT: All Patients as Treated; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; KG: Körpergewicht; kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; mg: Milligramm; MTIC: Monomethyl-triazenoimidazol-carboxamid; n.a.: nicht anwendbar.

In der KEYNOTE 002 Studie wurde der Endpunkt Unerwünschte Ereignisse zu Monat drei (Zeitpunkt des erlaubten Therapiewechsels vom Chemotherapie-Arm zum Pembrolizumab-

Arm) und zum Zeitpunkt der geplanten Interimsanalyse II (Datenschnitt 12.05.2014) ausgewertet.

Zu Monat drei wird für alle Kategorien des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse das Relative Risiko als Effektschätzer berechnet. Bei Ereigniszahlen ≤ 1 % in mindestens einer Zelle wurde der Peto-Odds Ratio statt des Relativen Risikos angegeben.

Die Ergebnisse der Interimsanalyse II (Datenschnitt 12.05.2014) wird aufgrund der deutlich längeren medianen Behandlungsdauer unter Pembrolizumab (112,5 Tage vs. 61 Tage) deskriptiv dargestellt. Die Analyse des Anteils von Patienten mit mindestens einem Ereignis ist in diesem Fall keine geeignete Methode, da wegen der unterschiedlich langen Behandlungsdauer das Risiko im Vergleichsarm unterschätzt wird.

Das Ausmaß des Zusatznutzens für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse wurde zum Zeitpunkt des Beginns des erlaubten Therapiewechsels vom Chemotherapie-Arm zum Pembrolizumab-Arm (Monat drei) abgeleitet, da nur diese Effektschätzer für die vorliegende Nutzenbewertung interpretierbar sind. Die Ergebnisse der Interimsanalyse II (Datenschnitt 12.05.2014) werden aufgrund der deutlich unterschiedlichen Behandlungsdauer in den beiden Behandlungsarmen ergänzend deskriptiv dargestellt.

Unerwünschte Ereignisse gesamt

In der Zulassungsstudie KEYNOTE 002 treten im Verlauf der ersten drei Monate unter Pembrolizumab bei 94,9 % der Patienten und unter patientenindividuell bestimmter Chemotherapie bei 96,5 % der Patienten unerwünschte Ereignisse auf (RR = 0,98; 95 %-KI: [0,94; 1,03]; p = 0,533) (Tabelle 4-41). Zum Zeitpunkt der Interimsanalyse II treten unter Pembrolizumab bei 96,6 % der Patienten und unter patientenindividuell bestimmter Chemotherapie bei 97,7 % der Patienten unerwünschte Ereignisse auf (Tabelle 4-42).

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

In der Zulassungsstudie KEYNOTE 002 treten im Verlauf der ersten drei Monate unter Pembrolizumab bei 32,6 % der Patienten und unter patientenindividuell bestimmter Chemotherapie bei 27,5 % der Patienten schwerwiegende unerwünschte Ereignisse auf (RR = 1,19; 95 %-KI: [0,86; 1,64]; p = 0,327) (Tabelle 4-41). Zum Zeitpunkt der Interimsanalyse II treten unter Pembrolizumab bei 46,6 % der Patienten und unter patientenindividuell bestimmter Chemotherapie bei 34,5 % der Patienten unerwünschte Ereignisse auf (Tabelle 4-42).

Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)

In der Zulassungsstudie KEYNOTE 002 treten im Verlauf der ersten drei Monate unter Pembrolizumab bei 28,7 % der Patienten und unter patientenindividuell bestimmter Chemotherapie bei 24 % der Patienten schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) auf (RR = 1,19; 95 %-KI: [0,84; 1,70]; p = 0,367) (Tabelle 4-41). Zum Zeitpunkt der Interimsanalyse II treten unter Pembrolizumab bei 42,1 % der Patienten und unter

patientenindividuell bestimmter Chemotherapie bei 28,7 % der Patienten unerwünschte Ereignisse auf (Tabelle 4-42). Hinsichtlich der therapieassoziierten schweren unerwünschten Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) treten unter Pembrolizumab 2 mg/kg (N = 20; 11 %) trotz einer wesentlich längeren medianen Behandlungsdauer weniger unerwünschte Ereignisse als unter patientenindividuell bestimmter Chemotherapie (N = 45; 26 %).

Unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch geführt haben

In der Zulassungsstudie KEYNOTE 002 brechen im Verlauf der ersten drei Monate unter Pembrolizumab 7,9 % der Patienten und unter patientenindividuell bestimmter Chemotherapie 9,4 % der Patienten wegen einem unerwünschten Ereignis die Studie ab (RR = 0,84; 95 %-KI: [0,42; 1,67]; p = 0,683) (Tabelle 4-41). In der Interimsanalyse II brechen unter Pembrolizumab (N = 18; 10,1 %) trotz einer wesentlich längeren medianen Behandlungsdauer weniger Patienten wegen einem unerwünschten Ereignis die Studie ab als unter patientenindividuell bestimmten Chemotherapie (N = 20; 11,7 %) (Tabelle 4-42).

Spezifische unerwünschte Ereignisse

Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (gesamt und CTCAE Grad 3-5)

Die Klassifizierung des Endpunkts Immunvermittelten UEs beruht auf der Einschätzung des Prüfarztes und wurde nur für Patienten im Pembrolizumab-Arm erhoben; daher entfällt eine Darstellung der Effektschätzer. Im Verlauf der ersten drei Monaten treten unter Pembrolizumab bei 20,8 % der Patienten immunvermittelte unerwünschte Ereignisse auf; für 3,9 % der Patienten werden immunvermittelte unerwünschte Ereignisse von CTCAE Grad 3-5 berichtet (Tabelle 4-41). Zum Zeitpunkt der Interimsanalyse treten unter Pembrolizumab bei 27,5 % der Patienten immunvermittelte unerwünschte Ereignisse auf; für 5,6 % der Patienten werden immunvermittelte unerwünschte Ereignisse von CTCAE Grad 3-5 berichtet (Tabelle 4-42). Es wurden keine immunvermittelte unerwünschten Ereignisse gemeldet, die lebensbedrohlich waren oder zum Tod führten (CTCAE-Grad 4-5). Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse, die während der Studie auftraten, waren durch eine Unterbrechung der Therapie mit Pembrolizumab sowie Gabe von Kortikosteroiden und/oder unterstützenden Maßnahmen beherschar (2).

Häufige unerwünschte Ereignisse

In der KEYNOTE 002 Studie zeigt sich in folgenden Systemorganklassen für den Endpunkt Häufige unerwünschte Ereignisse im Verlauf der ersten drei Monaten ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten Pembrolizumab bei erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasierendem) Melanom, die mit Ipilimumab vorbehandelt sind und deren Krebserkrankung fortschreitet (Tabelle 4-41):

- Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts
(47,2 % vs. 64,9 %; RR = 0,73; 95 %-KI: [0,60; 0,88]; p = 0,001)

- Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems
(15,2 % vs. 37,4 %; RR = 0,41; 95 %-KI: [0,27; 0,60]; p < 0,001)
- Erkrankungen des Nervensystems
(25,3 % vs. 42,1 %; RR = 0,60; 95 %-KI: [0,44; 0,82]; p = 0,001)
- Psychiatrische Erkrankungen
(10,7 % vs. 18,7 %; RR = 0,57; 95 %-KI: [0,34; 0,97]; p = 0,034)

In der KEYNOTE 002 Studie zeigt sich in folgender Systemorganklasse für den Endpunkt Häufige unerwünschte Ereignisse im Verlauf der ersten drei Monaten ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten patientenindividuell bestimmter Chemotherapie bei erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasierendem) Melanom, die mit Ipilimumab vorbehandelt sind und deren Krebserkrankung fortschreitet (Tabelle 4-41):

- Endokrine Erkrankungen
(6,7 % vs. 1,2 %; RR = 5,76; 95 %-KI: [1,31; 25,38]; p = 0,008)

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

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

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

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die tabellarische Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die tabellarische Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen (einschließlich der Interaktionsterme). Stellen Sie dabei die Ergebnisse in den Subgruppen zunächst für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Diese Anforderung gilt sowohl für Subgruppenanalysen auf Basis individueller Patientendaten als auch für solche auf Basis aggregierter Daten. 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. Kennzeichnen Sie in einzelnen Studien a priori geplante Subgruppenanalysen.

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.

Im Folgenden werden die in Tabelle 4-43 aufgelisteten Subgruppenanalysen berichtet.

Tabelle 4-43: Übersicht Subgruppenanalysen

Subgruppenmerkmal	Primärer Studienendpunkt (Gesamtüberleben)	Alle weiteren patientenrelevanten Endpunkte
Alter (≤ 65 Jahre vs. > 65 Jahre)	Präspezifiziert	Post-hoc
Geschlecht (Männer vs. Frauen)	Präspezifiziert	Post-hoc
ECOG-Leistungstauts ^a (0 vs. 1)	Präspezifiziert	Post-hoc
Land (Deutschland vs. Rest der Welt)	Post-hoc	Post-hoc
Art der vom Prüfarzt vor Randomisierung zugeeilten Chemotherapie ^b (Chemotherapeutika mit dem aktiven Metaboliten MTIC vs. Paclitaxel-basierte Chemotherapien oder Carboplatin alleine)	Post-hoc	Post-hoc
<p>a: ECOG-Leistungstauts: (0) - Normale uneingeschränkte Aktivität wie vor der Erkrankung; (1) - Einschränkung bei körperlicher Anstrengung, aber gehfähig; leichte körperliche Arbeit möglich</p> <p>b: Chemotherapie mit dem aktiven Metaboliten MTIC: Dacarbazin, Temozolomid, Paclitaxel-basierte Chemotherapie: Paclitaxel, Carboplatin + Paclitaxel. Im Studienprotokoll war eine Paclitaxel-basierte Chemotherapie als Therapiealternative für Patienten, die in der Vorgeschichte ein Therapieversagen unter einer Chemotherapie mit dem aktiven Metaboliten MTIC hatten, vorgesehen. Auf Empfehlung der Zulassungsbehörde (FDA) wurde Carboplatin als Monotherapie im Rahmen der Änderung 01 des Studienprotokolls am 22.04.2013 entfernt.</p> <p>ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; MTIC: Methyl-triazenoimidazol-carboxamid</p>		

In der Gesamtschau der Ergebnisse zeigt sich ein homogenes Bild des Therapieeffektes von Pembrolizumab gegenüber der patientenindividuell bestimmten Chemotherapie im Endpunkt Gesamtüberleben. In den Endpunkten Krankheitssymptomatik und Lebensqualität ist ein stärker ausgeprägter Therapieeffekt bei Männern und bei Patienten unter Paclitaxel-basierten Chemotherapien zu beobachten; im Endpunkt Unerwünschte Ereignisse ist ein stärker ausgeprägter Therapieeffekt bei Frauen, älteren Patienten und Patienten unter einer Chemotherapie mit dem aktiven Metaboliten MTIC zu beobachten. In den 180 Interaktionstest zeigt sich bei 27 Tests ein Hinweis ($p < 0,2$) und bei 13 Tests ein Beleg ($p < 0,1$) auf eine Interaktion.

4.3.1.3.2.1 Gesamtüberleben – RCT

Für den Endpunkt Gesamtüberleben werden für die Analysen adjustiert nach Therapiewechsel (2-stufiges Verfahren) gemäß den Anforderungen der VerFO des G-BA Subgruppenanalysen nach Alter, Geschlecht, Krankheitsschwere (ECOG-Leistungsstatus) und Land berichtet. Ergänzt werden diese um die Subgruppenanalyse nach Art der vom Prüfarzt vor Randomisierung zugeteilten Chemotherapie.

Für die Analysen mit und ohne Zensierung der Therapiewechsler (Intention-to-Treat-Analyse, Per-Protokoll-Analyse), die Analysen adjustiert nach Therapiewechsel (RPFST) und ergänzend dargestellte Analysen (Gesamtüberleben vor Therapiewechsel, Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung, Gesamtansprechrate) werden keine Subgruppenanalysen dargestellt, da diese nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen werden.

Tabelle 4-44: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für das Gesamtüberleben (mittels zweistufigen Verfahren nach Therapiewechsel adjustiert) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE002	Pembrolizumab 2 mg/kg KG		Patientenindividuelle Chemotherapie ^a		Pembrolizumab 2 mg/kg KG vs. Patientenindividuelle Chemotherapie ^a		
	Mediane Überlebenszeit in Monaten		Mediane Überlebenszeit in Monaten		Hazard Ratio ^e	p-Wert ^{e,f}	p-Wert für Interaktionstest (I ²)
	N ^d	[95% -KI]	N ^d	[95% -KI]			
Alter							
< 65 Jahre	102	n.a. [7,2; n.a.]	75	9,0 [4,7; n.a.]	0,68 [0,43; 1,08]	0,100	0,617
≥ 65 Jahre	78	11,0 [8,9; n.a.]	64	8,7 [5,4; 9,7]	0,58 [0,35; 0,95]	0,030	(0,00%)
Geschlecht							
Männer	104	11,0 [9,9; n.a.]	90	5,8 [4,8; 9,3]	0,47 [0,31; 0,72]	0,001	0,522
Frauen	78	11,0 [8,9; n.a.]	64	8,7 [5,4; 10,4]	0,59 [0,36; 0,96]	0,036	(0,00%)
ECOG-Leistungsstatus ^g							
0	98	13,2 [11,4; n.a.]	72	n.a. [9,3; n.a.]	0,61 [0,34; 1,09]	0,093	0,799
1	80	6,4 [5,3; 10,2]	67	4,7 [3,3; 6,0]	0,67 [0,44; 1,02]	0,059	(0,00%)
Geographische Region							
Deutschland	29	10,9 [3,7; n.a.]	24	9,3 [2,4; 9,7]	0,82 [0,36; 1,85]	0,637	0,468
Rest der Welt	151	13,2 [10,2; n.a.]	115	7,3 [5,3; 10,4]	0,59 [0,41; 0,85]	0,005	(0,00%)
Art der vom Prüfarzt vor Randomisierung zugeteilten Chemotherapie							
Chemotherapie mit dem aktiven Metaboliten MTIC	96	13,2 [8,8; n.a.]	71	7,0 [4,2; n.a.]	0,58 [0,37; 0,93]	0,022	0,570
Paclitaxel-basierte Chemotherapien	84	11,0 [8,9; n.a.]	68	9,0 [5,4; n.a.]	0,71 [0,44; 1,16]	0,171	(0,00%)

a: Therapie nach Entscheidung des Prüfarztes unter Berücksichtigung der vorangegangenen Chemotherapie vor Randomisierung: Chemotherapie mit dem aktiven Metaboliten MTIC (Dacarbazin, Temozolomid, Temozolomid), Paclitaxel-basierte Chemotherapie (Paclitaxel, Carboplatin + Paclitaxel) oder Chemotherapie mit Carboplatin alleine
b: Interimsanalyse II, (Datenschnitt:12. Mai 2014)
c: Ergänzende Analyse adjustiert nach 2-stufigem Verfahren zur Beurteilung der Therapiewechsel-Effekte
d: Population: Intention-to-treat
e: Cox-Proportional-Hazard-Modell, stratifiziert nach ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1), LDH-Werte (normal vs. erhöhte LDH-Werte [≥ 110% ULN]), BRAF-V600-Status (Mutiert vs. Wildtyp)
f: zweiseitiger p-Wert basierend auf Wald-Statistik
g: ECOG-Leistungsstatus: (0)- Normale uneingeschränkte Aktivität wie vor der Erkrankung; (1)- Einschränkung bei körperlicher Anstrengung, aber gehfähig; leichte körperliche Arbeit möglich
BRAF: Rapidly Accelerated Fibrosarcoma – isoform B (Serine/threonine-Protein Kinase B-Raf); ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; KG: Körpergewicht; kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; LDH: Laktatdehydrogenase; mg: Milligramm; MTIC: Monomethyl-triazenoimidazol-carboxamid; n.a.: nicht anwendbar; ULN: upper limit of normal.

Die Subgruppenanalysen für das Gesamtüberleben (mittels zweistufigen Verfahren nach Therapiewechsel adjustiert) zeigen weder Hinweise noch Belege auf Effektmodifikationen (Tabelle 4-44).

4.3.1.3.2.2 Krankheitssymptomatik - RCT

Für die Endpunkte zur Krankheitssymptomatik waren in der Studie KEYNOTE 002 keine Subgruppenanalysen präspezifiziert. Gemäß den Anforderungen der Verfo des G-BA werden für die mittlere Veränderung von Baseline zu Woche 12 und die Zeit bis zum Eintreten einer Verschlechterung um mindestens 10 Punkte (MNAR, Pattern-Mixture-Modell) Subgruppenanalysen nach Alter, Geschlecht, Krankheitsschwere (ECOG-Leistungsstatus) und Land berichtet. Ergänzt wurden diese um die Subgruppenanalysen nach Art der vom Prüfarzt vor Randomisierung zugeteilten Chemotherapie.

Für die ergänzend als Sensitivitätsanalysen herangezogenen Analysen basierend auf der MAR-Annahme sowie der control-based Imputation unter der MNAR-Annahme werden keine Subgruppenanalysen dargestellt, da diese nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen werden.

Mittlere Veränderung von Baseline zu Woche 12

Tabelle 4-45: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Krankheitssymptomatik (basierend auf dem EORTC QLQ-C30) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MNAR, Pattern-Mixture-Modell)

Studie: KEYNOTE002	Pembrolizumab 2 mg/kg KG			Patientenindividuelle Chemotherapie ^a			Pembrolizumab 2 mg/kg KG vs. Patientenindividuelle Chemotherapie ^a						
	Mittelwert Studienbeginn (SD) N ^b	Mittelwert zu Woche 12 (SD) N ^c	Mittlere Änderung vs. Studienbeginn (SD)	Mittelwert Studienbeginn (SD) N ^b	Mittelwert zu Woche 12 (SD) N ^c	Mittlere Änderung vs. Studienbeginn (SD)	Differenz der LS-Mittelwerte ^d [95%-KI]	p-Wert ^d	p-Wert für Interaktionstest (I ²)				
Dyspnoe (EORTC QLQ-C30; Woche 12; Skala: 0-100 [je niedriger, desto weniger ausgeprägt die Symptomatik])													
Alter													
< 65 Jahre	100	15,2 (25,21)	100	32,2 (39,42)	17,1 (38,18)	88	18,8 (24,72)	88	39,1 (36,52)	20,3 (32,89)	-6,44 [-16,14; 3,27]	0,194	0,388 (0,00%)
≥ 65 Jahre	76	21,1 (26,58)	76	33,0 (35,62)	11,9 (34,16)	79	16,9 (23,56)	79	32,1 (35,03)	15,2 (33,92)	-0,03 [-10,85; 10,80]	0,996	
Geschlecht													
Männer	104	15,9 (23,64)	104	29,2 (35,80)	13,3 (36,84)	108	19,7 (26,60)	108	40,1 (36,45)	20,5 (32,99)	-9,46 [-18,43; -0,48]	0,389	0,039 (76,63%)
Frauen	72	20,4 (28,83)	72	37,4 (40,08)	17,1 (36,11)	59	14,7 (18,56)	59	27,8 (33,66)	13,1 (33,83)	6,42 [-5,66; 18,49]	0,298	
ECOG-Leistungsstatus ^e													
0	98	14,7 (22,58)	98	20,3 (29,01)	5,5 (28,58)	93	13,5 (19,85)	93	24,2 (28,72)	10,7 (27,78)	-4,96 [-13,46; 3,53]	0,252	0,642 (0,00%)
1	76	22,0 (29,46)	76	48,1 (42,13)	26,1 (42,15)	74	23,5 (27,76)	74	50,3 (38,80)	26,8 (37,63)	-1,49 [-13,39; 10,40]	0,806	
Geographische Region													
Deutschland	29	32,2 (33,90)	29	45,5 (43,39)	13,3 (37,50)	24	21,1 (23,88)	24	40,1 (40,62)	19,0 (44,01)	-2,75 [-24,51; 19,01]	0,804	0,926 (0,00%)
Rest der Welt	147	14,8 (23,11)	147	30,0 (36,12)	15,2 (36,41)	143	17,4 (24,21)	143	35,0 (35,13)	17,7 (31,43)	-3,84 [-11,44; 3,76]	0,322	
Art der vom Prüfarzt vor Randomisierung zugeteilten Chemotherapie													
Chemotherapie mit dem aktiven Metaboliten MTIC	94	18,6 (26,10)	94	32,0 (37,05)	13,4 (36,04)	87	17,2 (24,82)	87	32,0 (36,23)	14,8 (31,94)	-0,29 [-9,90; 9,31]	0,952	0,439 (0,00%)
Paclitaxel-basierte Chemotherapien	82	16,7 (25,79)	82	33,1 (38,69)	16,5 (37,14)	80	18,7 (23,48)	80	39,9 (35,27)	21,2 (34,77)	-6,04 [-16,96; 4,88]	0,279	
Erschöpfung (EORTC QLQ-C30; Woche 12; Skala: 0-100 [je niedriger, desto weniger ausgeprägt die Symptomatik])													
Alter													
< 65 Jahre	100	34,6 (25,16)	100	46,6 (34,94)	12,0 (29,67)	88	34,8 (26,00)	88	51,1 (32,16)	16,3 (26,80)	-5,29 [-13,03; 2,45]	0,181	0,450 (0,00%)
≥ 65 Jahre	76	36,6 (25,77)	76	47,3 (34,11)	10,7 (28,47)	79	34,5 (25,77)	79	47,3 (31,34)	12,8 (24,63)	-0,86 [-9,33; 7,60]	0,841	
Geschlecht													
Männer	104	33,4 (25,53)	104	42,1 (32,70)	8,7 (29,09)	108	35,6 (25,05)	108	50,5 (32,73)	14,9 (25,71)	-6,75 [-14,14; 0,64]	0,073	0,129 (56,51%)
Frauen	72	38,4 (25,02)	72	53,8 (36,04)	15,3 (28,81)	59	33,0 (27,30)	59	47,2 (29,97)	14,2 (26,11)	2,39 [-6,83; 11,61]	0,612	
ECOG-Leistungsstatus ^e													
0	98	27,5 (22,86)	98	33,9 (29,02)	6,4 (25,30)	93	28,8 (27,69)	93	38,0 (27,97)	9,1 (23,84)	-3,14 [-9,95; 3,67]	0,366	0,890 (0,00%)
1	76	45,4 (25,25)	76	63,2 (34,41)	17,9 (32,56)	74	42,0 (21,24)	74	63,6 (30,51)	21,6 (26,57)	-2,31 [-11,86; 7,24]	0,635	
Geographische Region													
Deutschland	29	48,7 (21,14)	29	63,5 (32,58)	14,9 (32,52)	24	42,2 (28,92)	24	52,2 (31,84)	10,1 (25,49)	5,80 [-9,36; 20,96]	0,453	0,211 (36,12%)
Rest der Welt	147	32,9 (25,38)	147	43,6 (34,01)	10,7 (28,43)	143	33,4 (25,15)	143	48,9 (31,80)	15,4 (25,82)	-4,66 [-10,91; 1,58]	0,143	
Art der vom Prüfarzt vor Randomisierung zugeteilten Chemotherapie													
Chemotherapie mit dem aktiven Metaboliten MTIC	94	36,4 (24,48)	94	46,5 (34,69)	10,1 (28,83)	87	35,3 (26,57)	87	46,4 (32,90)	11,1 (26,13)	-0,31 [-8,19; 7,58]	0,939	0,346 (0,00%)
Paclitaxel-basierte Chemotherapien	82	34,4 (26,46)	82	47,4 (34,46)	13,0 (29,47)	80	34,0 (25,11)	80	52,6 (30,29)	18,6 (24,95)	-5,86 [-14,29; 2,58]	0,173	
Schlaflosigkeit (EORTC QLQ-C30; Woche 12; Skala: 0-100 [je niedriger, desto weniger ausgeprägt die Symptomatik])													
Alter													
< 65 Jahre	100	28,0 (30,74)	100	38,3 (38,93)	10,3 (40,88)	88	27,0 (27,83)	88	40,4 (39,74)	13,4 (41,88)	-3,67 [-13,83; 6,49]	0,479	0,678 (0,00%)
≥ 65 Jahre	76	21,7 (27,72)	76	37,8 (36,60)	16,1 (39,46)	79	23,2 (27,59)	79	39,0 (35,43)	15,8 (35,69)	-0,39 [-12,11; 11,34]	0,948	
Geschlecht													
Männer	104	23,2 (29,25)	104	34,6 (35,20)	11,5 (39,94)	108	24,9 (27,16)	108	41,4 (38,07)	16,5 (40,99)	-6,33 [-16,05; 3,40]	0,202	0,187 (42,70%)
Frauen	72	28,2 (29,95)	72	43,0 (41,10)	14,8 (40,92)	59	25,8 (28,90)	59	36,6 (37,02)	10,8 (35,02)	4,32 [-8,13; 16,77]	0,496	
ECOG-Leistungsstatus ^e													
0	98	20,7 (27,28)	98	26,2 (30,76)	5,5 (31,08)	93	19,6 (24,25)	93	27,7 (31,53)	8,2 (36,68)	-1,97 [-10,95; 7,01]	0,667	0,998 (0,00%)
1	76	29,6 (30,55)	76	52,4 (40,81)	22,8 (48,31)	74	32,3 (30,20)	74	54,8 (39,46)	22,5 (40,53)	-2,00 [-14,75; 10,76]	0,759	
Geographische Region													
Deutschland	29	29,9 (31,30)	29	46,8 (40,24)	16,9 (46,36)	24	29,3 (28,55)	24	40,3 (38,65)	11,0 (43,14)	6,39 [-15,08; 27,86]	0,560	0,426 (0,00%)
Rest der Welt	147	24,3 (29,23)	147	36,3 (37,25)	12,0 (39,08)	143	24,5 (27,60)	143	39,7 (37,63)	15,1 (38,37)	-2,96 [-11,27; 5,35]	0,485	
Art der vom Prüfarzt vor Randomisierung zugeteilten Chemotherapie													
Chemotherapie mit dem aktiven Metaboliten MTIC	94	24,4 (29,95)	94	37,0 (37,82)	12,6 (39,88)	87	24,1 (26,48)	87	38,5 (38,39)	14,4 (36,02)	-1,31 [-11,45; 8,84]	0,801	0,903 (0,00%)
Paclitaxel-basierte Chemotherapien	82	26,2 (29,26)	82	39,3 (38,06)	13,1 (40,94)	80	26,4 (29,10)	80	41,1 (37,04)	14,7 (42,18)	-2,26 [-13,91; 9,38]	0,703	

a: Therapie nach Entscheidung des Prüfarztes unter Berücksichtigung der vorangegangenen Chemotherapie vor Randomisierung; Chemotherapie mit dem aktiven Metaboliten MTIC (Dacarbazin, Temozolomid), Paclitaxel-basierte Chemotherapie (Paclitaxel, Carboplatin + Paclitaxel) oder Chemotherapie mit Carboplatin alleine
 b: Population: FAS nach dem Intention-to-treat (ITT) Prinzip; Anzahl der Patienten, für die mindestens ein Post-Baseline Wert vorliegt
 c: Population: FAS nach dem Intention-to-treat (ITT) Prinzip; Anzahl der Patienten, für die Daten zu Woche 12 vorliegen
 d: Pattern-Mixture-Modell unter der "missing not at random" (MNAR) Annahme: mittels cLDA mit Stratifizierungsfaktoren (ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1), LDH-Werte (normal vs. erhöhte LDH-Werte [≥ 110% ULN]), BRAF-V600-Status (Mutiert vs. Wildtyp)) als Kovariaten; negative Werte zeigen einen Vorteil von Pembrolizumab
 e: ECOG-Leistungsstatus: (0) Normale uneingeschränkte Aktivität wie vor der Erkrankung; (1) Einschränkung bei körperlicher Anstrengung, aber gefähig; leichte körperliche Arbeit möglich
 BRAF: Rapidly Accelerated Fibrosarcoma – isoform B (Serine/threonine-Protein Kinase B-Raf); cLDA: constrained longitudinal data analysis; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cancer-30; FAS: full analysis set; KG: Körpergewicht; kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; LDH: Laktatdehydrogenase; LS: least square; mg: Milligramm; MTIC: Monomethyl-1-nitroimidazol-carboximid; SD: Standardabweichung; ULN: upper limit of normal.

(Fortsetzung)

Tabelle 4-45: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Krankheitssymptomatik (basierend auf dem EORTC QLQ-C30) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MNAR, Pattern-Mixture-Modell) (Fortsetzung)

Studie: KEYNOTE002	Pembrolizumab 2 mg/kg KG			Patientenindividuelle Chemotherapie ^a			Pembrolizumab 2 mg/kg KG vs. Patientenindividuelle Chemotherapie ^a						
	N ^b	Mittelwert Studienbeginn (SD)	Mittelwert zu Woche 12 (SD)	Mittlere Änderung vs. Studienbeginn (SD)	N ^b	Mittelwert Studienbeginn (SD)	Mittelwert zu Woche 12 (SD)	Mittlere Änderung vs. Studienbeginn (SD)	Differenz der LS-Mittelwerte ^d [95%-KI]	p-Wert ^d	p-Wert für Interaktionstest (I ²)		
Schmerzen (EORTC QLQ-C30; Woche 12; Skala: 0-100 [je niedriger, desto weniger ausgeprägt die Symptomatik])													
Alter													
< 65 Jahre	100	32,7 (29,14)	100	39,4 (37,07)	6,7 (32,17)	88	29,5 (27,36)	88	44,3 (36,00)	14,8 (31,06)	-7,63 [-16,26; 0,99]	0,083	0,069 (69,76%)
≥ 65 Jahre	76	24,9 (29,80)	76	39,0 (37,06)	14,1 (31,28)	79	25,5 (28,05)	79	35,4 (33,07)	9,9 (31,38)	4,62 [-5,39; 14,63]	0,365	
Geschlecht													
Männer	104	26,6 (28,49)	104	36,7 (35,48)	10,1 (32,55)	108	28,9 (28,05)	108	41,4 (36,10)	12,5 (32,85)	-3,01 [-11,35; 5,33]	0,479	0,699 (0,00%)
Frauen	72	33,3 (30,90)	72	42,9 (38,95)	9,6 (31,21)	59	25,4 (27,06)	59	37,7 (32,54)	12,3 (28,27)	-0,37 [-10,79; 10,04]	0,944	
ECOG-Leistungsstatus^e													
0	98	23,1 (26,65)	98	26,6 (30,39)	3,5 (26,17)	93	21,5 (25,27)	93	29,0 (27,82)	7,5 (26,85)	-3,66 [-11,34; 4,02]	0,350	0,508 (0,00%)
1	76	36,5 (31,28)	76	55,3 (38,89)	18,8 (36,48)	74	35,3 (28,80)	74	54,0 (37,81)	18,7 (35,17)	0,84 [-10,03; 11,72]	0,880	
Geographische Region													
Deutschland	29	41,3 (28,79)	29	46,6 (43,88)	5,3 (39,12)	24	31,3 (31,30)	24	41,8 (41,49)	10,5 (38,23)	-2,90 [-22,62; 16,82]	0,773	0,918 (0,00%)
Rest der Welt	147	27,0 (29,28)	147	37,8 (35,43)	10,8 (30,38)	143	27,0 (27,09)	143	39,8 (33,74)	12,8 (30,03)		0,612	
Art der vom Prüfarzt vor Randomisierung zugeteilten Chemotherapie													
Chemotherapie mit dem aktiven Metaboliten MTIC	94	26,5 (27,32)	94	39,7 (37,28)	13,2 (30,01)	87	25,8 (27,09)	87	39,0 (35,15)	13,2 (29,74)	0,44 [-8,31; 9,18]	0,922	0,448 (0,00%)
Paclitaxel-basierte Chemotherapien	82	32,7 (31,86)	82	38,7 (36,80)	6,1 (33,74)	80	29,6 (28,35)	80	41,2 (34,66)	11,6 (32,91)	-4,64 [-14,43; 5,15]	0,353	
Appetitverlust (EORTC QLQ-C30; Woche 12; Skala: 0-100 [je niedriger, desto weniger ausgeprägt die Symptomatik])													
Alter													
< 65 Jahre	100	25,3 (28,72)	100	33,1 (39,91)	7,8 (35,61)	88	20,8 (27,51)	88	38,9 (39,59)	18,1 (34,02)	-9,16 [-18,95; 0,63]	0,067	0,242 (27,06%)
≥ 65 Jahre	76	26,9 (30,94)	76	34,4 (38,00)	7,5 (37,88)	79	21,1 (27,76)	79	32,4 (36,74)	11,3 (35,78)	-0,23 [-11,54; 11,09]	0,969	
Geschlecht													
Männer	104	22,1 (27,30)	104	28,8 (37,30)	6,7 (36,74)	108	21,6 (27,62)	108	38,7 (40,35)	17,1 (37,23)	-9,91 [-19,55; -0,28]	0,044	0,086 (66,00%)
Frauen	72	31,5 (32,08)	72	40,6 (40,58)	9,1 (36,36)	59	19,8 (27,63)	59	30,6 (33,92)	10,8 (30,12)	3,45 [-8,40; 15,29]	0,569	
ECOG-Leistungsstatus^e													
0	98	19,2 (29,28)	98	21,2 (31,37)	2,1 (31,94)	93	15,1 (25,69)	93	24,8 (32,75)	9,6 (31,39)	-5,77 [-14,31; 2,77]	0,185	0,666 (0,00%)
1	76	34,5 (27,82)	76	49,8 (42,21)	15,3 (40,98)	74	28,2 (28,23)	74	49,7 (40,40)	21,5 (38,11)	-2,41 [-15,03; 10,21]	0,708	
Geographische Region													
Deutschland	29	41,4 (34,10)	29	49,5 (40,99)	8,2 (36,62)	24	25,8 (34,83)	24	36,5 (42,69)	10,7 (25,12)	0,47 [-17,99; 18,94]	0,960	0,539 (0,00%)
Rest der Welt	147	22,9 (27,79)	147	30,5 (37,95)	7,6 (36,61)	143	20,1 (26,19)	143	35,7 (37,67)	15,6 (36,33)	-5,85 [-13,96; 2,25]	0,157	
Art der vom Prüfarzt vor Randomisierung zugeteilten Chemotherapie													
Chemotherapie mit dem aktiven Metaboliten MTIC	94	26,2 (29,53)	94	31,2 (38,44)	5,0 (33,28)	87	23,0 (28,21)	87	34,4 (37,60)	11,4 (32,03)	-4,79 [-14,27; 4,70]	0,323	0,990 (0,00%)
Paclitaxel-basierte Chemotherapien	82	25,7 (29,90)	82	36,4 (39,67)	10,7 (39,87)	80	18,7 (26,81)	80	37,3 (39,22)	18,7 (37,66)	-4,89 [-16,42; 6,65]	0,406	
Diarrhö (EORTC QLQ-C30; Woche 12; Skala: 0-100 [je niedriger, desto weniger ausgeprägt die Symptomatik])													
Alter													
< 65 Jahre	100	7,1 (16,40)	100	26,2 (38,72)	19,2 (42,84)	88	8,6 (18,36)	88	27,7 (38,02)	19,1 (40,42)	-1,80 [-12,48; 8,87]	0,740	0,959 (0,00%)
≥ 65 Jahre	76	10,8 (19,03)	76	22,4 (35,75)	11,6 (37,39)	79	11,2 (20,89)	79	24,2 (34,83)	13,0 (34,34)	-1,40 [-12,56; 9,76]	0,805	
Geschlecht													
Männer	104	8,9 (16,56)	104	20,6 (34,64)	11,7 (38,05)	108	7,1 (13,43)	108	27,7 (37,53)	20,6 (35,51)	-7,92 [-17,54; 1,70]	0,107	0,046 (74,84%)
Frauen	72	8,3 (19,18)	72	30,3 (40,65)	22,0 (43,68)	59	14,8 (26,93)	59	22,9 (34,55)	8,1 (40,43)	8,58 [-4,48; 21,65]	0,198	
ECOG-Leistungsstatus^e													
0	98	7,2 (15,31)	98	13,0 (25,95)	5,8 (27,91)	93	8,3 (17,93)	93	16,2 (26,88)	7,9 (31,09)	-2,58 [-10,68; 5,51]	0,532	0,615 (0,00%)
1	76	10,3 (20,19)	76	39,8 (44,41)	29,4 (49,87)	74	11,8 (21,45)	74	38,4 (42,86)	26,6 (42,57)	1,53 [-12,31; 15,38]	0,828	
Geographische Region													
Deutschland	29	8,1 (19,22)	29	33,1 (44,15)	25,1 (43,79)	24	8,8 (22,46)	24	30,1 (40,78)	21,3 (48,30)	0,47 [-22,81; 23,74]	0,969	0,841 (0,00%)
Rest der Welt	147	8,8 (17,36)	147	22,9 (35,87)	14,1 (39,91)	143	10,0 (19,14)	143	25,3 (35,82)	15,3 (35,73)	-2,05 [-10,27; 6,17]	0,625	
Art der vom Prüfarzt vor Randomisierung zugeteilten Chemotherapie													
Chemotherapie mit dem aktiven Metaboliten MTIC	94	11,4 (19,69)	94	25,2 (37,03)	13,8 (39,55)	87	8,6 (18,41)	87	27,3 (36,46)	18,7 (38,29)	-2,99 [-13,42; 7,44]	0,574	0,685 (0,00%)
Paclitaxel-basierte Chemotherapien	82	5,6 (14,42)	82	23,8 (38,06)	18,3 (41,98)	80	11,1 (20,82)	80	24,6 (36,67)	13,5 (37,06)	0,25 [-11,40; 11,89]	0,967	

a: Therapie nach Entscheidung des Prüfarztes unter Berücksichtigung der vorangegangenen Chemotherapie vor Randomisierung; Chemotherapie mit dem aktiven Metaboliten MTIC (Dacarbazin, Temozolomid), Paclitaxel-basierte Chemotherapie (Paclitaxel, Carboplatin + Paclitaxel) oder Chemotherapie mit Carboplatin alleine
b: Population: FAS nach dem Intention-to-treat (ITT) Prinzip; Anzahl der Patienten, für die mindestens ein Post-Baseline Wert vorliegt
c: Population: FAS nach dem Intention-to-treat (ITT) Prinzip; Anzahl der Patienten, für die Daten zu Woche 12 vorliegen
d: Pattern-Mixture-Modell unter der "missing not at random" (MNAR) Annahme; mittels cLDA mit Stratifizierungsfaktoren (ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1), LDH-Werte (normal vs. erhöhte LDH-Werte \geq 110% ULN)), BRAF-V600-Status (Mutiert vs. Wildtyp)) als Kovariaten; negative Werte zeigen einen Vorteil von Pembrolizumab
e: ECOG-Leistungsstatus: (0)- Normale uneingeschränkte Aktivität wie vor der Erkrankung; (1)- Einschränkung bei körperlicher Anstrengung, aber gefähig; leichte körperliche Arbeit möglich
BRAF: Rapidly Accelerated Fibrosarcoma - iso form B (Serine/threonine-Protein Kinase B-Raf), cLDA: constrained longitudinal data analysis; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cancer-30; FAS: full analysis set; KG: Körpergewicht; kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; LDH: Laktatdehydrogenase; LS: least square; mg: Milligramm; MTIC: Monomethyl-triazolomidazol-carboxamid; SD: Standardabweichung; ULN: upper limit of normal.

(Fortsetzung)

Tabelle 4-45: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Krankheitssymptomatik (basierend auf dem EORTC QLQ-C30) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MNAR, Pattern-Mixture-Modell) (Fortsetzung)

Studie: KEYNOTE002	Pembrolizumab 2 mg/kg KG			Patientenindividuelle Chemotherapie *			Pembrolizumab 2 mg/kg KG vs. Patientenindividuelle Chemotherapie *						
	N ^b	Mittelwert Studienbeginn (SD)	Mittelwert zu Woche 12 (SD)	Mittlere Änderung vs. Studienbeginn (SD)	N ^b	Mittelwert Studienbeginn (SD)	Mittelwert zu Woche 12 (SD)	Mittlere Änderung vs. Studienbeginn (SD)	Differenz der LS-Mittelwerte ^d [95%-KI]	p-Wert ^d	p-Wert für Interaktionstest (I ²)		
Übelkeit und Erbrechen (EORTC QLQ-C30; Woche 12; Skala: 0-100 [je niedriger, desto weniger ausgeprägt die Symptomatik])													
Alter													
< 65 Jahre	100	8,3 (14,52)	100	26,9 (38,52)	18,5 (34,53)	88	9,7 (16,20)	88	30,2 (38,42)	20,5 (35,88)	-2,62 [-12,54; 7,30]	0,605	0,989 (0,00%)
≥ 65 Jahre	76	8,2 (15,86)	76	21,9 (36,53)	13,7 (32,27)	79	6,0 (13,28)	79	22,9 (32,74)	16,9 (31,48)	-2,52 [-13,10; 8,06]	0,640	
Geschlecht													
Männer	104	6,2 (11,77)	104	20,2 (34,20)	14,0 (31,67)	108	5,7 (12,66)	108	28,9 (37,92)	23,2 (35,04)	-9,02 [-18,26; 0,21]	0,056	0,017 (82,45%)
Frauen	72	11,3 (18,52)	72	31,3 (41,50)	20,0 (36,06)	59	11,9 (17,89)	59	22,8 (31,93)	10,9 (30,16)	8,87 [-2,56; 20,30]	0,128	
ECOG-Leistungsstatus^e													
0	98	5,0 (11,63)	98	12,4 (25,76)	7,4 (23,50)	93	6,7 (13,56)	93	17,1 (27,81)	10,5 (26,47)	-3,55 [-11,21; 4,11]	0,364	0,677 (0,00%)
1	76	12,3 (17,97)	76	40,6 (44,60)	28,3 (40,72)	74	9,5 (16,52)	74	38,9 (41,16)	29,3 (38,94)	-0,37 [-13,24; 12,50]	0,955	
Geographische Region													
Deutschland	29	13,5 (23,39)	29	40,6 (43,33)	27,1 (38,16)	24	6,9 (12,79)	24	28,4 (42,16)	21,5 (39,23)	6,64 [-14,51; 27,78]	0,538	0,345 (0,00%)
Rest der Welt	147	7,3 (12,69)	147	21,6 (35,77)	14,3 (32,32)	143	8,1 (15,33)	143	26,5 (34,94)	18,4 (32,97)	-4,20 [-11,87; 3,46]	0,282	
Art der vom Prüfarzt vor Randomisierung zugeteilten Chemotherapie													
Chemotherapie mit dem aktiven Metaboliten MTIC	94	8,5 (16,00)	94	24,2 (37,61)	15,7 (31,74)	87	7,7 (14,91)	87	26,0 (36,09)	18,3 (33,05)	-2,54 [-12,13; 7,05]	0,604	0,984 (0,00%)
Paclitaxel-basierte Chemotherapien	82	8,0 (14,03)	82	25,3 (37,92)	17,3 (35,72)	80	8,2 (15,11)	80	27,6 (35,97)	19,4 (34,84)	-2,39 [-13,30; 8,52]	0,667	
Verstopfung (EORTC QLQ-C30; Woche 12; Skala: 0-100 [je niedriger, desto weniger ausgeprägt die Symptomatik])													
Alter													
< 65 Jahre	100	12,7 (22,83)	100	30,3 (39,60)	17,7 (38,68)	88	13,8 (23,71)	88	34,2 (38,23)	20,3 (37,94)	-4,48 [-14,81; 5,85]	0,395	0,481 (0,00%)
≥ 65 Jahre	76	14,1 (25,42)	76	30,5 (39,10)	16,4 (34,53)	79	20,3 (27,82)	79	33,2 (35,00)	13,0 (34,30)	0,95 [-10,08; 11,97]	0,866	
Geschlecht													
Männer	104	13,8 (23,04)	104	27,9 (36,55)	14,1 (34,51)	108	16,8 (24,72)	108	37,2 (38,21)	20,4 (39,13)	-8,17 [-17,53; 1,19]	0,087	0,036 (77,31%)
Frauen	72	12,5 (25,29)	72	34,0 (42,91)	21,5 (39,84)	59	17,1 (28,04)	59	27,3 (32,89)	10,3 (29,76)	8,86 [-3,99; 21,72]	0,177	
ECOG-Leistungsstatus^e													
0	98	10,1 (21,74)	98	17,9 (30,00)	7,8 (27,53)	93	12,1 (21,86)	93	22,6 (30,34)	10,5 (33,16)	-3,81 [-12,33; 4,71]	0,381	0,532 (0,00%)
1	76	17,8 (26,18)	76	46,6 (44,23)	28,8 (43,88)	74	23,0 (29,17)	74	47,7 (39,17)	24,8 (38,77)	1,11 [-11,73; 13,94]	0,866	
Geographische Region													
Deutschland	29	16,4 (27,49)	29	37,7 (45,57)	21,3 (44,42)	24	9,7 (18,33)	24	33,3 (42,20)	23,6 (35,55)	-0,32 [-22,62; 21,99]	0,978	0,866 (0,00%)
Rest der Welt	147	12,6 (23,21)	147	28,9 (37,92)	16,3 (35,29)	143	18,1 (26,78)	143	33,8 (35,78)	15,7 (36,48)	-2,35 [-10,34; 5,64]	0,564	
Art der vom Prüfarzt vor Randomisierung zugeteilten Chemotherapie													
Chemotherapie mit dem aktiven Metaboliten MTIC	94	13,1 (24,76)	94	29,9 (38,42)	16,8 (34,08)	87	19,7 (28,51)	87	32,5 (36,60)	12,9 (36,41)	-0,20 [-10,05; 9,66]	0,969	0,584 (0,00%)
Paclitaxel-basierte Chemotherapien	82	13,4 (23,08)	82	30,9 (40,46)	17,5 (40,01)	80	13,9 (22,41)	80	35,0 (36,85)	21,2 (36,00)	-4,41 [-15,83; 7,01]	0,449	
Finanzielle Schwierigkeiten (EORTC QLQ-C30; Woche 12; Skala: 0-100 [je niedriger, desto weniger ausgeprägt die Symptomatik])													
Alter													
< 65 Jahre	100	25,3 (30,62)	100	38,5 (41,22)	13,2 (38,30)	88	26,8 (31,05)	88	42,5 (39,58)	15,7 (38,29)	-4,36 [-14,46; 5,73]	0,397	0,687 (0,00%)
≥ 65 Jahre	76	12,4 (22,95)	76	27,0 (36,83)	14,6 (38,43)	79	14,5 (23,70)	79	29,6 (37,32)	15,1 (35,57)	-1,21 [-12,73; 10,31]	0,837	
Geschlecht													
Männer	104	20,6 (29,66)	104	29,3 (38,41)	8,7 (37,42)	108	22,4 (29,80)	108	38,6 (39,53)	16,2 (35,44)	-8,12 [-17,69; 1,46]	0,097	0,052 (73,44%)
Frauen	72	18,5 (26,17)	72	39,7 (40,96)	21,1 (38,50)	59	18,3 (25,72)	59	32,3 (37,88)	13,9 (39,75)	7,45 [-5,05; 20,13]	0,240	
ECOG-Leistungsstatus^e													
0	98	17,0 (27,49)	98	21,1 (32,38)	4,1 (31,01)	93	18,8 (26,22)	93	25,5 (32,16)	6,6 (29,26)	-3,56 [-12,00; 4,88]	0,408	0,655 (0,00%)
1	76	22,0 (27,89)	76	49,3 (42,90)	27,3 (41,75)	74	23,7 (30,92)	74	50,1 (42,50)	26,4 (42,21)	-0,01 [-13,10; 13,08]	0,999	
Geographische Region													
Deutschland	29	13,1 (20,59)	29	40,7 (44,18)	27,6 (43,37)	24	24,7 (34,36)	24	41,2 (43,49)	16,5 (49,07)	2,28 [-21,07; 25,64]	0,848	0,644 (0,00%)
Rest der Welt	147	21,1 (29,38)	147	32,1 (38,75)	11,1 (36,71)	143	20,4 (27,39)	143	32,1 (38,75)	11,1 (36,71)	-3,54 [-11,59; 4,51]	0,389	
Art der vom Prüfarzt vor Randomisierung zugeteilten Chemotherapie													
Chemotherapie mit dem aktiven Metaboliten MTIC	94	20,9 (28,33)	94	33,2 (39,69)	12,3 (38,81)	87	20,9 (28,80)	87	33,7 (39,13)	12,8 (37,76)	-0,37 [-10,74; 10,00]	0,944	0,639 (0,00%)
Paclitaxel-basierte Chemotherapien	82	18,4 (28,22)	82	34,0 (39,92)	15,5 (37,76)	80	21,1 (28,17)	80	39,3 (38,79)	18,2 (35,99)	-4,02 [-15,19; 7,16]	0,481	

a: Therapie nach Entscheidung des Prüfarztes unter Berücksichtigung der vorangegangenen Chemotherapie vor Randomisierung; Chemotherapie mit dem aktiven Metaboliten MTIC (Dacarbazin, Tenosolomid), Paclitaxel-basierte Chemotherapie (Paclitaxel, Carboplatin + Paclitaxel) oder Chemotherapie mit Carboplatin alleine
b: Population: FAS nach dem Intention-to-treat (ITT) Prinzip; Anzahl der Patienten, für die mindestens ein Post-Baseline Wert vorliegt
c: Population: FAS nach dem Intention-to-treat (ITT) Prinzip; Anzahl der Patienten, für die Daten zu Woche 12 vorliegen
d: Pattern-Mixture-Modell unter der "missing not at random" (MNAR) Annahme; mittels eLDA mit Stratifizierungsfaktoren (ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1), LDH-Werte (normal vs. erhöhte LDH-Werte ≥ 110% ULN]), BRAF-V600-Status (Mutiert vs. Wildtyp)) als Kovariaten; negative Werte zeigen einen Vorteil von Pembrolizumab
e: ECOG-Leistungsstatus: (0)- Normale uneingeschränkte Aktivität wie vor der Erkrankung; (1)- Einschränkung bei körperlicher Anstrengung, aber gefähig; leichte körperliche Arbeit möglich
BRAF: Rapidly Accelerated Fibrosarcoma - iso form B (Serine/threonine-Protein Kinase B-Raf), eLDA: constrained longitudinal data analysis; ECOG Eastem Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cancer-30; FAS: full analysis set; KG: Körpergewicht; kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; LDH: Laktatdehydrogenase; LS: least square; mg: Milligramm; MTIC: Monomethyl-triazolimidazol-carboxamid; SD: Standardabweichung; ULN: upper limit of normal.

Aus den Interaktionstests zu den Subgruppenanalysen für die Krankheitssymptomatik (basierend auf dem EORTC QLQ-C30) lassen sich für die Symptomskalen Erschöpfung, Schlaflosigkeit und Appetitverlust Hinweise auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch das Geschlecht ableiten. Für die Symptomskalen Erschöpfung und Schlaflosigkeit kann in keiner der beiden Gruppen ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Pembrolizumab und der patientenindividuell bestimmten Chemotherapie beobachtet werden. Für die Symptomskala Appetitverlust zeigt sich in der Gruppe der Männer ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab, in der Gruppe der Frauen ist dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zu beobachten. Weiterhin gibt es Hinweise auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch das Alter (Symptomskala Schmerzen). In keiner der Altersgruppen wird ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Pembrolizumab und der patientenindividuell bestimmten Chemotherapie beobachtet. Außerdem ergeben sich für die Symptomskalen Dyspnoe, Übelkeit und Erbrechen, Diarrhö und Verstopfung Belege auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch das Geschlecht. In keiner der beiden Gruppen wird ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Pembrolizumab und der patientenindividuell bestimmten Chemotherapie beobachtet. Alle weiteren Subgruppenanalysen zeigen weder Hinweise noch Belege auf Effektmodifikationen (Tabelle 4-45).

Zeit bis zum Eintreten einer Verschlechterung

Tabelle 4-46: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Verschlechterung der Krankheitssymptomatik (basierend auf dem EORTC QLQ-C30) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MNAR, Pattern-Mixture-Modell)

Studie: KEYNOTE002	Pembrolizumab 2 mg/kg KG		Patientenindividuelle Chemotherapie ^a		Pembrolizumab 2 mg/kg KG vs. Patientenindividuelle Chemotherapie ^a		
	N ^c	Mediane Zeit in Tagen [95% -KI]	N ^c	Mediane Zeit in Tagen [95% -KI]	Hazard Ratio ^d [95% -KI]	p-Wert ^{d,e}	p-Wert für Interaktionstest (I ²)
Dyspnoe							
Alter							
< 65 Jahre	100	86,0 [85,0; n.a.]	88	85,0 [85,0; 105,0]	0,85 [0,55; 1,31]	0,458	0,976 (0,00%)
≥ 65 Jahre	76	n.a. [85,0; n.a.]	79	85,0 [46,0; n.a.]	0,84 [0,52; 1,36]	0,480	
Geschlecht							
Männer	104	86,0 [85,0; n.a.]	108	85,0 [83,0; 102,0]	0,91 [0,61; 1,35]	0,634	0,642 (0,00%)
Frauen	72	n.a. [85,0; n.a.]	59	95,0 [50,0; n.a.]	0,77 [0,44; 1,35]	0,364	
ECOG-Leistungsstatus ^f							
0	98	n.a. [85,0; n.a.]	93	85,0 [83,0; n.a.]	0,74 [0,47; 1,16]	0,182	0,261 (20,82%)
1	76	85,0 [50,0; n.a.]	74	85,0 [43,0; 102,0]	1,06 [0,67; 1,68]	0,788	
Geographische Region							
Deutschland	29	n.a. [42,0; n.a.]	24	85,0 [24,0; n.a.]	0,77 [0,33; 1,83]	0,556	0,762 (0,00%)
Rest der Welt	147	86,0 [85,0; n.a.]	143	85,0 [85,0; 98,0]	0,89 [0,63; 1,25]	0,506	
Art der vom Prüfarzt vor Randomisierung zugeteilten Chemotherapie							
Chemotherapie mit dem aktiven Metaboliten MTIC	94	86,0 [85,0; n.a.]	87	86,0 [85,0; n.a.]	1,02 [0,65; 1,61]	0,920	0,193 (40,99%)
Paclitaxel-basierte Chemotherapien	82	85,0 [85,0; n.a.]	80	85,0 [43,0; 95,0]	0,66 [0,41; 1,06]	0,088	
Erschöpfung							
Alter							
< 65 Jahre	100	43,0 [22,0; 85,0]	88	33,0 [29,0; 50,0]	0,81 [0,57; 1,16]	0,244	0,735 (0,00%)
≥ 65 Jahre	76	43,0 [23,0; 85,0]	79	29,0 [27,0; 43,0]	0,74 [0,49; 1,10]	0,132	
Geschlecht							
Männer	104	85,0 [28,0; 85,0]	108	31,0 [27,0; 44,0]	0,67 [0,48; 0,95]	0,026	0,287 (11,79%)
Frauen	72	28,0 [22,0; 44,0]	59	n.a. [28,0; 43,0]	0,91 [0,60; 1,38]	0,644	
ECOG-Leistungsstatus ^f							
0	98	43,0 [22,0; 85,0]	93	43,0 [28,0; 50,0]	0,74 [0,52; 1,06]	0,098	0,982 (0,00%)
1	76	43,0 [26,0; 85,0]	74	29,0 [27,0; 43,0]	0,74 [0,50; 1,09]	0,128	
Geographische Region							
Deutschland	29	22,0 [22,0; n.a.]	24	29,0 [24,0; 85,0]	1,26 [0,57; 2,81]	0,568	0,138 (54,48%)
Rest der Welt	147	44,0 [32,0; 85,0]	143	30,0 [28,0; 43,0]	0,66 [0,50; 0,88]	0,006	
Art der vom Prüfarzt vor Randomisierung zugeteilten Chemotherapie							
Chemotherapie mit dem aktiven Metaboliten MTIC	94	42,0 [22,0; 85,0]	87	33,0 [28,0; 43,0]	0,87 [0,61; 1,26]	0,468	0,103 (62,43%)
Paclitaxel-basierte Chemotherapien	82	44,0 [26,0; 85,0]	80	29,0 [27,0; 43,0]	0,56 [0,38; 0,83]	0,004	

a: Therapie nach Entscheidung des Prüfarztes unter Berücksichtigung der vorangegangenen Chemotherapie vor Randomisierung: Chemotherapie mit dem aktiven Metaboliten MTIC (Dacarbazin, Temozolomid), Paclitaxel-basierte Chemotherapie (Paclitaxel, Carboplatin + Paclitaxel) oder Chemotherapie mit Carboplatin alleine
b: Entsprechend einer Veränderung von mindestens 10 Punkten in den EORTC QLQ-C30 Subskalen basierend auf einem mehrfach imputierten Datenset (Pattern-Mixture-Modell unter der "missing not at random" (MNAR) Annahme)
c: Population: FAS nach dem Intention-to-treat (ITT) Prinzip
d: Cox-Proportional-Hazard-Modell, stratifiziert nach ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1), LDH-Werte (normal vs. erhöhte LDH-Werte [≥ 110% ULN]), BRAF-V600-Status (Mutiert vs. Wildtyp)
e: zweiseitiger p-Wert basierend auf Wald-Statistik
f: ECOG-Leistungsstatus: (0)- Normale uneingeschränkte Aktivität wie vor der Erkrankung; (1)- Einschränkung bei körperlicher Anstrengung, aber gehfähig; leichte körperliche Arbeit möglich
BRAF: Rapidly Accelerated Fibrosarcoma – isoform B (Serine/threonine-Protein Kinase B-Raf); ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cancer-30; FAS: full analysis set; KG: Körpergewicht; kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; LDH: Laktatdehydrogenase; mg: Milligramm; MTIC: Methylthioimidazol-carboxamid; n.a.: nicht anwendbar; ULN: upper limit of normal.

(Fortsetzung)

Tabelle 4-46: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Verschlechterung der Krankheitssymptomatik (basierend auf dem EORTC QLQ-C30) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MNAR, Pattern-Mixture-Modell) (Fortsetzung)

Studie: KEYNOTE002	Pembrolizumab 2 mg/kg KG		Patientenindividuelle Chemotherapie ^a		Pembrolizumab 2 mg/kg KG vs. Patientenindividuelle Chemotherapie ^a		p-Wert für Interaktions-test (I ²)
	N ^c	Mediane Zeit in Tagen [95%-KI]	N ^c	Mediane Zeit in Tagen [95%-KI]	Hazard Ratio ^d [95%-KI]	p-Wert ^{d,e}	
Schlaflosigkeit							
Alter							
< 65 Jahre	100	86,0 [85,0; n.a.]	88	85,0 [43,0; n.a.]	0,71 [0,46; 1,10]	0,126	0,490 (0,00%)
≥ 65 Jahre	76	85,0 [43,0; n.a.]	79	83,0 [43,0; 102,0]	0,89 [0,57; 1,39]	0,598	
Geschlecht							
Männer	104	106,0 [85,0; n.a.]	108	85,0 [43,0; 102,0]	0,62 [0,41; 0,93]	0,020	0,044 (75,39%)
Frauen	72	85,0 [43,0; n.a.]	59	85,0 [43,0; n.a.]	1,20 [0,73; 1,98]	0,472	
ECOG-Leistungsstatus ^f							
0	98	101,0 [85,0; n.a.]	93	85,0 [57,0; n.a.]	0,67 [0,43; 1,04]	0,072	0,169 (47,09%)
1	76	85,0 [43,0; 86,0]	74	55,0 [43,0; 113,0]	1,03 [0,67; 1,59]	0,892	
Geographische Region							
Deutschland	29	85,0 [22,0; n.a.]	24	43,0 [28,0; n.a.]	0,78 [0,34; 1,79]	0,558	0,960 (0,00%)
Rest der Welt	147	86,0 [85,0; 106,0]	143	85,0 [47,0; 102,0]	0,80 [0,57; 1,11]	0,182	
Art der vom Prüfarzt vor Randomisierung zugewiesenen Chemotherapie							
Chemotherapie mit dem aktiven Metaboliten MTIC	94	86,0 [85,0; n.a.]	87	83,0 [43,0; 102,0]	0,79 [0,51; 1,20]	0,264	0,980 (0,00%)
Paclitaxel-basierte Chemotherapien	82	85,0 [51,0; n.a.]	80	85,0 [43,0; n.a.]	0,79 [0,50; 1,25]	0,314	
Schmerzen							
Alter							
< 65 Jahre	100	86,0 [50,0; n.a.]	88	85,0 [43,0; 85,0]	0,79 [0,53; 1,18]	0,256	0,477 (0,00%)
≥ 65 Jahre	76	85,0 [43,0; n.a.]	79	59,0 [43,0; 111,0]	0,99 [0,63; 1,56]	0,960	
Geschlecht							
Männer	104	85,0 [43,0; n.a.]	108	85,0 [44,0; 86,0]	0,95 [0,65; 1,39]	0,784	0,312 (2,24%)
Frauen	72	85,0 [43,0; n.a.]	59	44,0 [29,0; 85,0]	0,69 [0,43; 1,11]	0,128	
ECOG-Leistungsstatus ^f							
0	98	106,0 [85,0; n.a.]	93	85,0 [44,0; 96,0]	0,68 [0,44; 1,03]	0,070	0,088 (65,58%)
1	76	43,0 [26,0; 85,0]	74	47,0 [42,0; 85,0]	1,13 [0,75; 1,70]	0,562	
Geographische Region							
Deutschland	29	n.a. [22,0; n.a.]	24	56,0 [28,0; n.a.]	0,92 [0,40; 2,12]	0,852	0,836 (0,00%)
Rest der Welt	147	85,0 [81,0; n.a.]	143	85,0 [43,0; 85,0]	0,84 [0,61; 1,16]	0,290	
Art der vom Prüfarzt vor Randomisierung zugewiesenen Chemotherapie							
Chemotherapie mit dem aktiven Metaboliten MTIC	94	85,0 [43,0; n.a.]	87	85,0 [43,0; 96,0]	0,92 [0,62; 1,38]	0,696	0,190 (41,91%)
Paclitaxel-basierte Chemotherapien	82	n.a. [44,0; n.a.]	80	57,0 [43,0; 85,0]	0,62 [0,39; 0,97]	0,034	

a: Therapie nach Entscheidung des Prüfarztes unter Berücksichtigung der vorangegangenen Chemotherapie vor Randomisierung: Chemotherapie mit dem aktiven Metaboliten MTIC (Dacarbazin, Temozolomid), Paclitaxel-basierte Chemotherapie (Paclitaxel, Carboplatin + Paclitaxel) oder Chemotherapie mit Carboplatin alleine
b: Entsprechend einer Veränderung von mindestens 10 Punkten in den EORTC QLQ-C30 Subskalen basierend auf einem mehrfach imputierten Datenset (Pattern-Mixture-Modell unter der "missing not at random" (MNAR) Annahme)
c: Population: FAS nach dem Intention-to-treat (ITT) Prinzip
d: Cox-Proportional-Hazard-Modell, stratifiziert nach ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1), LDH-Werte (normal vs. erhöhte LDH-Werte \geq 110% ULN), BRAF-V600-Status (Mutiert vs. Wildtyp)
e: zweiseitiger p-Wert basierend auf Wald-Statistik
f: ECOG-Leistungsstatus: (0)- Normale uneingeschränkte Aktivität wie vor der Erkrankung; (1)- Einschränkung bei körperlicher Anstrengung, aber gehfähig; leichte körperliche Arbeit möglich
BRAF: Rapidly Accelerated Fibrosarcoma – isoform B (Serine/threonine-Protein Kinase B-Raf); ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cancer-30; FAS: full analysis set; KG: Körpergewicht; kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; LDH: Laktatdehydrogenase; mg: Milligramm; MTIC: Methyl-3-triazolomidazol-carboxamid; n.a.: nicht anwendbar; ULN: upper limit of normal.

(Fortsetzung)

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

Tabelle 4-46: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Verschlechterung der Krankheitssymptomatik (basierend auf dem EORTC QLQ-C30) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MNAR, Pattern-Mixture-Modell) (Fortsetzung)

Studie: KEYNOTE002	Pembrolizumab 2 mg/kg KG		Patientenindividuelle Chemotherapie ^a		Pembrolizumab 2 mg/kg KG vs. Patientenindividuelle Chemotherapie ^a		p-Wert für Interaktionstest (I ²)
Zeit bis zur Verschlechterung der Krankheitssymptomatik ^b	N ^c	Mediane Zeit in Tagen [95%-KI]	N ^c	Mediane Zeit in Tagen [95%-KI]	Hazard Ratio ^d [95%-KI]	p-Wert ^{d,e}	
Appetitverlust							
Alter							
< 65 Jahre	100	n.a. [85,0; n.a.]	88	85,0 [44,0; 88,0]	0,67 [0,44; 1,03]	0,070	0,327 (0,00%)
≥ 65 Jahre	76	n.a. [85,0; n.a.]	79	85,0 [43,0; n.a.]	0,93 [0,57; 1,54]	0,790	
Geschlecht							
Männer	104	n.a. [85,0; n.a.]	108	85,0 [58,0; 100,0]	0,85 [0,56; 1,27]	0,420	0,682 (0,00%)
Frauen	72	n.a. [85,0; n.a.]	59	85,0 [43,0; 113,0]	0,73 [0,43; 1,26]	0,260	
ECOG-Leistungsstatus ^f							
0	98	n.a.	93	86,0 [84,0; n.a.]	0,74 [0,46; 1,19]	0,210	0,528 (0,00%)
1	76	85,0 [43,0; n.a.]	74	58,0 [42,0; 85,0]	0,91 [0,59; 1,41]	0,664	
Geographische Region							
Deutschland	29	85,0 [43,0; n.a.]	24	85,0 [43,0; n.a.]	0,73 [0,28; 1,91]	0,524	0,985 (0,00%)
Rest der Welt	147	n.a. [85,0; n.a.]	143	85,0 [55,0; 88,0]	0,74 [0,52; 1,05]	0,094	
Art der vom Prüfarzt vor Randomisierung zugewiesenen Chemotherapie							
Chemotherapie mit dem aktiven Metaboliten MTIC	94	n.a. [85,0; n.a.]	87	86,0 [85,0; n.a.]	0,83 [0,52; 1,32]	0,426	0,770 (0,00%)
Paclitaxel-basierte Chemotherapien	82	n.a. [85,0; n.a.]	80	84,0 [43,0; 86,0]	0,75 [0,48; 1,17]	0,204	
Diarrhö							
Alter							
< 65 Jahre	100	90,0 [85,0; n.a.]	88	86,0 [85,0; n.a.]	0,72 [0,45; 1,16]	0,176	0,723 (0,00%)
≥ 65 Jahre	76	n.a. [87,0; n.a.]	79	113,0 [57,0; n.a.]	0,64 [0,37; 1,10]	0,106	
Geschlecht							
Männer	104	n.a. [87,0; n.a.]	108	85,0 [78,0; n.a.]	0,56 [0,36; 0,89]	0,014	0,168 (47,32%)
Frauen	72	92,0 [85,0; n.a.]	59	113,0 [57,0; n.a.]	0,94 [0,53; 1,67]	0,832	
ECOG-Leistungsstatus ^f							
0	98	n.a. [89,0; n.a.]	93	113,0 [85,0; n.a.]	0,63 [0,37; 1,07]	0,084	0,394 (0,00%)
1	76	85,0 [85,0; n.a.]	74	85,0 [43,0; 113,0]	0,85 [0,54; 1,36]	0,504	
Geographische Region							
Deutschland	29	87,0 [49,0; n.a.]	24	85,0 [43,0; n.a.]	0,72 [0,29; 1,78]	0,472	0,905 (0,00%)
Rest der Welt	147	92,0 [89,0; n.a.]	143	113,0 [85,0; n.a.]	0,68 [0,46; 0,99]	0,042	
Art der vom Prüfarzt vor Randomisierung zugewiesenen Chemotherapie							
Chemotherapie mit dem aktiven Metaboliten MTIC	94	92,0 [92,0; n.a.]	87	85,0 [57,0; n.a.]	0,58 [0,36; 0,94]	0,028	0,441 (0,00%)
Paclitaxel-basierte Chemotherapien	82	90,0 [85,0; n.a.]	80	113,0 [85,0; n.a.]	0,77 [0,46; 1,29]	0,320	

a: Therapie nach Entscheidung des Prüfarztes unter Berücksichtigung der vorangegangenen Chemotherapie vor Randomisierung: Chemotherapie mit dem aktiven Metaboliten MTIC (Dacarbazin, Temozolomid), Paclitaxel-basierte Chemotherapie (Paclitaxel, Carboplatin + Paclitaxel) oder Chemotherapie mit Carboplatin alleine
b: Entsprechend einer Veränderung von mindestens 10 Punkten in den EORTC QLQ-C30 Subskalen basierend auf einem mehrfach imputierten Datenset (Pattern-Mixture-Modell unter der "missing not at random" (MNAR) Annahme)
c: Population: FAS nach dem Intention-to-treat (ITT) Prinzip
d: Cox-Proportional-Hazard-Modell, stratifiziert nach ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1), LDH-Werte (normal vs. erhöhte LDH-Werte ≥ 110% ULN), BRAF-V600-Status (Mutiert vs. Wildtyp)
e: zweiseitiger p-Wert basierend auf Wald-Statistik
f: ECOG-Leistungsstatus: (0)- Normale uneingeschränkte Aktivität wie vor der Erkrankung; (1)- Einschränkung bei körperlicher Anstrengung, aber gehfähig; leichte körperliche Arbeit möglich
BRAF: Rapidly Accelerated Fibrosarcoma – isoform B (Serine/threonine-Protein Kinase B-Raf); ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cancer-30; FAS: full analysis set; KG: Körpergewicht; kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; LDH: Laktatdehydrogenase; ng: Milligramm; MTIC: Methyl-3-(2-methyl-5-oxo-1H-imidazol-4-yl)-propanoat; n.a.: nicht anwendbar; ULN: upper limit of normal.

(Fortsetzung)

Tabelle 4-46: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Verschlechterung der Krankheitssymptomatik (basierend auf dem EORTC QLQ-C30) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MNAR, Pattern-Mixture-Modell) (Fortsetzung)

Studie: KEYNOTE002	Pembrolizumab 2 mg/kg KG		Patientenindividuelle Chemotherapie ^a		Pembrolizumab 2 mg/kg KG vs. Patientenindividuelle Chemotherapie ^a		p-Wert für Interaktionstest (I ²)
	N ^c	Mediane Zeit in Tagen [95%-KI]	N ^c	Mediane Zeit in Tagen [95%-KI]	Hazard Ratio ^d [95%-KI]	p-Wert ^{d,e}	
Zeit bis zur Verschlechterung der Krankheitssymptomatik^b							
Übelkeit und Erbrechen							
Alter							
< 65 Jahre	100	85,0 [85,0; n.a.]	88	85,0 [43,0; 86,0]	0,79 [0,52; 1,20]	0,264	0,837 (0,00%)
≥ 65 Jahre	76	87,0 [85,0; n.a.]	79	85,0 [43,0; 113,0]	0,74 [0,46; 1,19]	0,212	
Geschlecht							
Männer	104	n.a. [85,0; n.a.]	108	55,0 [43,0; 85,0]	0,56 [0,37; 0,84]	0,004	0,014 (83,43%)
Frauen	72	85,0 [43,0; 91,0]	59	88,0 [43,0; 113,0]	1,25 [0,76; 2,07]	0,384	
ECOG-Leistungsstatus ^f							
0	98	n.a. [85,0; n.a.]	93	86,0 [43,0; n.a.]	0,71 [0,46; 1,10]	0,124	0,652 (0,00%)
1	76	84,0 [43,0; n.a.]	74	43,0 [31,0; 85,0]	0,82 [0,53; 1,27]	0,368	
Geographische Region							
Deutschland	29	84,0 [23,0; n.a.]	24	29,0 [22,0; n.a.]	0,60 [0,26; 1,37]	0,228	0,650 (0,00%)
Rest der Welt	147	91,0 [85,0; n.a.]	143	85,0 [43,0; 86,0]	0,74 [0,53; 1,04]	0,082	
Art der vom Prüfarzt vor Randomisierung zugewiesenen Chemotherapie							
Chemotherapie mit dem aktiven Metaboliten MTIC	94	91,0 [85,0; n.a.]	87	85,0 [42,0; 88,0]	0,76 [0,49; 1,17]	0,210	0,750 (0,00%)
Paclitaxel-basierte Chemotherapien	82	86,0 [85,0; n.a.]	80	84,0 [43,0; 113,0]	0,69 [0,43; 1,09]	0,108	
Verstopfung							
Alter							
< 65 Jahre	100	n.a. [85,0; n.a.]	88	85,0 [57,0; 100,0]	0,69 [0,44; 1,08]	0,102	0,527 (0,00%)
≥ 65 Jahre	76	n.a. [85,0; n.a.]	79	85,0 [57,0; 113,0]	0,85 [0,53; 1,37]	0,510	
Geschlecht							
Männer	104	n.a. [85,0; n.a.]	108	85,0 [85,0; 100,0]	0,64 [0,42; 0,97]	0,036	0,186 (42,76%)
Frauen	72	85,0 [84,0; n.a.]	59	88,0 [43,0; n.a.]	1,00 [0,59; 1,69]	0,994	
ECOG-Leistungsstatus ^f							
0	98	n.a.	93	86,0 [85,0; 113,0]	0,62 [0,39; 0,98]	0,042	0,169 (47,27%)
1	76	85,0 [45,0; 86,0]	74	85,0 [43,0; 113,0]	0,97 [0,62; 1,49]	0,876	
Geographische Region							
Deutschland	29	n.a. [85,0; n.a.]	24	85,0 [43,0; n.a.]	0,50 [0,19; 1,29]	0,152	0,373 (0,00%)
Rest der Welt	147	n.a. [85,0; n.a.]	143	85,0 [85,0; 100,0]	0,79 [0,56; 1,11]	0,178	
Art der vom Prüfarzt vor Randomisierung zugewiesenen Chemotherapie							
Chemotherapie mit dem aktiven Metaboliten MTIC	94	86,0 [85,0; n.a.]	87	86,0 [85,0; 113,0]	0,93 [0,59; 1,45]	0,740	0,148 (52,29%)
Paclitaxel-basierte Chemotherapien	82	n.a. [85,0; n.a.]	80	85,0 [43,0; 86,0]	0,57 [0,36; 0,92]	0,020	

a: Therapie nach Entscheidung des Prüfarztes unter Berücksichtigung der vorangegangenen Chemotherapie vor Randomisierung; Chemotherapie mit dem aktiven Metaboliten MTIC (Dacarbazin, Temozolomid), Paclitaxel-basierte Chemotherapie (Paclitaxel, Carboplatin + Paclitaxel) oder Chemotherapie mit Carboplatin alleine
b: Entsprechend einer Veränderung von mindestens 10 Punkten in den EORTC QLQ-C30 Subskalen basierend auf einem mehrfach imputierten Datenset (Pattern-Mixture-Modell unter der "missing not at random" (MNAR) Annahme)
c: Population: FAS nach dem Intention-to-treat (ITT) Prinzip
d: Cox-Proportional-Hazard-Modell, stratifiziert nach ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1), LDH-Werte (normal vs. erhöhte LDH-Werte ≥ 110% ULN), BRAF-V600-Status (Mutiert vs. Wildtyp)
e: zweiseitiger p-Wert basierend auf Wald-Statistik
f: ECOG-Leistungsstatus: (0)- Normale uneingeschränkte Aktivität wie vor der Erkrankung; (1)- Einschränkung bei körperlicher Anstrengung, aber gehfähig; leichte körperliche Arbeit möglich
BRAF: Rapidly Accelerated Fibrosarcoma – isoform B (Serine/threonine-Protein Kinase B-Raf); ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cancer-30; FAS: full analysis set; KG: Körpergewicht; kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; LDH: Laktatdehydrogenase; mg: Milligramm; MTIC: Methyl-3-triazenoimidazol-carboxamid; n.a.: nicht anwendbar; ULN: upper limit of normal.

(Fortsetzung)

Tabelle 4-46: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Verschlechterung der Krankheitssymptomatik (basierend auf dem EORTC QLQ-C30) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MNAR, Pattern-Mixture-Modell) (Fortsetzung)

Zeit bis zur Verschlechterung der Krankheitssymptomatik ^b	Mediane Zeit in Tagen [95%-KI]		Mediane Zeit in Tagen [95%-KI]		Hazard Ratio ^d [95%-KI]	p-Wert ^{d,e}	p-Wert für Interaktions-test (I ²)
	N ^c		N ^c				
Finanzielle Schwierigkeiten							
Alter							
< 65 Jahre	100	86,0 [85,0; n.a.]	88	105,0 [85,0; n.a.]	0,93 [0,58; 1,47]	0,742	0,818 (0,00%)
≥ 65 Jahre	76	n.a. [85,0; n.a.]	79	n.a. [85,0; n.a.]	0,85 [0,48; 1,50]	0,572	
Geschlecht							
Männer	104	n.a. [86,0; n.a.]	108	105,0 [85,0; n.a.]	0,74 [0,46; 1,19]	0,220	0,148 (52,17%)
Frauen	72	85,0 [84,0; n.a.]	59	111,0 [84,0; n.a.]	1,28 [0,73; 2,26]	0,390	
ECOG-Leistungsstatus^f							
0	98	n.a.	93	n.a. [111,0; n.a.]	0,78 [0,44; 1,36]	0,374	0,323 (0,00%)
1	76	85,0 [43,0; 86,0]	74	85,0 [43,0; n.a.]	1,11 [0,71; 1,74]	0,638	
Geographische Region							
Deutschland	29	85,0 [45,0; n.a.]	24	n.a. [43,0; n.a.]	0,78 [0,31; 1,97]	0,600	0,676 (0,00%)
Rest der Welt	147	n.a. [85,0; n.a.]	143	111,0 [85,0; n.a.]	0,97 [0,66; 1,43]	0,864	
Art der vom Prüfarzt vor Randomisierung zugeteilten Chemotherapie							
Chemotherapie mit dem aktiven Metaboliten MTIC	94	n.a. [85,0; n.a.]	87	111,0 [85,0; n.a.]	0,97 [0,60; 1,58]	0,910	0,761 (0,00%)
Paclitaxel-basierte Chemotherapien	82	n.a. [85,0; n.a.]	80	n.a. [85,0; n.a.]	0,87 [0,52; 1,46]	0,600	
a: Therapie nach Entscheidung des Prüfarztes unter Berücksichtigung der vorangegangenen Chemotherapie vor Randomisierung: Chemotherapie mit dem aktiven Metaboliten MTIC (Dacarbazin, Temozolomid), Paclitaxel-basierte Chemotherapie (Paclitaxel, Carboplatin + Paclitaxel) oder Chemotherapie mit Carboplatin alleine b: Entsprechend einer Veränderung von mindestens 10 Punkten in den EORTC QLQ-C30 Subskalen basierend auf einem mehrfach imputierten Datenset (Pattern-Mixture-Modell unter der "missing not at random" (MNAR) Annahme) c: Population: FAS nach dem Intention-to-treat (ITT) Prinzip d: Cox-Proportional-Hazard-Modell, stratifiziert nach ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1), LDH-Werte (normal vs. erhöhte LDH-Werte ≥ 110% ULN), BRAF-V600-Status (Mutiert vs. Wildtyp) e: zweiseitiger p-Wert basierend auf Wald-Statistik f: ECOG-Leistungsstatus: (0)- Normale uneingeschränkte Aktivität wie vor der Erkrankung; (1)- Einschränkung bei körperlicher Anstrengung, aber gehfähig; leichte körperliche Arbeit möglich BRAF: Rapidly Accelerated Fibrosarcoma – isoform B (Serine/threonine-Protein Kinase B-Raf); ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cancer-30; FAS: full analysis set; KG: Körpergewicht; kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; LDH: Laktatdehydrogenase; mg: Milligramm; MTIC: Monomethyl-triazenoimidazol-carboxamid; n.a.: nicht anwendbar; ULN: upper limit of normal.							

Aus den Interaktionstests zu den Subgruppenanalysen für die Zeit bis zur Verschlechterung der Krankheitssymptomatik (basierend auf dem EORTC QLQ-C30) lassen sich Hinweise auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch das Geschlecht (Symptomskalen Schmerzen, Diarrhö, Verstopfung), den ECOG-Leistungsstatus (Symptomskalen Schlaflosigkeit, Schmerzen, Verstopfung), die Art der vom Prüfarzt vor Randomisierung zugeteilten Chemotherapie (Symptomskalen Dyspnoe, Erschöpfung, Schmerzen, Verstopfung) und die Region (Symptomskala Erschöpfung) feststellen. Außerdem ergeben sich für die Symptomskalen Schlaflosigkeit und Übelkeit und Erbrechen Belege auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch das Geschlecht (Tabelle 4-46).

Für die Subgruppenanalysen nach Geschlecht zeigt sich in der Gruppe der Männer ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab, in der Gruppe der Frauen ist kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen festzustellen. Für die Symptomskalen Schlaflosigkeit, Schmerzen, Verstopfung ergibt sich für die Gruppe mit uneingeschränkter Aktivität (ECOG-Leistungsstatus „0“) ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab, in der Gruppe mit Einschränkung bei körperlicher Anstrengung (ECOG-Leistungsstatus „1“) ist der Unterschied zwischen

Pembrolizumab und der patientenindividuell bestimmten Chemotherapie statistisch nicht signifikant.

Für die Symptomskala Erschöpfung ist für die Subgruppenanalyse nach Land ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab für alle übrigen Länder außer Deutschland festzustellen, für Deutschland ist der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen nicht statistisch signifikant.

In den Subgruppenanalysen nach Art der vom Prüfarzt vor Randomisierung zugeteilten Chemotherapie für die Symptomskala Dyspnoe ist der Unterschied zwischen Pembrolizumab und der patientenindividuell bestimmten Chemotherapie in beiden Subgruppen nicht statistisch signifikant. Für die Symptomskalen Erschöpfung, Schmerzen und Verstopfung zeigt sich in der Gruppe „Paclitaxel-basierte Chemotherapien“ ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab, der für Chemotherapeutika mit dem aktiven Metaboliten MTIC nicht zu beobachten ist.

4.3.1.3.2.3 Lebensqualität – RCT

Für die Endpunkte zur Lebensqualität waren in der Studie KEYNOTE 002 keine Subgruppenanalysen präspezifiziert. Gemäß den Anforderungen der Verfo des G-BA werden für die mittlere Veränderung von Baseline zu Woche 12 und die Zeit bis zum Eintreten einer Verschlechterung um mindestens 10 Punkte (MNAR, Pattern-Mixture-Modell) Subgruppenanalysen nach Alter, Geschlecht, Krankheitsschwere (ECOG-Leistungsstatus) und Land berichtet. Ergänzt wurden diese um die Subgruppenanalysen Art der vom Prüfarzt vor Randomisierung zugeteilten Chemotherapie.

Für die ergänzend als Sensitivitätsanalysen herangezogenen Analysen basierend auf der MAR-Annahme sowie der control-based Imputation unter der MNAR-Annahme werden keine Subgruppenanalysen dargestellt, da diese nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen werden.

Mittlere Veränderung von Baseline zu Woche 12

Tabelle 4-47: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Lebensqualität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MNAR, Pattern-Mixture-Modell)

Studie: KEYNOTE002	Pembrolizumab 2 mg/kg KG			Patientenindividuelle Chemotherapie ^a				Pembrolizumab 2 mg/kg KG vs. Patientenindividuelle Chemotherapie ^a					
	N ^b	Mittelwert Studienbeginn (SD)	Mittelwert zu Woche 12 (SD)	Mittlere Änderung vs. Studienbeginn (SD)	N ^b	Mittelwert Studienbeginn (SD)	N ^c	Mittelwert zu Woche 12 (SD)	Mittlere Änderung vs. Studienbeginn (SD)	Differenz der LS-Mittelwerte ^d [95%-KI]	p-Wert ^d	p-Wert für Interaktionstest (I ²)	
Allgemeiner Gesundheitszustand/Lebensqualität (EORTC QLQ-C30; Woche 12; Skala: 0-100 [je höher, desto besser die Funktionalität/Lebensqualität])													
Alter													
< 65 Jahre	100	65,1 (21,87)	100	53,4 (32,63)	-11,8 (29,18)	88	65,1 (22,09)	88	47,9 (30,85)	-17,3 (29,33)	6,44 [-1,42; 14,30]	0,108	0,406 (0,00%)
≥ 65 Jahre	76	67,1 (23,21)	76	54,8 (31,56)	-12,3 (25,32)	79	61,9 (21,01)	79	49,6 (28,33)	-12,3 (27,00)	1,53 [-6,97; 10,03]	0,724	
Geschlecht													
Männer	104	67,1 (22,83)	104	56,7 (30,36)	-10,5 (26,58)	108	62,8 (21,63)	108	45,9 (29,43)	-16,9 (30,04)	8,12 [0,77; 15,47]	0,030	0,075 (68,52%)
Frauen	72	64,4 (21,86)	72	50,2 (34,29)	-14,2 (28,84)	59	65,1 (21,61)	59	53,7 (29,51)	-11,4 (24,60)	-2,66 [-11,98; 6,65]	0,575	
ECOG-Leistungsstatus^e													
0	98	73,2 (21,70)	98	64,0 (26,66)	-9,2 (25,74)	93	70,8 (21,93)	93	57,6 (26,47)	-13,1 (25,02)	4,89 [-2,24; 12,02]	0,179	0,670 (0,00%)
1	76	57,2 (20,16)	76	41,5 (34,37)	-15,7 (29,63)	74	54,6 (17,45)	74	37,4 (29,67)	-17,1 (31,95)	2,33 [-7,07; 11,73]	0,627	
Geographische Region													
Deutschland	29	54,3 (21,08)	29	38,6 (31,85)	-15,7 (34,97)	24	61,2 (18,89)	24	48,0 (34,50)	-13,2 (29,49)	-4,22 [-20,88; 12,43]	0,619	0,286 (12,34%)
Rest der Welt	147	68,3 (22,02)	147	57,0 (31,36)	-11,3 (25,87)	143	64,0 (22,04)	143	48,8 (28,84)	-15,2 (28,17)	5,46 [-0,73; 11,64]	0,084	
Art der vom Prüfling vor Randomisierung zugeordneten Chemotherapie													
Chemotherapie mit dem aktiven Metaboliten MTIC	94	66,1 (19,80)	94	54,6 (32,06)	-11,5 (26,00)	87	65,5 (22,16)	87	50,5 (30,63)	-15,0 (28,69)	3,43 [-4,33; 11,20]	0,386	0,860 (0,00%)
Paclitaxel-basierte Chemotherapien	82	65,9 (25,21)	82	53,3 (32,31)	-12,6 (29,29)	80	61,6 (20,89)	80	46,7 (28,51)	-14,9 (28,00)	4,48 [-4,24; 13,21]	0,314	
Emotionale Funktion (EORTC QLQ-C30; Woche 12; Skala: 0-100 [je höher, desto besser die Funktionalität/Lebensqualität])													
Alter													
< 65 Jahre	100	76,4 (23,13)	100	64,3 (36,75)	-12,1 (32,44)	88	73,8 (20,78)	88	58,9 (34,90)	-14,9 (32,90)	4,49 [-4,63; 13,62]	0,335	0,241 (27,35%)
≥ 65 Jahre	76	78,9 (21,81)	76	64,8 (34,25)	-14,1 (30,90)	79	78,4 (20,43)	79	67,7 (32,90)	-10,6 (28,44)	-3,57 [-13,49; 6,34]	0,480	
Geschlecht													
Männer	104	79,2 (22,93)	104	69,1 (33,86)	-10,1 (31,39)	108	76,3 (21,69)	108	62,6 (35,10)	-13,6 (32,70)	4,73 [-3,77; 13,22]	0,276	0,143 (53,31%)
Frauen	72	75,0 (21,89)	72	57,8 (37,19)	-17,2 (31,92)	59	75,4 (18,88)	59	63,8 (32,64)	-11,6 (27,40)	-5,47 [-16,15; 5,22]	0,316	
ECOG-Leistungsstatus^e													
0	98	81,0 (21,71)	98	76,2 (27,32)	-4,9 (25,13)	93	79,7 (19,83)	93	73,1 (27,66)	-6,6 (26,90)	2,23 [-5,49; 9,94]	0,571	0,529 (0,00%)
1	76	74,1 (22,09)	76	50,2 (39,73)	-23,9 (36,01)	74	71,2 (20,89)	74	50,4 (37,37)	-20,8 (33,75)	-2,20 [-13,58; 9,18]	0,705	
Geographische Region													
Deutschland	29	66,2 (22,69)	29	46,6 (34,69)	-19,6 (37,74)	24	72,4 (22,32)	24	57,1 (39,27)	-15,3 (37,31)	-5,28 [-24,39; 13,82]	0,588	0,491 (0,00%)
Rest der Welt	147	79,7 (21,91)	147	68,1 (34,80)	-11,7 (30,36)	143	76,5 (20,42)	143	64,1 (33,27)	-12,5 (29,78)	1,87 [-5,25; 8,99]	0,606	
Art der vom Prüfling vor Randomisierung zugeordneten Chemotherapie													
Chemotherapie mit dem aktiven Metaboliten MTIC	94	78,1 (21,53)	94	65,8 (35,27)	-12,3 (31,60)	87	77,0 (21,42)	87	65,1 (35,21)	-11,9 (30,13)	-0,27 [-9,31; 8,76]	0,953	0,835 (0,00%)
Paclitaxel-basierte Chemotherapien	82	76,8 (23,76)	82	63,1 (36,12)	-13,7 (32,01)	80	74,8 (19,93)	80	60,8 (33,05)	-14,0 (31,78)	1,16 [-8,78; 11,09]	0,819	
Kognitive Funktion (EORTC QLQ-C30; Woche 12; Skala: 0-100 [je höher, desto besser die Funktionalität/Lebensqualität])													
Alter													
< 65 Jahre	100	87,7 (16,72)	100	70,3 (37,86)	-17,4 (36,02)	88	83,2 (20,92)	88	66,3 (36,36)	-16,8 (33,66)	2,68 [-6,94; 12,31]	0,585	0,588 (0,00%)
≥ 65 Jahre	76	85,7 (17,21)	76	70,1 (35,19)	-15,6 (31,94)	79	84,4 (17,43)	79	70,1 (32,61)	-14,3 (28,31)	-1,16 [-11,21; 8,89]	0,821	
Geschlecht													
Männer	104	88,3 (15,13)	104	75,1 (34,13)	-13,2 (30,46)	108	84,6 (19,16)	108	66,1 (35,84)	-18,5 (32,96)	6,79 [-1,97; 15,55]	0,129	0,022 (81,06%)
Frauen	72	84,7 (19,13)	72	63,1 (39,12)	-21,6 (38,73)	59	82,3 (19,63)	59	71,8 (32,15)	-10,4 (27,11)	-10,19 [-21,74; 1,35]	0,083	
ECOG-Leistungsstatus^e													
0	98	90,7 (13,96)	98	84,3 (25,01)	-6,4 (24,55)	93	89,1 (15,30)	93	81,0 (25,28)	-8,1 (24,98)	2,72 [-4,68; 10,12]	0,472	0,409 (0,00%)
1	76	82,6 (18,84)	76	52,3 (41,36)	-30,3 (40,08)	74	77,1 (21,68)	74	51,9 (37,91)	-25,2 (35,50)	-3,26 [-15,37; 8,85]	0,598	
Geographische Region													
Deutschland	29	87,0 (15,67)	29	60,2 (43,22)	-26,8 (40,11)	24	85,0 (17,43)	24	65,1 (38,52)	-19,9 (33,71)	-5,29 [-26,14; 15,56]	0,619	0,543 (0,00%)
Rest der Welt	147	86,8 (17,20)	147	72,2 (35,02)	-14,6 (32,74)	143	83,6 (19,64)	143	68,6 (34,01)	-15,0 (30,80)	1,57 [-5,82; 8,97]	0,677	
Art der vom Prüfling vor Randomisierung zugeordneten Chemotherapie													
Chemotherapie mit dem aktiven Metaboliten MTIC	94	88,4 (15,65)	94	72,2 (36,36)	-16,2 (34,72)	87	82,2 (20,81)	87	69,1 (35,45)	-13,0 (31,65)	-0,36 [-9,96; 9,23]	0,941	0,810 (0,00%)
Paclitaxel-basierte Chemotherapien	82	85,1 (18,20)	82	67,9 (37,03)	-17,2 (33,87)	80	85,5 (17,48)	80	67,0 (33,82)	-18,5 (30,60)	1,36 [-8,94; 11,66]	0,796	

a: Therapie nach Entscheidung des Prüfling unter Berücksichtigung der vorangegangenen Chemotherapie vor Randomisierung; Chemotherapie mit dem aktiven Metaboliten MTIC (Dacarbazin, Temozolomid), Paclitaxel-basierte Chemotherapie (Paclitaxel, Carboplatin + Paclitaxel) oder Chemotherapie mit Carboplatin alleine
 b: Population: FAS nach dem Intention-to-treat (ITT) Prinzip: Anzahl der Patienten, für die mindestens ein Post-Baseline Wert vorliegt
 c: Population: FAS nach dem Intention-to-treat (ITT) Prinzip: Anzahl der Patienten, für die Daten zu Woche 12 vorliegen
 d: Pattern-Mixture-Modell unter der "missing not at random" (MNAR) Annahme: mittels cLDA mit Stratifizierungsfaktoren (ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1), LDH-Werte (normal vs. erhöhte LDH-Werte [≥ 110% ULN]), BRAF-V600-Status (Mutiert vs. Wildtyp)) als Kovariaten; positive Werte zeigen einen Vorteil von Pembrolizumab
 e: ECOG-Leistungsstatus: (0) - Normale uneingeschränkte Aktivität wie vor der Erkrankung; (1) - Einschränkung bei körperlicher Anstrengung, aber gefähig; leichte körperliche Arbeit möglich
 BRAF: Rapidly Accelerated Fibrosarcoma – isoform B (Serine/threonine-Protein Kinase B-Raf), cLDA: constrained longitudinal data analysis; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cancer-30; FAS: full analysis set; KG: Körpergewicht; kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; LDH: Laktatdehydrogenase; LS: least square; mg: Milligramm; MTIC: Monomethyl-triazenoimidazol-carboxamid; SD: Standardabweichung; ULN: upper limit of normal.

(Fortsetzung)

Tabelle 4-47: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Lebensqualität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MNAR, Pattern-Mixture-Modell) (Fortsetzung)

Studie: KEYNOTE002	Pembrolizumab 2 mg/kg KG					Patientenindividuelle Chemotherapie ^a					Pembrolizumab 2 mg/kg KG vs. Patientenindividuelle Chemotherapie ^a		
	N ^b	Mittelwert Studienbeginn (SD)	N ^c	Mittelwert zu Woche 12 (SD)	Mittlere Änderung vs. Studienbeginn (SD)	N ^b	Mittelwert Studienbeginn (SD)	N ^c	Mittelwert zu Woche 12 (SD)	Mittlere Änderung vs. Studienbeginn (SD)	Differenz der LS-Mittelwerte ^d [95%-KI]	p-Wert ^d	p-Wert für Interaktionstest (I ²)
Gesundheitsbezogene Lebensqualität													
Körperliche Funktion (EORTC QLQ-C30; Woche 12; Skala: 0-100 [je höher, desto besser die Funktionalität/Lebensqualität])													
Alter													
< 65 Jahre	100	77,9 (21,99)	100	61,5 (36,96)	-16,4 (30,55)	88	77,7 (22,30)	88	62,5 (34,64)	-15,1 (26,22)	-0,53 [-8,78; 7,73]	0,901	0,676 (0,00%)
≥ 65 Jahre	76	73,5 (22,76)	76	62,6 (32,80)	-10,8 (26,35)	79	72,8 (22,32)	79	59,6 (32,55)	-13,1 (26,57)	2,05 [-6,75; 10,84]	0,648	
Geschlecht													
Männer	104	79,5 (21,35)	104	66,2 (33,92)	-13,3 (28,50)	108	74,5 (22,38)	108	59,5 (34,24)	-15,0 (27,44)	2,96 [-4,87; 10,80]	0,459	0,290 (10,68%)
Frauen	72	71,0 (22,99)	72	55,9 (36,20)	-15,0 (29,55)	59	76,9 (22,47)	59	64,2 (32,44)	-12,8 (24,30)	-3,73 [-13,34; 5,88]	0,447	
ECOG-Leistungsstatus^e													
0	98	83,9 (18,68)	98	75,1 (27,18)	-8,8 (22,70)	93	84,4 (18,46)	93	74,5 (26,70)	-9,9 (21,93)	1,06 [-5,86; 7,98]	0,765	0,831 (0,00%)
1	76	66,6 (22,60)	76	45,9 (37,49)	-20,7 (34,53)	74	64,0 (21,74)	74	44,4 (33,98)	-19,6 (30,28)	-0,29 [-10,54; 9,97]	0,956	
Geographische Region													
Deutschland	29	62,2 (23,31)	29	45,1 (35,29)	-17,2 (32,64)	24	71,5 (24,57)	24	56,9 (37,08)	-14,6 (26,96)	-3,42 [-18,79; 11,95]	0,663	0,576 (0,00%)
Rest der Welt	147	78,7 (21,23)	147	65,3 (34,24)	-13,4 (28,14)	143	76,0 (22,01)	143	61,9 (33,06)	-14,1 (26,31)	1,35 [-5,22; 7,91]	0,688	
Art der vom Prüfarzt vor Randomisierung zugeteilten Chemotherapie													
Chemotherapie mit dem aktiven Metaboliten MTIC	94	74,1 (23,30)	94	62,1 (34,87)	-12,0 (29,06)	87	76,0 (21,27)	87	64,2 (33,66)	-11,8 (25,61)	-1,42 [-9,50; 6,66]	0,731	0,648 (0,00%)
Paclitaxel-basierte Chemotherapien	82	78,1 (21,20)	82	61,9 (35,64)	-16,2 (28,64)	80	74,7 (23,64)	80	57,9 (33,43)	-16,8 (26,99)	1,38 [-7,56; 10,32]	0,762	
Rollenfunktion (EORTC QLQ-C30; Woche 12; Skala: 0-100 [je höher, desto besser die Funktionalität/Lebensqualität])													
Alter													
< 65 Jahre	100	67,8 (31,46)	100	56,7 (38,52)	-11,1 (32,81)	88	71,1 (31,03)	88	55,6 (35,95)	-15,5 (28,79)	4,30 [-4,43; 13,03]	0,334	0,722 (0,00%)
≥ 65 Jahre	76	71,5 (28,42)	76	57,8 (36,41)	-13,7 (32,53)	79	72,4 (28,51)	79	55,6 (35,11)	-16,8 (28,28)	1,96 [-7,54; 11,47]	0,686	
Geschlecht													
Männer	104	71,7 (28,86)	104	60,0 (35,57)	-11,6 (32,01)	108	70,0 (31,18)	108	53,3 (35,49)	-16,7 (29,92)	5,39 [-3,00; 13,78]	0,208	0,403 (0,00%)
Frauen	72	66,1 (31,84)	72	53,1 (40,06)	-13,0 (33,69)	59	74,8 (27,02)	59	59,7 (35,29)	-15,0 (25,84)	-0,29 [-10,66; 10,07]	0,956	
ECOG-Leistungsstatus^e													
0	98	78,9 (26,86)	98	69,7 (32,18)	-9,2 (28,31)	93	81,9 (25,48)	93	66,7 (29,85)	-15,2 (25,34)	5,02 [-2,89; 12,93]	0,214	0,503 (0,00%)
1	76	57,8 (29,94)	76	41,8 (38,35)	-16,1 (37,44)	74	58,9 (30,02)	74	41,6 (37,14)	-17,3 (32,12)	0,45 [-10,30; 11,21]	0,934	
Geographische Region													
Deutschland	29	53,6 (28,50)	29	33,8 (32,67)	-19,8 (40,71)	24	63,9 (33,93)	24	52,9 (40,47)	-11,0 (24,42)	-10,86 [-28,02; 6,31]	0,215	0,082 (67,05%)
Rest der Welt	147	72,5 (29,57)	147	61,8 (36,77)	-10,7 (30,72)	143	73,0 (28,95)	143	56,0 (34,67)	-17,0 (29,07)	5,62 [-1,40; 12,65]	0,117	
Art der vom Prüfarzt vor Randomisierung zugeteilten Chemotherapie													
Chemotherapie mit dem aktiven Metaboliten MTIC	94	67,7 (31,00)	94	57,4 (37,41)	-10,3 (34,44)	87	72,7 (29,83)	87	60,0 (36,60)	-12,6 (28,40)	-0,54 [-9,33; 8,25]	0,904	0,308 (3,75%)
Paclitaxel-basierte Chemotherapien	82	71,3 (29,22)	82	57,0 (37,87)	-14,3 (30,46)	80	70,6 (29,88)	80	50,7 (33,71)	-19,9 (28,24)	6,18 [-3,30; 15,65]	0,202	
Soziale Funktion (EORTC QLQ-C30; Woche 12; Skala: 0-100 [je höher, desto besser die Funktionalität/Lebensqualität])													
Alter													
< 65 Jahre	100	73,2 (27,95)	100	61,1 (36,93)	-12,2 (35,31)	88	74,6 (26,79)	88	60,5 (37,09)	-14,2 (29,87)	2,42 [-6,60; 11,44]	0,599	0,650 (0,00%)
≥ 65 Jahre	76	77,8 (24,66)	76	62,6 (37,01)	-15,3 (32,38)	76	79,4 (22,86)	76	63,7 (34,45)	-15,8 (26,78)	-0,60 [-10,03; 8,82]	0,900	
Geschlecht													
Männer	104	77,6 (26,14)	104	65,7 (34,71)	-11,9 (36,23)	108	76,3 (25,39)	108	61,4 (36,33)	-14,9 (29,33)	3,33 [-5,16; 11,81]	0,442	0,405 (0,00%)
Frauen	72	71,8 (27,07)	72	55,9 (39,30)	-15,9 (30,63)	59	78,0 (24,58)	59	63,1 (35,06)	-14,9 (26,80)	-2,27 [-12,35; 7,81]	0,659	
ECOG-Leistungsstatus^e													
0	98	80,7 (25,70)	98	75,4 (29,27)	-5,2 (28,66)	93	83,3 (22,34)	93	74,0 (28,82)	-9,4 (25,00)	3,37 [-4,29; 11,04]	0,389	0,409 (0,00%)
1	76	68,2 (26,31)	76	44,6 (38,58)	-23,7 (37,79)	74	68,8 (26,05)	74	46,9 (38,12)	-21,9 (30,89)	-2,22 [-13,06; 8,62]	0,688	
Geographische Region													
Deutschland	29	56,5 (26,58)	29	41,8 (37,02)	-14,8 (42,40)	24	65,7 (29,12)	24	57,0 (41,44)	-8,6 (30,87)	-6,84 [-25,13; 11,44]	0,463	0,354 (0,00%)
Rest der Welt	147	78,9 (25,10)	147	65,6 (35,67)	-13,3 (32,28)	143	78,8 (23,90)	143	62,8 (34,85)	-16,0 (27,92)	2,39 [-4,53; 9,32]	0,498	
Art der vom Prüfarzt vor Randomisierung zugeteilten Chemotherapie													
Chemotherapie mit dem aktiven Metaboliten MTIC	94	75,2 (27,44)	94	61,7 (37,00)	-13,5 (35,37)	87	76,9 (25,74)	87	65,7 (36,99)	-11,2 (26,87)	-3,45 [-12,25; 5,36]	0,443	0,196 (40,16%)
Paclitaxel-basierte Chemotherapien	82	75,2 (25,78)	82	61,7 (36,95)	-13,5 (32,62)	80	76,9 (24,43)	80	58,0 (34,22)	-18,9 (29,57)	5,11 [-4,42; 14,65]	0,293	

a: Therapie nach Entscheidung des Prüfarztes unter Berücksichtigung der vorangegangenen Chemotherapie vor Randomisierung; Chemotherapie mit dem aktiven Metaboliten MTIC (Dacarbazin, Temozolomid), Paclitaxel-basierte Chemotherapie (Paclitaxel, Carboplatin + Paclitaxel) oder Chemotherapie mit Carboplatin alleine
 b: Population: FAS nach dem Intention-to-treat (ITT) Prinzip; Anzahl der Patienten, für die mindestens ein Post-Baseline Wert vorliegt
 c: Population: FAS nach dem Intention-to-treat (ITT) Prinzip; Anzahl der Patienten, für die Daten zu Woche 12 vorliegen
 d: Pattern-Mixture-Modell unter der "missing not at random" (MNAR) Annahme; mittels cLDA mit Stratifizierungsfaktoren (ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1), LDH-Werte (normal vs. erhöhte LDH-Werte [≥ 110% ULN]), BRAF-V600-Status (Mutiert vs. Wildtyp)) als Kovariaten; positive Werte zeigen einen Vorteil von Pembrolizumab
 e: ECOG-Leistungsstatus: (0) Normale uneingeschränkte Aktivität wie vor der Erkrankung; (1) Einschränkung bei körperlicher Anstrengung, aber gefähig; leichte körperliche Arbeit möglich
 BRAF: Rapidly Accelerated Fibrosarcoma - isofim B/Serine/threonine-Protein Kinase B-Raf; cLDA: constrained longitudinal data analysis; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cancer-30; FAS: full analysis set; KG: Körpergewicht; kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; LDH: Laktatdehydrogenase; LS: least square; mg: Milligramm; MTIC: Monomethyl-triazolimidazol-carboxamid; SD: Standardabweichung; ULN: upper limit of normal.

(Fortsetzung)

Tabelle 4-47: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Lebensqualität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MNAR, Pattern-Mixture-Modell) (Fortsetzung)

Studie: KEYNOTE002	Pembrolizumab 2 mg/kg KG					Patientenindividuelle Chemotherapie ^a					Pembrolizumab 2 mg/kg KG vs. Patientenindividuelle Chemotherapie ^a		
	Mittelwert Studienbeginn (SD)		Mittelwert zu Woche 12 (SD)		Mittlere Änderung vs. Studienbeginn (SD)	Mittelwert Studienbeginn (SD)		Mittelwert zu Woche 12 (SD)		Mittlere Änderung vs. Studienbeginn (SD)	Differenz der LS-Mittelwerte ^d [95%-KI]	p-Wert ^d	p-Wert für Interaktionstest (I ²)
Gesundheitsbezogene Lebensqualität													
EuroQoL-SD (Visuelle Analogskala (VAS); Woche 12; Skala: 0-100 [je höher, desto besser die Lebensqualität])													
Alter													
< 65 Jahre	95	69,3 (20,86)	95	62,3 (31,72)	-7,1 (31,71)	82	68,3 (23,90)	82	56,5 (32,13)	-11,8 (30,13)	5,73 [-2,85; 14,32]	0,191	0,765
≥ 65 Jahre	71	70,9 (20,32)	71	63,6 (28,72)	-7,3 (24,76)	72	63,4 (25,00)	72	54,9 (29,66)	-8,5 (29,27)	3,82 [-5,25; 12,90]	0,409	(0,00%)
Geschlecht													
Männer	100	70,7 (21,20)	100	65,3 (29,12)	-5,5 (29,33)	99	66,4 (23,46)	99	54,2 (31,69)	-12,2 (29,81)	8,53 [0,61; 16,44]	0,035	0,128
Frauen	66	68,9 (19,73)	66	59,2 (32,11)	-9,7 (28,17)	55	65,4 (26,38)	55	58,6 (29,53)	-6,8 (29,41)	-1,40 [-11,43; 8,63]	0,784	(56,88%)
ECOG-Leistungsstatus ^e													
0	96	74,1 (21,85)	96	72,3 (23,84)	-1,8 (27,23)	88	70,9 (24,41)	88	63,4 (27,39)	-7,5 (25,74)	7,41 [0,11; 14,71]	0,047	0,357
1	68	64,8 (17,43)	68	50,1 (33,97)	-14,7 (29,81)	66	59,5 (23,15)	66	45,6 (32,57)	-13,9 (34,10)	1,35 [-9,27; 11,97]	0,803	(0,00%)
Geographische Region													
Deutschland	25	64,3 (14,82)	25	51,5 (29,03)	-12,8 (29,62)	21	69,2 (21,64)	21	55,2 (32,42)	-13,9 (24,39)	-0,45 [-17,61; 16,72]	0,959	0,492
Rest der Welt	141	71,0 (21,33)	141	64,9 (30,29)	-6,2 (28,72)	133	65,5 (24,92)	133	55,9 (30,79)	-9,7 (30,47)	6,01 [-0,68; 12,71]	0,078	(0,00%)
Art der vom Prüfarzt vor Randomisierung zugeteilten Chemotherapie													
Chemotherapie mit dem aktiven Metaboliten MTIC	89	69,4 (20,71)	89	61,7 (30,53)	-7,7 (30,64)	80	67,3 (24,80)	80	57,5 (31,83)	-9,8 (31,22)	3,09 [-5,60; 11,77]	0,486	0,601
Paclitaxel-basierte Chemotherapie	77	70,7 (20,55)	77	64,2 (30,38)	-6,5 (26,85)	74	64,6 (24,17)	74	53,9 (29,98)	-10,7 (28,14)	6,39 [-2,43; 15,20]	0,155	(0,00%)

a: Therapie nach Entscheidung des Prüfarztes unter Berücksichtigung der vorangegangenen Chemotherapie vor Randomisierung: Chemotherapie mit dem aktiven Metaboliten MTIC (Dacarbazin, Temozolomid), Paclitaxel-basierte Chemotherapie (Paclitaxel, Carboplatin + Paclitaxel) oder Chemotherapie mit Carboplatin alleine
b: Population: FAS nach dem Intention-to-treat (ITT) Prinzip; Anzahl der Patienten, für die mindestens ein Post-Baseline Wert vorliegt
c: Population: FAS nach dem Intention-to-treat (ITT) Prinzip; Anzahl der Patienten, für die Daten zu Woche 12 vorliegen
d: Pattern-Mixture-Modell unter der "missing not at random" (MNAR) Annahme; mittels cLDA mit Stratifizierungsfaktoren (ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1), LDH-Werte (normal vs. erhöhte LDH-Werte [≥ 110% ULN]), BRAF-V600-Status (Mutiert vs. Wildtyp)) als Kovariaten; positive Werte zeigen einen Vorteil von Pembrolizumab
e: ECOG-Leistungsstatus: (0) - Normale uneingeschränkte Aktivität wie vor der Erkrankung; (1) - Einschränkung bei körperlicher Anstrengung, aber gefähig; leichte körperliche Arbeit möglich
BRAF: Rapidly Accelerated Fibrosarcoma - isofom B/Serine/threonine-Protein Kinase B-Raf, cLDA: constrained longitudinal data analysis; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cancer-30; FAS: full analysis set; KG: Körpergewicht; kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; LDH: Laktatdehydrogenase; LS: least square; mg: Milligramm; MTIC: Monomethyl-triazolimidazol-carboxamid; SD: Standardabweichung; ULN: upper limit of normal.

Aus den Interaktionstests zu den Subgruppenanalysen für die Lebensqualität (basierend auf dem EORTC QLQ-C30) lassen sich Hinweise auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch das Geschlecht (Allgemeiner Gesundheitszustand, Emotionale Funktion) und die geografische Region (Rollenfunktion) ableiten. Für den Allgemeinen Gesundheitszustand zeigt sich in der Gruppe der Männer ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab, in der Gruppe der Frauen ist dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zu beobachten. Für die Emotionale Funktion und die Rollenfunktion wird in keiner der innerhalb der genannten Subgruppenanalysen betrachteten Gruppen ein statistisch signifikanter Unterschied beobachtet. Weiterhin zeigt sich für die Lebensqualität (basierend auf dem EQ-5D) ein Hinweis auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch das Geschlecht. In der Gruppe der Männer zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab, in der Gruppe der Frauen ist dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zu beobachten. Außerdem ergibt sich für die Funktionsskala Kognitive Funktion ein Beleg auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch das Geschlecht. In keiner der beiden Gruppen wird ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Pembrolizumab und der patientenindividuell bestimmten Chemotherapie beobachtet (Tabelle 4-47).

Zeit bis zum Eintreten einer Verschlechterung

Tabelle 4-48: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Verschlechterung der Lebensqualität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MNAR, Pattern-Mixture-Modell)

Studie: KEYNOTE002	Pembrolizumab 2 mg/kg KG		Patientenindividuelle Chemotherapie ^a		Pembrolizumab 2 mg/kg KG vs. Patientenindividuelle Chemotherapie ^a		
	Mediane Zeit in Tagen [95% -KI]		Mediane Zeit in Tagen [95% -KI]		Hazard Ratio ^d [95% -KI]	p-Wert ^{d,e}	p-Wert für Interaktionstest (I2)
Zeit bis zur Verschlechterung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität ^b	N ^c		N ^c				
Allgemeiner Gesundheitszustand/Lebensqualität							
Alter							
< 65 Jahre	100	85,0 [43,0; n.a.]	88	85,0 [43,0; 88,0]	0,95 [0,64; 1,42]	0,802	0,998 (0,00%)
≥ 65 Jahre	76	43,0 [42,0; 87,0]	79	57,0 [42,0; 85,0]	0,95 [0,63; 1,44]	0,812	
Geschlecht							
Männer	104	85,0 [43,0; 87,0]	108	85,0 [43,0; 85,0]	0,84 [0,58; 1,21]	0,354	0,370 (0,00%)
Frauen	72	43,0 [42,0; 85,0]	59	56,0 [29,0; 98,0]	1,10 [0,69; 1,77]	0,680	
ECOG-Leistungsstatus^f							
0	98	85,0 [43,0; 106,0]	93	85,0 [48,0; 86,0]	0,83 [0,56; 1,23]	0,352	0,284 (12,72%)
1	76	43,0 [42,0; 85,0]	74	45,0 [29,0; 85,0]	1,14 [0,75; 1,74]	0,552	
Geographische Region							
Deutschland	29	n.a. [22,0; n.a.]	24	71,5 [22,0; n.a.]	1,20 [0,53; 2,70]	0,662	0,585 (0,00%)
Rest der Welt	147	85,0 [43,0; 85,0]	143	85,0 [43,0; 85,0]	0,94 [0,69; 1,28]	0,696	
Art der vom Prüfarzt vor Randomisierung zugeleiteten Chemotherapie							
Chemotherapie mit dem aktiven Metaboliten MTIC	94	85,0 [43,0; 106,0]	87	57,0 [43,0; 86,0]	1,00 [0,68; 1,50]	0,982	0,748 (0,00%)
Paclitaxel-basierte Chemotherapien	82	85,0 [43,0; 87,0]	80	85,0 [31,0; 85,0]	0,91 [0,60; 1,39]	0,674	
Emotionale Funktion							
Alter							
< 65 Jahre	100	86,0 [85,0; n.a.]	88	85,0 [78,0; n.a.]	0,95 [0,62; 1,48]	0,826	0,509 (0,00%)
≥ 65 Jahre	76	101,0 [85,0; n.a.]	79	98,0 [56,0; n.a.]	0,76 [0,46; 1,26]	0,290	
Geschlecht							
Männer	108	85,0 [83,0; n.a.]	104	106,0 [86,0; n.a.]	0,59 [0,38; 0,93]	0,022	0,022 (80,92%)
Frauen	72	85,0 [43,0; 91,0]	59	98,0 [70,0; n.a.]	1,32 [0,79; 2,22]	0,296	
ECOG-Leistungsstatus^f							
0	98	101,0 [91,0; n.a.]	93	102,0 [85,0; n.a.]	0,77 [0,47; 1,27]	0,308	0,547 (0,00%)
1	76	85,0 [44,0; 86,0]	74	78,0 [43,0; 98,0]	0,95 [0,61; 1,48]	0,816	
Geographische Region							
Deutschland	29	85,0 [40,0; n.a.]	24	85,0 [43,0; n.a.]	0,91 [0,36; 2,31]	0,834	0,885 (0,00%)
Rest der Welt	147	91,0 [85,0; 106,0]	143	86,0 [85,0; n.a.]	0,84 [0,59; 1,20]	0,344	
Art der vom Prüfarzt vor Randomisierung zugeleiteten Chemotherapie							
Chemotherapie mit dem aktiven Metaboliten MTIC	94	91,0 [85,0; 106,0]	87	98,0 [85,0; n.a.]	0,99 [0,62; 1,57]	0,958	0,310 (2,81%)
Paclitaxel-basierte Chemotherapien	82	101,0 [85,0; n.a.]	80	85,0 [45,0; n.a.]	0,70 [0,43; 1,13]	0,146	

a: Therapie nach Entscheidung des Prüfarztes unter Berücksichtigung der vorangegangenen Chemotherapie vor Randomisierung: Chemotherapie mit dem aktiven Metaboliten MTIC (Dacarbazin, Temozolomid), Paclitaxel-basierte Chemotherapie (Paclitaxel, Carboplatin + Paclitaxel) oder Chemotherapie mit Carboplatin alleine
b: Entsprechend einer Veränderung von mindestens 10 Punkten in den EORTC QLQ-C30 Subskalen basierend auf einem mehrfach imputierten Datenset (Pattern-Mixture-Modell unter der "missing not at random" (MNAR) Annahme)
c: Population: FAS nach dem Intention-to-treat (ITT) Prinzip
d: Cox-Proportional-Hazard-Modell, stratifiziert nach ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1), LDH-Werte (normal vs. erhöhte LDH-Werte [≥ 110% ULN]), BRAF-V600-Status (Mutiert vs. Wildtyp)
e: zweiseitiger p-Wert basierend auf Wald-Statistik
f: ECOG-Leistungsstatus: (0)- Normale uneingeschränkte Aktivität wie vor der Erkrankung; (1)- Einschränkung bei körperlicher Anstrengung, aber gefähig; leichte körperliche Arbeit möglich
BRAF: Rapidly Accelerated Fibrosarcoma – isoform B (Serine/threonine-Protein Kinase B-Raf); ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cancer-30; FAS: full analysis set; KG: Körpergewicht; kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; LDH: Laktatdehydrogenase; mg: Milligramm; MTIC: Monomethyl-triazenoimidazol-carboxamid; n.a.: nicht anwendbar; ULN: upper limit of normal.

(Fortsetzung)

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

Tabelle 4-48: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Verschlechterung der Lebensqualität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MNAR, Pattern-Mixture-Modell) (Fortsetzung)

Studie: KEYNOTE002	Pembrolizumab 2 mg/kg KG		Patientenindividuelle Chemotherapie ^a		Pembrolizumab 2 mg/kg KG vs. Patientenindividuelle Chemotherapie ^a		
Zeit bis zur Verschlechterung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität ^b	Mediane Zeit in Tagen [95% -KI]		Mediane Zeit in Tagen [95% -KI]		Hazard Ratio ^d [95% -KI]	p-Wert ^{d,e}	p-Wert für Interaktions-test (I2)
	N ^c		N ^c				
Kognitive Funktion							
Alter							
< 65 Jahre	100	85,0 [43,0; n.a.]	88	85,0 [57,0; 105,0]	0,94 [0,62; 1,43]	0,778	0,711
≥ 65 Jahre	76	85,0 [45,0; n.a.]	79	49,0 [32,0; 86,0]	0,84 [0,54; 1,31]	0,440	(0,00%)
Geschlecht							
Männer	104	87,0 [84,0; n.a.]	108	85,0 [43,0; 105,0]	0,82 [0,56; 1,22]	0,328	0,406
Frauen	72	85,0 [42,0; n.a.]	59	72,0 [43,0; 105,0]	1,07 [0,66; 1,74]	0,782	(0,00%)
ECOG-Leistungsstatus ^f							
0	98	106,0 [85,0; n.a.]	93	85,0 [47,0; n.a.]	0,66 [0,43; 1,02]	0,064	0,043
1	76	43,0 [42,0; 85,0]	74	72,0 [43,0; 85,0]	1,24 [0,81; 1,87]	0,322	(75,60%)
Geographische Region							
Deutschland	29	45,0 [22,0; n.a.]	24	72,0 [43,0; 108,0]	0,86 [0,39; 1,88]	0,702	0,988
Rest der Welt	147	86,0 [85,0; n.a.]	143	85,0 [43,0; 86,0]	0,86 [0,62; 1,20]	0,386	(0,00%)
Art der vom Prüfarzt vor Randomisierung zugeteilten Chemotherapie							
Chemotherapie mit dem aktiven Metaboliten MTIC	94	85,0 [43,0; n.a.]	87	85,0 [57,0; n.a.]	1,14 [0,74; 1,76]	0,550	0,077
Paclitaxel-basierte Chemotherapien	82	87,0 [43,0; n.a.]	80	55,0 [42,0; 85,0]	0,65 [0,42; 1,02]	0,060	(68,08%)
Körperliche Funktion							
Alter							
< 65 Jahre	100	86,0 [50,0; n.a.]	88	58,0 [43,0; 85,0]	0,79 [0,53; 1,18]	0,254	0,329
≥ 65 Jahre	76	85,0 [43,0; n.a.]	79	85,0 [43,0; 102,0]	1,07 [0,68; 1,68]	0,770	(0,00%)
Geschlecht							
Männer	104	86,0 [46,0; n.a.]	108	85,0 [43,0; 86,0]	0,82 [0,56; 1,21]	0,320	0,767
Frauen	72	85,0 [43,0; n.a.]	59	50,0 [29,0; 113,0]	0,90 [0,55; 1,49]	0,690	(0,00%)
ECOG-Leistungsstatus ^f							
0	98	90,0 [85,0; n.a.]	93	85,0 [69,0; 113,0]	0,71 [0,46; 1,10]	0,130	0,114
1	76	43,0 [26,0; 84,0]	74	43,0 [31,0; 85,0]	1,16 [0,77; 1,74]	0,488	(59,96%)
Geographische Region							
Deutschland	29	n.a. [22,0; n.a.]	24	49,0 [22,0; n.a.]	0,59 [0,26; 1,37]	0,224	0,380
Rest der Welt	147	86,0 [51,0; n.a.]	143	83,0 [43,0; 86,0]	0,89 [0,64; 1,23]	0,478	(0,00%)
Art der vom Prüfarzt vor Randomisierung zugeteilten Chemotherapie							
Chemotherapie mit dem aktiven Metaboliten MTIC	94	86,0 [85,0; 106,0]	87	85,0 [43,0; 113,0]	1,01 [0,66; 1,56]	0,964	0,498
Paclitaxel-basierte Chemotherapien	82	51,0 [43,0; n.a.]	80	43,0 [36,0; 85,0]	0,82 [0,54; 1,25]	0,352	(0,00%)

a: Therapie nach Entscheidung des Prüfarztes unter Berücksichtigung der vorangegangenen Chemotherapie vor Randomisierung: Chemotherapie mit dem aktiven Metaboliten MTIC (Dacarbazin, Temozolomid), Paclitaxel-basierte Chemotherapie (Paclitaxel, Carboplatin + Paclitaxel) oder Chemotherapie mit Carboplatin alleine
b: Entsprechend einer Veränderung von mindestens 10 Punkten in den EORTC QLQ-C30 Subskalen basierend auf einem mehrfach imputierten Datenset (Pattern-Mixture-Modell unter der "missing not at random" (MNAR) Annahme)
c: Population: FAS nach dem Intention-to-treat (ITT) Prinzip
d: Cox-Proportional-Hazard-Modell, stratifiziert nach ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1), LDH-Werte (normal vs. erhöhte LDH-Werte \geq 110% ULN), BRAF-V600-Status (Mutiert vs. Wildtyp)
e: zweiseitiger p-Wert basierend auf Wald-Statistik
f: ECOG-Leistungsstatus: (0)- Normale uneingeschränkte Aktivität wie vor der Erkrankung; (1)- Einschränkung bei körperlicher Anstrengung, aber gefähig; leichte körperliche Arbeit möglich
BRAF: Rapidly Accelerated Fibrosarcoma – isoform B (Serine/threonine-Protein Kinase B-Raf); ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cancer-30; FAS: full analysis set; KG: Körpergewicht; kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; LDH: Laktatdehydrogenase; mg: Milligramm; MTIC: Monomethyl-triazenoimidazol-carboxamid; n.a.: nicht anwendbar; ULN: upper limit of normal.

(Fortsetzung)

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

Tabelle 4-48: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Verschlechterung der Lebensqualität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MNAR, Pattern-Mixture-Modell) (Fortsetzung)

Studie: KEYNOTE002	Pembrolizumab 2 mg/kg KG		Patientenindividuelle Chemotherapie ^a		Pembrolizumab 2 mg/kg KG vs. Patientenindividuelle Chemotherapie ^a		
Zeit bis zur Verschlechterung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität ^b	Mediane Zeit in Tagen [95% -KI]		Mediane Zeit in Tagen [95% -KI]		Hazard Ratio ^d [95% -KI]	p-Wert ^{d,e}	p-Wert für Interaktions-test (I2)
	N ^c		N ^c				
Rollenfunktion							
Alter							
< 65 Jahre	100	85,0 [43,0; n.a.]	88	80,0 [43,0; 85,0]	0,78 [0,52; 1,17]	0,226	0,791
≥ 65 Jahre	76	85,0 [43,0; 99,0]	79	43,0 [29,0; 85,0]	0,85 [0,55; 1,30]	0,442	(0,00%)
Geschlecht							
Männer	104	85,0 [43,0; 106,0]	108	63,0 [42,0; 85,0]	0,84 [0,58; 1,22]	0,372	0,829
Frauen	72	85,0 [43,0; n.a.]	59	43,0 [29,0; 84,0]	0,79 [0,48; 1,29]	0,344	(0,00%)
ECOG-Leistungsstatus ^f							
0	98	89,0 [85,0; n.a.]	93	83,0 [43,0; 85,0]	0,71 [0,47; 1,06]	0,096	0,386
1	76	44,0 [41,0; 86,0]	74	43,0 [31,0; 63,0]	0,91 [0,61; 1,38]	0,670	(0,00%)
Geographische Region							
Deutschland	29	42,0 [22,0; n.a.]	24	80,0 [24,0; n.a.]	0,99 [0,43; 2,25]	0,976	0,474
Rest der Welt	147	85,0 [49,0; n.a.]	143	43,0 [42,0; 85,0]	0,72 [0,52; 0,98]	0,036	(0,00%)
Art der vom Prüfarzt vor Randomisierung zugewiesenen Chemotherapie							
Chemotherapie mit dem aktiven Metaboliten MTIC	94	85,0 [43,0; n.a.]	87	78,0 [43,0; n.a.]	1,07 [0,71; 1,63]	0,738	0,032
Paclitaxel-basierte Chemotherapien	82	85,0 [43,0; n.a.]	80	43,0 [29,0; 83,0]	0,57 [0,38; 0,85]	0,006	(78,24%)
Soziale Funktion							
Alter							
< 65 Jahre	100	n.a. [85,0; n.a.]	88	85,0 [55,0; n.a.]	0,75 [0,49; 1,17]	0,206	0,643
≥ 65 Jahre	76	86,0 [85,0; n.a.]	79	43,0 [29,0; 85,0]	0,65 [0,42; 1,02]	0,058	(0,00%)
Geschlecht							
Männer	104	87,0 [85,0; n.a.]	108	85,0 [43,0; 86,0]	0,63 [0,43; 0,94]	0,024	0,504
Frauen	72	n.a. [85,0; n.a.]	59	72,0 [43,0; 88,0]	0,79 [0,48; 1,31]	0,356	(0,00%)
ECOG-Leistungsstatus ^f							
0	98	101,0 [86,0; n.a.]	93	85,0 [55,0; 111,0]	0,59 [0,38; 0,94]	0,026	0,412
1	76	85,0 [43,0; 87,0]	74	43,0 [42,0; 77,0]	0,77 [0,51; 1,17]	0,224	(0,00%)
Geographische Region							
Deutschland	29	85,0 [26,0; n.a.]	24	85,0 [43,0; n.a.]	1,04 [0,43; 2,55]	0,924	0,306
Rest der Welt	147	87,0 [85,0; n.a.]	143	63,0 [43,0; 85,0]	0,64 [0,46; 0,89]	0,008	(4,53%)
Art der vom Prüfarzt vor Randomisierung zugewiesenen Chemotherapie							
Chemotherapie mit dem aktiven Metaboliten MTIC	94	86,0 [85,0; n.a.]	87	85,0 [58,0; n.a.]	1,00 [0,65; 1,55]	>0,999	0,010
Paclitaxel-basierte Chemotherapien	82	101,0 [85,0; n.a.]	80	43,0 [29,0; 85,0]	0,44 [0,28; 0,69]	<0,001	(84,98%)

a: Therapie nach Entscheidung des Prüfarztes unter Berücksichtigung der vorangegangenen Chemotherapie vor Randomisierung: Chemotherapie mit dem aktiven Metaboliten MTIC (Dacarbazin, Temozolomid), Paclitaxel-basierte Chemotherapie (Paclitaxel, Carboplatin + Paclitaxel) oder Chemotherapie mit Carboplatin alleine
b: Entsprechend einer Veränderung von mindestens 10 Punkten in den EORTC QLQ-C30 Subskalen basierend auf einem mehrfach imputierten Datenset (Pattern-Mixture-Modell unter der "missing not at random" (MNAR) Annahme)
c: Population: FAS nach dem Intention-to-treat (ITT) Prinzip
d: Cox-Proportional-Hazard-Modell, stratifiziert nach ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1), LDH-Werte (normal vs. erhöhte LDH-Werte \geq 110% ULN), BRAF-V600-Status (Mutiert vs. Wildtyp)
e: zweiseitiger p-Wert basierend auf Wald-Statistik
f: ECOG-Leistungsstatus: (0)- Normale uneingeschränkte Aktivität wie vor der Erkrankung; (1)- Einschränkung bei körperlicher Anstrengung, aber gehfähig; leichte körperliche Arbeit möglich
BRAF: Rapidly Accelerated Fibrosarcoma – isoform B (Serine/threonine-Protein Kinase B-Raf); ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cancer-30; FAS: full analysis set; KG: Körpergewicht; kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; LDH: Laktatdehydrogenase; mg: Milligramm; MTIC: Monomethyl-triazenoimidazol-carboxamid; n.a.: nicht anwendbar; ULN: upper limit of normal.

Aus den Interaktionstests zu den Subgruppenanalysen für die Zeit bis zur Verschlechterung der Lebensqualität (basierend auf dem EORTC QLQ-C30) lassen sich Hinweise auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch den ECOG-Leistungsstatus (Körperliche Funktion) und die Art der vom Prüfarzt vor Randomisierung zugeteilten Chemotherapie (Kognitive Funktion) ableiten. Außerdem ergeben sich Belege auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch das Geschlecht (Emotionale Funktion), den ECOG-Leistungsstatus (Kognitive Funktion) und die Art der vom Prüfarzt vor Randomisierung zugeteilten Chemotherapie (Rollenfunktion, Soziale Funktion) (Tabelle 4-48).

In der Gruppe der Männer zeigt sich für die Emotionale Funktion ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab, in der Gruppe der Frauen ist dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zu beobachten.

Für die Kognitive Funktion zeigt sich in der Gruppe mit uneingeschränkter Aktivität (ECOG-Leistungsstatus „0“) ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab; in der Gruppe mit Einschränkung bei körperlicher Anstrengung (ECOG-Leistungsstatus „1“) ist der Unterschied statistisch nicht signifikant. Für die Körperliche Funktion wird in keiner der beiden Gruppen nach ECOG-Leistungsstatus ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Pembrolizumab und der patientenindividuell bestimmten Chemotherapie beobachtet.

In den Subgruppenanalysen nach Art der vom Prüfarzt vor Randomisierung zugeteilten Chemotherapie für die Funktionsskala Kognitive Funktion ist der Unterschied zwischen Pembrolizumab und der patientenindividuell bestimmten Chemotherapie in beiden Subgruppen nicht statistisch signifikant. Für die Funktionsskalen Rollenfunktion und Soziale Funktion zeigt sich in der Gruppe „Paclitaxel-basierte Chemotherapien“ ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab, der für Chemotherapeutika mit dem aktiven Metaboliten MTIC nicht zu beobachten ist.

4.3.1.3.2.4 Unerwünschte Ereignisse – RCT

Für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse waren in der Studie KEYNOTE 002 keine Subgruppenanalysen präspezifiziert. Gemäß den Anforderungen der VerFO des G-BA werden Subgruppenanalysen nach Alter, Geschlecht, Krankheitsschwere (ECOG-Leistungsstatus) und Land berichtet. Ergänzt wurden diese um die Subgruppenanalysen nach Art der vom Prüfarzt vor Randomisierung zugeteilten Chemotherapie. Subgruppenanalysen werden lediglich für die Gesamtraten (unerwünschte Ereignisse gesamt, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5), unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch geführt haben,) berichtet, jedoch nicht für den Endpunkt Spezifische unerwünschte Ereignisse. Es ist anzunehmen, dass für die Gesamtraten beobachtete Effektmodifikationen auf die einzelnen spezifischen unerwünschten Ereignisse übertragbar sind.

Da die mediane Behandlungsdauer unter Pembrolizumab deutlich länger ist (112,5 Tage vs. 61 Tage), werden Effektschätzer nur für die Analyse zu Monat drei präsentiert. Für die Interimsanalyse erfolgt eine deskriptive Darstellung der Daten, da Effektschätzer nicht valide interpretierbar sind. Die Klassifizierung eines immunvermittelten UEs beruht auf der Einschätzung des Prüfarztes und wurde nur für Patienten im Pembrolizumab-Arm erhoben; daher entfällt eine Darstellung der Effektschätzer.

Unerwünschte Ereignisse gesamt

Tabelle 4-49: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Unerwünschte Ereignisse gesamt (Monat drei) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Unerwünschte Ereignisse gesamt ^b	Patienten mit Ereignis n(%)		Patienten mit Ereignis n(%)		Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio ^d		p-Wert für Interaktion (F)
	N ^c		N ^c		[95%-KI]	p-Wert ^e	
Alter							
< 65 Jahre	100	95 (95,0%)	91	88 (96,7%)	0,98 [0,93;1,04]	0,598	0,942 (0,00%)
≥ 65 Jahre	78	74 (94,9%)	80	77 (96,3%)	0,99 [0,92;1,05]	0,768	
Geschlecht							
Männer	104	103 (99,0%)	110	106 (96,4%)	1,03 [0,99;1,07]	0,246	0,030 (77,6%)
Frauen	74	66 (89,2%)	61	59 (96,7%)	0,92 [0,84;1,01]	0,105	
ECOG-Leistungsstatus^f							
0	98	95 (96,9%)	95	92 (96,8%)	1,00 [0,95;1,05]	>0,999	0,393 (0,00%)
1	78	72 (92,3%)	76	73 (96,1%)	0,96 [0,89;1,04]	0,367	
Geographische Region							
Deutschland	29	27 (93,1%)	25	24 (96,0%)	0,97 [0,85;1,10]	0,715	0,802 (0,00%)
Rest der Welt	149	142 (95,3%)	146	141 (96,6%)	0,99 [0,94;1,03]	0,683	
Art der vom Prüfarzt vor Randomisierung zugeteilten Chemotherapie							
Chemotherapie mit dem aktiven Metaboliten MTIC	95	89 (93,7%)	89	84 (94,4%)	0,99 [0,92;1,07]	0,860	0,700 (0,00%)
Paclitaxel-basierte Chemotherapien	83	80 (96,4%)	82	81 (98,8%)	0,98 [0,93;1,02]	0,407	

a: Therapie nach Entscheidung des Prüfarztes unter Berücksichtigung der vorangegangenen Chemotherapie vor Randomisierung: Chemotherapie mit dem aktiven Metaboliten MTIC (Dacarbazin, Temozolomid), Paclitaxel-basierte Chemotherapie (Paclitaxel, Carboplatin + Paclitaxel) oder Chemotherapie mit Carboplatin alleine
b: Auswertung zum Zeitpunkt Monat drei: Therapiewechsel der Patienten aus Chemotherapie-Arm in den Pembrolizumab-Arm
c: APaT Population: Mindestens eine Dosis der Studienmedikation. Nachbeobachtungszeit für unerwünschte Ereignisse (+30 Tage); für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (+90 Tage)
d: Angabe der Peto-Odds Ratio statt des Relativen Risikos bei Ereigniszahlen ≤ 1 % in mindestens einer Zelle
e: Unbedingter exakter Test (CSZ-Methode)
f: ECOG-Leistungsstatus: (0)- Normale uneingeschränkte Aktivität wie vor der Erkrankung; (1)- Einschränkung bei körperlicher Anstrengung, aber gehfähig; leichte körperliche Arbeit möglich
APaT: All Patients as Treated; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; KG: Körpergewicht; kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; mg: Milligramm; MTIC: Monomethyl-triazenoimidazol-carboxamid.

Tabelle 4-50: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Unerwünschte Ereignisse gesamt (Interimsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 002	Pembrolizumab 2 mg/kg KG		Patientenindividuelle Chemotherapie ^a	
Unerwünschte Ereignisse gesamt ^b	Patienten mit Ereignis N ^c n(%)		Patienten mit Ereignis N ^c n(%)	
Alter				
< 65 Jahre	100	96 (96,0%)	91	89 (97,8%)
≥ 65 Jahre	78	76 (97,4%)	80	78 (97,5%)
Geschlecht				
Männer	104	103 (99,0%)	110	107 (97,3%)
Frauen	74	69 (93,2%)	61	60 (98,4%)
ECOG-Leistungsstatus ^d				
0	98	96 (98,0%)	95	94 (98,9%)
1	78	74 (94,9%)	76	73 (96,1%)
Geographische Region				
Deutschland	29	28 (96,6%)	25	24 (96,0%)
Rest der Welt	149	144 (96,6%)	146	143 (97,9%)
Art der vom Prüfarzt vor Randomisierung zugeteilten Chemotherapie				
Chemotherapie mit dem aktiven Metaboliten MTIC	95	92 (96,8%)	89	86 (96,6%)
Paclitaxel-basierte Chemotherapien	83	80 (96,4%)	82	81 (98,8%)

a: Therapie nach Entscheidung des Prüfarztes unter Berücksichtigung der vorangegangenen Chemotherapie vor Randomisierung: Chemotherapie mit dem aktiven Metaboliten MTIC (Dacarbazin, Temozolomid), Paclitaxel-basierte Chemotherapie (Paclitaxel, Carboplatin + Paclitaxel) oder Chemotherapie mit Carboplatin alleine
b: Interimsanalyse II (Datenschnitt 12.05.2014)
c: APaT Population: Mindestens eine Dosis der Studienmedikation. Nachbeobachtungszeit für unerwünschte Ereignisse (+30 Tage); für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (+90 Tage)
d: ECOG-Leistungsstatus: (0)- Normale uneingeschränkte Aktivität wie vor der Erkrankung; (1)- Einschränkung bei körperlicher Anstrengung, aber gehfähig; leichte körperliche Arbeit möglich
APaT: All Patients as Treated; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; KG: Körpergewicht; kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; mg: Milligramm; MTIC: Monomethyl-triazenoimidazol-carboxamid.

Aus den Interaktionstests zu den Subgruppenanalysen für unerwünschte Ereignisse zu Monat drei lassen sich Belege auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch das Geschlecht ableiten. In keiner der beiden Gruppen kann ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Pembrolizumab und der patientenindividuell bestimmten Chemotherapie beobachtet werden. Alle weiteren Subgruppenanalysen zeigen weder Hinweise noch Belege auf Effektmodifikationen (Tabelle 4-49). Die Interimsanalyse unterstützt die Analyse zu Monat drei (Tabelle 4-50).

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Tabelle 4-51: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (Monat 3) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE002	Pembrolizumab 2 mg/kg KG		Patientenindividuelle Chemotherapie ^a		Pembrolizumab 2 mg/kg KG vs. Patientenindividuelle Chemotherapie ^a		
	N ^c	Patienten mit Ereignis n(%)	N ^c	Patienten mit Ereignis n(%)	Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio ^d [95%-KI]	p-Wert ^e	p-Wert für Interaktion (F)
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse ^b							
Alter							
< 65 Jahre	100	31 (31,0%)	91	27 (29,7%)	1,04 [0,68; 1,61]	0,864	0,396 (0,00%)
≥ 65 Jahre	78	27 (34,6%)	80	20 (25,0%)	1,38 [0,85; 2,25]	0,244	
Geschlecht							
Männer	104	30 (28,8%)	110	35 (31,8%)	0,91 [0,60; 1,36]	0,711	0,039 (76,61%)
Frauen	74	28 (37,8%)	61	12 (19,7%)	1,92 [1,07; 3,45]	0,022	
ECOG-Leistungsstatus ^f							
0	98	27 (27,6%)	95	17 (17,9%)	1,54 [0,90; 2,63]	0,126	0,179 (44,67%)
1	78	30 (38,5%)	76	30 (39,5%)	0,97 [0,66; 1,45]	0,936	
Geographische Region							
Deutschland	29	11 (37,9%)	25	11 (44,0%)	0,86 [0,45; 1,64]	0,715	0,296 (8,32%)
Rest der Welt	149	47 (31,5%)	146	36 (24,7%)	1,28 [0,88; 1,85]	0,246	
Art der vom Prüfarzt vor Randomisierung zugeteilten Chemotherapie							
Chemotherapie mit dem aktiven Metaboliten MTIC	95	29 (30,5%)	89	23 (25,8%)	1,18 [0,74; 1,88]	0,532	0,974 (0,00%)
Paclitaxel-basierte Chemotherapien	83	29 (34,9%)	82	24 (29,3%)	1,19 [0,76; 1,87]	0,532	

a: Therapie nach Entscheidung des Prüfarztes unter Berücksichtigung der vorangegangenen Chemotherapie vor Randomisierung; Chemotherapie mit dem aktiven Metaboliten MTIC (Dacarbazin, Temozolomid), Paclitaxel-basierte Chemotherapie (Paclitaxel, Carboplatin + Paclitaxel) oder Chemotherapie mit Carboplatin alleine
b: Auswertung zum Zeitpunkt Monat drei: Therapiewechsel der Patienten aus Chemotherapie-Arm in den Pembrolizumab-Arm
c: APaT Population: Mindestens eine Dosis der Studienmedikation. Nachbeobachtungszeit für unerwünschte Ereignisse (+30 Tage); für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (+90 Tage)
d: Angabe der Peto-Odds Ratio statt des Relativen Risikos bei Ereigniszahlen ≤ 1 % in mindestens einer Zelle
e: Unbedingter exakter Test (CSZ-Methode)
f: ECOG-Leistungsstatus: (0)- Normale uneingeschränkte Aktivität wie vor der Erkrankung; (1)- Einschränkung bei körperlicher Anstrengung, aber gehfähig; leichte körperliche Arbeit möglich
APaT: All Patients as Treated; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; KG Körpergewicht; kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; mg: Milligramm; MTIC: Monomethyl-triazenoimidazol-carboxamid.

Tabelle 4-52: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (Interimsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 002	Pembrolizumab 2 mg/kg KG		Patientenindividuelle Chemotherapie ^a	
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse ^b	Patienten mit Ereignis N ^c n(%)		Patienten mit Ereignis N ^c n(%)	
Alter				
< 65 Jahre	100	40 (40,0%)	91	32 (35,2%)
≥ 65 Jahre	78	43 (55,1%)	80	27 (33,8%)
Geschlecht				
Männer	104	47 (45,2%)	110	42 (38,2%)
Frauen	74	36 (48,6%)	61	17 (27,9%)
ECOG-Leistungsstatus ^d				
0	98	38 (38,8%)	95	22 (23,2%)
1	78	44 (56,4%)	76	37 (48,7%)
Geographische Region				
Deutschland	29	15 (51,7%)	25	12 (48,0%)
Rest der Welt	149	68 (45,6%)	146	47 (32,2%)
Art der vom Prüfarzt vor Randomisierung zugeteilten Chemotherapie				
Chemotherapie mit dem aktiven Metaboliten MTIC	95	43 (45,3%)	89	29 (32,6%)
Paclitaxel-basierte Chemotherapien	83	40 (48,2%)	82	30 (36,6%)

a: Therapie nach Entscheidung des Prüfarztes unter Berücksichtigung der vorangegangenen Chemotherapie vor Randomisierung: Chemotherapie mit dem aktiven Metaboliten MTIC (Dacarbazin, Temozolomid), Paclitaxel-basierte Chemotherapie (Paclitaxel, Carboplatin + Paclitaxel) oder Chemotherapie mit Carboplatin alleine
b: Interimsanalyse II (Datenschnitt 12.05.2014)
c: APaT Population: Mindestens eine Dosis der Studienmedikation. Nachbeobachtungszeit für unerwünschte Ereignisse (+30 Tage); für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (+90 Tage)
d: ECOG-Leistungsstatus: (0)- Normale uneingeschränkte Aktivität wie vor der Erkrankung; (1)- Einschränkung bei körperlicher Anstrengung, aber gehfähig; leichte körperliche Arbeit möglich
APaT: All Patients as Treated; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; KG: Körpergewicht; kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; mg: Milligramm; MTIC: Monomethyl-triazenoimidazol-carboxamid.

Aus den Interaktionstests zu den Subgruppenanalysen für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse zu Monat drei lassen sich Hinweise auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch den ECOG-Leistungsstatus ableiten. In keiner der beiden Subgruppen kann ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Pembrolizumab und der patientenindividuell bestimmten Chemotherapie beobachtet werden. Außerdem ergibt sich ein Beleg auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch das Geschlecht. In der Gruppe der Männer zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen, in der Gruppe der Frauen ist dagegen ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der patientenindividuell bestimmten Chemotherapie zu beobachten. Anzumerken ist, dass die Ereignisraten für diesen Behandlungsarm bei Frauen deutlich geringer sind als bei Männern bzw. der Gesamtpopulation und für den Pembrolizumab-Arm dieser Zusammenhang in die entgegengesetzte Richtung zu beobachten ist. Es ist unklar, ob es sich bei der großen Anzahl an durchgeführten Interaktionstests (n = 180), um eine tatsächliche Effektmodifikation oder um ein statistisches Artefakt handelt. Alle weiteren Subgruppenanalysen zeigen weder Hinweise noch Belege auf Effektmodifikationen (Tabelle 4-51). Die Interimsanalyse unterstützt die Analyse zu Monat drei (Tabelle 4-52).

Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)

Tabelle 4-53: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (Monat 3) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE002	Pembrolizumab 2 mg/kg KG		Patientenindividuelle Chemotherapie ^a		Pembrolizumab 2 mg/kg KG vs. Patientenindividuelle Chemotherapie ^a		
	N ^c	Patienten mit Ereignis n(%)	N ^c	Patienten mit Ereignis n(%)	Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio ^d [95%-KI]	p-Wert ^e	p-Wert für Interaktion (I ²)
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)^b							
Alter							
< 65 Jahre	100	28 (28,0%)	91	25 (27,5%)	1,02 [0,64;1,61]	0,993	0,316
≥ 65 Jahre	78	23 (29,5%)	80	16 (20,0%)	1,47 [0,85;2,57]	0,224	(0,68%)
Geschlecht							
Männer	104	25 (24,0%)	110	31 (28,2%)	0,85 [0,54;1,34]	0,532	0,022
Frauen	74	26 (35,1%)	61	10 (16,4%)	2,14 [1,12;4,09]	0,015	(80,90%)
ECOG-Leistungsstatus^f							
0	98	23 (23,5%)	95	14 (14,7%)	1,59 [0,87;2,91]	0,128	0,193
1	78	27 (34,6%)	76	27 (35,5%)	0,97 [0,63;1,50]	0,936	(41,06%)
Geographische Region							
Deutschland	29	9 (31,0%)	25	10 (40,0%)	0,78 [0,38;1,60]	0,589	0,204
Rest der Welt	149	42 (28,2%)	146	31 (21,2%)	1,33 [0,89;1,99]	0,211	(37,91%)
Art der vom Prüfarzt vor Randomisierung zugeteilten Chemotherapie							
Chemotherapie mit dem aktiven Metaboliten MTIC	95	24 (25,3%)	89	18 (20,2%)	1,25 [0,73;2,14]	0,531	0,838
Paclitaxel-basierte Chemotherapien	83	27 (32,5%)	82	23 (28,0%)	1,16 [0,73;1,85]	0,558	(0,00%)

a: Therapie nach Entscheidung des Prüfarztes unter Berücksichtigung der vorangegangenen Chemotherapie vor Randomisierung; Chemotherapie mit dem aktiven Metaboliten MTIC (Dacarbazin, Temozolomid), Paclitaxel-basierte Chemotherapie (Paclitaxel, Carboplatin + Paclitaxel) oder Chemotherapie mit Carboplatin alleine
b: Auswertung zum Zeitpunkt Monat drei: Therapiewechsel der Patienten aus Chemotherapie-Arm in den Pembrolizumab-Arm
c: APaT Population: Mindestens eine Dosis der Studienmedikation. Nachbeobachtungszeit für unerwünschte Ereignisse (+30 Tage); für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (+90 Tage)
d: Angabe der Peto-Odds Ratio statt des Relativen Risikos bei Ereigniszahlen ≤ 1 % in mindestens einer Zelle
e: Unbedingter exakter Test (CSZ-Methode)
f: ECOG-Leistungsstatus: (0)- Normale uneingeschränkte Aktivität wie vor der Erkrankung; (1)- Einschränkung bei körperlicher Anstrengung, aber gehfähig; leichte körperliche Arbeit möglich
APaT: All Patients as Treated; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; KG: Körpergewicht; kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; mg: Milligramm; MTIC: Monomethyl-triazenoimidazol-carboxamid.

Tabelle 4-54: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (Interimsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 002	Pembrolizumab 2 mg/kg KG		Patientenindividuelle Chemotherapie ^a	
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) ^b	Patienten mit Ereignis N ^c n(%)		Patienten mit Ereignis N ^c n(%)	
Alter				
< 65 Jahre	100	37 (37,0%)	91	28 (30,8%)
≥ 65 Jahre	78	38 (48,7%)	80	21 (26,3%)
Geschlecht				
Männer	104	41 (39,4%)	110	35 (31,8%)
Frauen	74	34 (45,9%)	61	14 (23,0%)
ECOG-Leistungsstatus ^d				
0	98	33 (33,7%)	95	18 (18,9%)
1	78	41 (52,6%)	76	31 (40,8%)
Geographische Region				
Deutschland	29	13 (44,8%)	25	11 (44,0%)
Rest der Welt	149	62 (41,6%)	146	38 (26,0%)
Art der vom Prüfarzt vor Randomisierung zugeteilten Chemotherapie				
Chemotherapie mit dem aktiven Metaboliten MTIC	95	38 (40,0%)	89	22 (24,7%)
Paclitaxel-basierte Chemotherapien	83	37 (44,6%)	82	27 (32,9%)

a: Therapie nach Entscheidung des Prüfarztes unter Berücksichtigung der vorangegangenen Chemotherapie vor Randomisierung: Chemotherapie mit dem aktiven Metaboliten MTIC (Dacarbazin, Temozolomid), Paclitaxel-basierte Chemotherapie (Paclitaxel, Carboplatin + Paclitaxel) oder Chemotherapie mit Carboplatin alleine

b: Interimsanalyse II (Datenschnitt 12.05.2014)

c: APaT Population: Mindestens eine Dosis der Studienmedikation. Nachbeobachtungszeit für unerwünschte Ereignisse (+30 Tage); für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (+90 Tage)

d: ECOG-Leistungsstatus: (0)- Normale uneingeschränkte Aktivität wie vor der Erkrankung; (1)- Einschränkung bei körperlicher Anstrengung, aber gehfähig; leichte körperliche Arbeit möglich

APaT: All Patients as Treated; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; KG: Körpergewicht; kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; mg: Milligramm; MTIC: Methyl-triazenoimidazol-carboxamid.

Aus den Interaktionstests zu den Subgruppenanalysen für schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) zu Monat drei lässt sich ein Hinweis auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch den ECOG-Leistungsstatus ableiten. In keiner der jeweiligen Subgruppen kann ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Pembrolizumab und der patientenindividuell bestimmten Chemotherapie beobachtet werden. Außerdem ergibt sich ein Beleg auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch das Geschlecht. In der Gruppe der Männer zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen, in der Gruppe der Frauen ist dagegen ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der patientenindividuell bestimmten Chemotherapie zu beobachten. Anzumerken ist, dass die Ereignisraten für diesen Behandlungsarm bei Frauen deutlich geringer sind als bei Männern bzw. der Gesamtpopulation und für den Pembrolizumab-Arm dieser Zusammenhang in die entgegengesetzte Richtung zu beobachten ist. Es ist unklar, ob es sich bei der großen Anzahl an durchgeführten Interaktionstests (n = 180), um eine tatsächliche Effektmodifikation oder um ein statistisches Artefakt handelt. Alle weiteren Subgruppenanalysen zeigen weder Hinweise noch Belege auf Effektmodifikationen (Tabelle 4-53). Die Interimsanalyse unterstützt die Analyse zu Monat drei (Tabelle 4-54).

Unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch geführt haben

Tabelle 4-55: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch geführt haben (Monat 3) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE002	Pembrolizumab 2 mg/kg KG		Patientenindividuelle Chemotherapie ^a		Pembrolizumab 2 mg/kg KG vs. Patientenindividuelle Chemotherapie ^a		
	N ^c	Patienten mit Ereignis n(%)	N ^c	Patienten mit Ereignis n(%)	Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio ^d [95%-KI]	p-Wert ^e	p-Wert für Interaktion (P)
Alter							
< 65 Jahre	100	6 (6,0%)	91	11 (12,1%)	0,50 [0,19;1,29]	0,153	0,103 (62,50%)
≥ 65 Jahre	78	8 (10,3%)	80	5 (6,3%)	1,64 [0,56;4,80]	0,529	
Geschlecht							
Männer	104	7 (6,7%)	110	10 (9,1%)	0,74 [0,29;1,87]	0,555	0,713 (0,00%)
Frauen	74	7 (9,5%)	61	6 (9,8%)	0,96 [0,34;2,71]	0,983	
ECOG-Leistungsstatus ^f							
0	98	5 (5,1%)	95	6 (6,3%)	0,81 [0,26;2,56]	0,774	0,910 (0,00%)
1	78	9 (11,5%)	76	10 (13,2%)	0,88 [0,38;2,04]	0,807	
Geographische Region							
Deutschland	29	6 (20,7%)	25	6 (24,0%)	0,86 [0,32;2,34]	0,812	0,890 (0,00%)
Rest der Welt	149	8 (5,4%)	146	10 (6,8%)	0,78 [0,32;1,93]	0,683	
Art der vom Prüfarzt vor Randomisierung zugeteilten Chemotherapie							
Chemotherapie mit dem aktiven Metaboliten MTIC	95	8 (8,4%)	89	7 (7,9%)	1,07 [0,40;2,83]	0,917	0,492 (0,00%)
Paclitaxel-basierte Chemotherapien	83	6 (7,2%)	82	9 (11,0%)	0,66 [0,25;1,77]	0,530	

a: Therapie nach Entscheidung des Prüfarztes unter Berücksichtigung der vorangegangenen Chemotherapie vor Randomisierung; Chemotherapie mit dem aktiven Metaboliten MTIC (Dacarbazin, Temozolomid), Paclitaxel-basierte Chemotherapie (Paclitaxel, Carboplatin + Paclitaxel) oder Chemotherapie mit Carboplatin alleine
b: Auswertung zum Zeitpunkt Monat drei: Therapiewechsel der Patienten aus Chemotherapie-Arm in den Pembrolizumab-Arm
c: APaT Population: Mindestens eine Dosis der Studienmedikation. Nachbeobachtungszeit für unerwünschte Ereignisse (+30 Tage); für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (+90 Tage)
d: Angabe der Peto-Odds Ratio statt des Relativen Risikos bei Ereigniszahlen ≤ 1 % in mindestens einer Zelle
e: Unbedingter exakter Test (CSZ-Methode)
f: ECOG-Leistungsstatus: (0)- Normale uneingeschränkte Aktivität wie vor der Erkrankung; (1)- Einschränkung bei körperlicher Anstrengung, aber gehfähig; leichte körperliche Arbeit möglich
APaT: All Patients as Treated; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; KG: Körpergewicht; kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; mg: Milligramm; MTIC: Monomethyl-triazenoimidazol-carboxamid.

Tabelle 4-56: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch geführt haben (Interimsanalyse II) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE002	Pembrolizumab 2 mg/kg KG		Patientenindividuelle Chemotherapie ^a	
Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen ^b	Patienten mit Ereignis		Patienten mit Ereignis	
	N ^c	n(%)	N ^c	n(%)
Alter				
< 65 Jahre	100	6 (6,0%)	91	12 (13,2%)
≥ 65 Jahre	78	12 (15,4%)	80	8 (10,0%)
Geschlecht				
Männer	104	11 (10,6%)	110	10 (9,1%)
Frauen	74	7 (9,5%)	61	10 (16,4%)
ECOG-Leistungsstatus ^d				
0	98	7 (7,1%)	95	8 (8,4%)
1	78	10 (12,8%)	76	12 (15,8%)
Geographische Region				
Deutschland	29	7 (24,1%)	25	6 (24,0%)
Rest der Welt	149	11 (7,4%)	146	14 (9,6%)
Art der vom Prüfarzt vor Randomisierung zugeteilten Chemotherapie				
Chemotherapie mit dem aktiven Metaboliten MTIC	95	10 (10,5%)	89	10 (11,2%)
Paclitaxel-basierte Chemotherapien	83	8 (9,6%)	82	10 (12,2%)
a: Therapie nach Entscheidung des Prüfarztes unter Berücksichtigung der vorangegangenen Chemotherapie vor Randomisierung: Chemotherapie mit dem aktiven Metaboliten MTIC (Dacarbazin, Temozolomid), Paclitaxel-basierte Chemotherapie (Paclitaxel, Carboplatin + Paclitaxel) oder Chemotherapie mit Carboplatin alleine b: Interimsanalyse II (Datenschnitt 12.05.2014) c: APaT Population: Mindestens eine Dosis der Studienmedikation. Nachbeobachtungszeit für unerwünschte Ereignisse (+30 Tage); für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (+90 Tage) d: ECOG-Leistungsstatus: (0)- Normale uneingeschränkte Aktivität wie vor der Erkrankung; (1)- Einschränkung bei körperlicher Anstrengung, aber gehfähig; leichte körperliche Arbeit möglich APaT: All Patients as Treated; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; KG: Körpergewicht; kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; mg: Milligramm; MTIC: Methyl-triazenoimidazol-carboxamid.				

Aus den Interaktionstests zu den Subgruppenanalysen zu Monat drei für Unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch geführt haben, lassen sich Hinweise auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch das Alter ableiten. In keiner der jeweiligen Subgruppen kann ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Pembrolizumab und der patientenindividuell bestimmten Chemotherapie beobachtet werden. Alle weiteren Subgruppenanalysen zeigen weder Hinweise noch Belege auf Effektmodifikationen (Tabelle 4-55). Die Interimsanalyse unterstützt die Analyse zu Monat drei (Tabelle 4-56).

4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in Abschnitt 4.3.1.3 präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

Fassen Sie die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien zusammen.

Der Nachweis des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens basiert auf den Ergebnissen zweier Studienarme der multizentrischen, randomisierten, aktivkontrollierten Phase-II-Zulassungsstudie KEYNOTE 002 (Pembrolizumab 2 mg/kg KG [N = 180] vs. patientenindividuell bestimmter Chemotherapie [N = 179]). Ziel der qualitativ und methodisch hochwertig durchgeführten, zulassungsrelevanten und ergebnissicheren Studie war es, das Gesamtüberleben, das Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung, die Krankheitssymptomatik, die gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie die Verträglichkeit von Pembrolizumab gegenüber einer patientenindividuell bestimmten Chemotherapie bei Patienten mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasierendem) Melanom, die mit einem BRAF-/MEK-Inhibitor und/oder einer Chemotherapie vorbehandelt sind und deren Krebserkrankung fortschreitet, zu untersuchen.

Die Eignung einer Chemotherapie für einen Patienten wurde vom Studienarzt in Abhängigkeit von der vor Randomisierung erhaltenen Chemotherapie individuell bestimmt: Bei Therapieversagen unter einer Chemotherapie mit dem aktiven Metaboliten MTIC (Dacarbazin, Temozolomid), war eine Paclitaxel-basierte Chemotherapie (Paclitaxel, Carboplatin + Paclitaxel) oder eine Chemotherapie mit Carboplatin alleine vorgesehen; bei Therapieversagen unter einer Paclitaxel-basierten Chemotherapie oder einer Chemotherapie mit Carboplatin alleine war eine Chemotherapie mit dem aktiven Metaboliten MTIC vorgesehen. Auf Empfehlung der FDA wurde Carboplatin als Monotherapie im Rahmen der Änderung 01 des Studienprotokolls am 22.04.2013 entfernt.

Alle Patienten waren mit Ipilimumab vorbehandelt und hatten nach mindestens zwei Dosen eine dokumentierte Krankheitsprogression innerhalb von 24 Wochen. Die Patienten mit BRAF-mutiertem Melanom waren mit Vemurafenib, Dabrafenib oder einen zugelassenen BRAF und/oder MEK-Inhibitor vorbehandelt. Generell wurden die Patienten bis zum Fortschreiten der Krebserkrankung oder bis zum Eintreten unzumutbarer therapiebedingter Toxizität behandelt. Ab Monat drei war im Studienprotokoll für Patienten mit patientenindividuell bestimmter Chemotherapie ein Therapiewechsel bei Krankheitsprogression in den Pembrolizumab 2 mg/kg KG- oder 10 mg/kg KG-Arm vorgesehen. Bis zum Zeitpunkt der Interimsanalyse II (Datenschnitt 12. Mai 2014) wechselten 86 Patienten (48 %) aus dem Chemotherapie-Arm in die Pembrolizumab-Arme.

Statistische Analyseansätze, die den erlaubten Therapiewechsel berücksichtigen, bilden daher die beste Beurteilungsgrundlage für die vorliegende Datensituation und der Fragestellung

hinsichtlich medizinischen Nutzen / Zusatznutzen von Pembrolizumab 2 mg/kg KG vs. patientenindividuell bestimmter Chemotherapie. Diese Ergebnisse werden daher für eine Ableitung des Zusatznutzens verwendet.

Da die Nutzenbewertung auf einer Studie mit hoher qualitativer Ergebnissicherheit basiert, kann ein Hinweis auf einen Zusatznutzen, insbesondere bei Vorliegen konsistenter Ergebnisse, abgeleitet werden.

Tabelle 4-57: Übersicht der Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten: Pembrolizumab 2 mg/kg vs. patientenindividuell bestimmter Chemotherapie – KEYNOTE 002 Studie

Endpunkt	Pembrolizumab 2 mg/kg KG		Patientenindividuelle Chemotherapie ^a		Pembrolizumab 2 mg/kg KG vs. patientenindividuelle Chemotherapie ^a	
Gesamtüberleben	N ^b	Mediane Zeit in Monaten [95%-KI]	N ^b	Mediane Zeit in Monaten [95%-KI]	Hazard Ratio ^c [95%-KI]	p-Wert ^c
Gesamtüberleben (adjustiert nach Therapiewechsel)	180	11,40 [10,20; n.a.]	179	8,70 [5,40; 9,70]	0,63 [0,45; 0,89]	0,008
Krankheitssymptomatik						
EORTC QLQ-C30 Woche 12 Skala: 0-100 [wenig bis stark]	N ^d	Mittlere Änderung vs. Studienbeginn (SD) ^e	N ^d	Mittlere Änderung vs. Studienbeginn (SD) ^e	Mittelwertdifferenz ^e [95%-KI]	p-Wert ^e
Dyspnoe	176	14,41 (2,65)	167	17,55 (2,72)	-3,14 [-10,29; 4,02]	0,390
Erschöpfung	176	11,10 (2,10)	167	14,09 (2,13)	-3,00 [-8,74; 2,75]	0,307
Schlaflosigkeit	176	12,48 (2,86)	167	14,16 (2,95)	-1,68 [-9,38; 6,03]	0,669
Schmerzen	176	10,35 (2,37)	167	12,17 (2,41)	-1,82 [-8,36; 4,71]	0,584
Appetitverlust	176	9,21 (2,71)	167	13,84 (2,78)	-4,63 [-12,08; 2,82]	0,223
Diarrhö	176	15,80 (2,85)	167	16,96 (2,89)	-1,16 [-8,93; 6,61]	0,769
Übelkeit und Erbrechen	176	16,27 (2,54)	167	18,56 (2,69)	-2,30 [-9,52; 4,93]	0,533
Verstopfung	176	16,15 (2,72)	167	17,94 (2,84)	-1,80 [-9,30; 5,71]	0,639
Finanzielle Schwierigkeiten	176	12,95 (2,78)	167	15,18 (2,86)	-2,23 [-9,86; 5,40]	0,567
Zeit bis zur Verschlechterung um mind. 10 Punkte in der EORTC QLQ-C30 Subskala	N ^d	Mediane Zeit in Tagen [95%-KI]	N ^d	Mediane Zeit in Tagen [95%-KI]	Hazard Ratio ^c [95%-KI]	p-Wert ^c
Dyspnoe	176	86,00 [85,00; n.a.]	167	85,00 [85,00; 98,00]	0,87 [0,64; 1,12]	0,400
Erschöpfung	176	43,00 [23,00; 85,00]	167	30,00 [29,00; 43,00]	0,74 [0,57; 0,97]	0,026
Schlaflosigkeit	176	86,00 [85,00; 106,00]	167	85,00 [44,00; 86,00]	0,83 [0,61; 1,13]	0,230
Schmerzen	176	85,00 [81,00; n.a.]	167	62,00 [44,00; 85,00]	0,84 [0,63; 1,13]	0,256
Appetitverlust	176	n.a. [85,00; n.a.]	167	85,00 [63,00; 88,00]	0,78 [0,57; 1,07]	0,124
Diarrhö	176	92,00 [89,00; n.a.]	167	89,00 [85,0; n.a.]	0,72 [0,51; 1,02]	0,062
Übelkeit und Erbrechen	176	87,00 [85,00; n.a.]	167	85,00 [43,00; 86,00]	0,78 [0,58; 1,07]	0,122
Verstopfung	176	n.a. [85,00; n.a.]	167	85,00 [85,00; 100,00]	0,78 [0,57; 1,07]	0,126
Finanzielle Schwierigkeiten	176	n.a. [85,00; n.a.]	167	111,00 [85,00; n.a.]	0,96 [0,68; 1,35]	0,818

a: Chemotherapie mit dem aktiven Metaboliten MTIC (Dacarbazin, Temozolomid), Paclitaxel-basierte Chemotherapie (Paclitaxel, Carboplatin + Paclitaxel) oder Chemotherapie mit Carboplatin alleine. Carboplatin als Monotherapie wurde im Rahmen der Änderung 01 des Studienprotokolls am 22.04.2013 entfernt.

b: Population: Intention-to-treat

c: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Stratifizierungsfaktoren; Wald-Statistik

d: Population: Patienten mit mindestens einem post-Baseline Wert

e: Pattern-Mixture-Modell unter der "missing not at random" (MNAR) Annahme: cLDA mit Stratifizierungsfaktoren

f: Population: All-Patients-as-Treated

g: Angabe der Peto-Odds Ratio statt des Relativen Risikos bei Ereigniszahlen $\leq 1\%$ in mindestens einer Zelle; Unbedingter exakter Test (CSZ-Methode)

h: Die Klassifizierung eines immunvermittelten unerwünschten Ereignisses beruht auf einer Einschätzung des Prüfartes und wurde nur für Patienten im Pembrolizumab-Arm erhoben; daher entfällt eine Darstellung der Effektschätzer

i: Häufige unerwünschte Ereignisse nach Systemorganklassen gemäß den Fachinformationen der Studienmedikamente

cLDA: constrained longitudinal data analysis; 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; KG: Körpergewicht; kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; mg: Milligramm; MTIC: Monomethyl-triazenoimidazol-carboxamid; n.a.: nicht anwendbar; SD: Standardabweichung.

(Fortsetzung)

Tabelle 4-57: Übersicht der Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten: Pembrolizumab 2 mg/kg vs. patientenindividuell bestimmter Chemotherapie – KEYNOTE 002 Studie (Fortsetzung)

Endpunkt	Pembrolizumab 2 mg/kg KG	Patientenindividuelle Chemotherapie ^a	Pembrolizumab 2 mg/kg KG vs. patientenindividuelle Chemotherapie ^a			
Gesundheitsbezogene Lebensqualität						
EORTC QLQ-C30 Woche 12 Skala: 0-100 [je höher, desto besser]	N^d	Mittlere Änderung vs. Studienbeginn (SD)^e	N^d	Mittlere Änderung vs. Studienbeginn (SD)^e	Mittelwertdifferenz^e [95%-KI]	p-Wert^e
Allgemeiner Gesundheitszustand/Lebensqualität	176	-11,25 (2,08)	167	-15,18 (2,18)	3,94 [-1,87; 9,74]	0,183
Emotionale Funktion	176	-12,72 (2,39)	167	-13,23 (2,47)	0,51 [-6,16; 7,19]	0,880
Kognitive Funktion	176	-16,31 (2,51)	167	-16,59 (2,59)	0,28 [-6,73; 7,28]	0,938
Körperliche Funktion	176	-13,72 (2,14)	167	-14,09 (2,24)	0,37 [-5,68; 6,42]	0,905
Rollenfunktion	176	-12,28 (2,36)	167	-15,27 (2,43)	2,99 [-3,49; 9,47]	0,366
Soziale Funktion	176	-13,10 (2,35)	167	-13,83 (2,45)	0,73 [-5,73; 7,20]	0,824
EuroQol-5D Woche 12	N^d	Mittlere Änderung vs. Studienbeginn (SD)^e	N^d	Mittlere Änderung vs. Studienbeginn (SD)^e	Mittelwertdifferenz^e [95%-KI]	p-Wert^e
Visuelle Analogskala (VAS)	166	-6,60 (2,17)	154	-11,43 (2,45)	4,84 [-1,39; 11,06]	0,128
Zeit bis zur Verschlechterung um mind. 10 Punkte in der EORTC QLQ-C30 Subskala	N^d	Mediane Zeit in Tagen [95%-KI]	N^d	Mediane Zeit in Tagen [95%-KI]	Hazard Ratio^e [95%-KI]	p-Wert^e
Allgemeiner Gesundheitszustand/Lebensqualität	176	85,00 [43,00; 85,00]	167	85,00 [43,00; 85,00]	0,97 [0,73; 1,29]	0,836
Emotionale Funktion	176	91,00 [85,00; 106,00]	167	86,00 [85,00; n.a.]	0,90 [0,65; 1,24]	0,504
Kognitive Funktion	176	85,00 [83,00; n.a.]	167	85,00 [47,00; 85,00]	0,90 [0,67; 1,21]	0,490
Körperliche Funktion	176	85,00 [50,00; 106,00]	167	78,00 [43,00; 85,00]	0,91 [0,68; 1,22]	0,518
Rollenfunktion	176	85,00 [44,00; 99,00]	167	55,00 [43,00; 85,00]	0,80 [0,60; 1,07]	0,130
Soziale Funktion	176	87,00 [85,00; 106,00]	167	77,00 [43,00; 85,00]	0,69 [0,51; 0,93]	0,016

a: Chemotherapie mit dem aktiven Metaboliten MTIC (Dacarbazin, Temozolomid), Paclitaxel-basierte Chemotherapie (Paclitaxel, Carboplatin + Paclitaxel) oder Chemotherapie mit Carboplatin alleine. Carboplatin als Monotherapie wurde im Rahmen der Änderung 01 des Studienprotokolls am 22.04.2013 entfernt.
b: Population: Intention-to-treat
c: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Stratifizierungsfaktoren; Wald-Statistik
d: Population: Patienten mit mindestens einem post-Baseline Wert
e: Pattern-Mixture-Modell unter der "missing not at random" (MNAR) Annahme: cLDA mit Stratifizierungsfaktoren
f: Population: All-Patients-as-Treated
g: Angabe der Peto-Odds Ratio statt des Relativen Risikos bei Ereigniszahlen ≤ 1 % in mindestens einer Zelle; Unbedingter exakter Test (CSZ-Methode)
h: Die Klassifizierung eines immunvermittelten unerwünschten Ereignisses beruht auf einer Einschätzung des Prüfarztes und wurde nur für Patienten im Pembrolizumab-Arm erhoben; daher entfällt eine Darstellung der Effektschätzer
i: Häufige unerwünschte Ereignisse nach Systemorganklassen gemäß den Fachinformationen der Studienmedikamente
cLDA: constrained longitudinal data analysis; 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; KG: Körpergewicht; kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; mg: Milligramm; MTIC: Monomethyl-triazenoimidazol-carboxamid; n.a.: nicht anwendbar; SD: Standardabweichung.

(Fortsetzung)

Tabelle 4-57: Übersicht der Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten: Pembrolizumab 2 mg/kg vs. patientenindividuell bestimmter Chemotherapie – KEYNOTE 002 Studie (Fortsetzung)

Endpunkt	Pembrolizumab 2 mg/kg KG		Patientenindividuelle Chemotherapie ^a		Pembrolizumab 2 mg/kg KG vs. patientenindividuelle Chemotherapie ^a	
	N ^f	Patienten mit Ereignis n (%)	N ^f	Patienten mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko / Peto-Odds Ratio [95%-KI] ^g	p-Wert ^g
Unerwünschte Ereignisse gesamt	178	169 (94,9)	171	165 (96,5)	0,98 [0,94; 1,03]	0,533
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	178	58 (32,6)	171	47 (27,5)	1,19 [0,86; 1,64]	0,327
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)	178	51 (28,7)	171	41 (24,0)	1,19 [0,84; 1,70]	0,367
Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen	178	14 (7,9)	171	16 (9,4)	0,84 [0,42; 1,67]	0,683
Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse gesamt ^h	178	37 (20,8)	171	n.a. ^h	n.a. ^h	
Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) ^h	178	7 (3,9)	171	n.a. ^h	n.a. ^h	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems ⁱ	178	27 (15,2)	171	64 (37,4)	0,41 [0,27; 0,60]	<0,001
Herzerkrankungen ⁱ	178	9 (5,1)	171	10 (5,8)	0,86 [0,36; 2,08]	0,809
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths ⁱ	178	5 (2,8)	171	7 (4,1)	0,69 [0,22; 2,12]	0,533
Endokrine Erkrankungen ⁱ	178	12 (6,7)	171	2 (1,2)	5,76 [1,31; 25,38]	0,008
Augenerkrankungen ⁱ	178	15 (8,4)	171	13 (7,6)	1,11 [0,54; 2,26]	0,821
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts ⁱ	178	84 (47,2)	171	111 (64,9)	0,73 [0,60; 0,88]	0,001
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort ⁱ	178	101 (56,7)	171	100 (58,5)	0,97 [0,81; 1,16]	0,775
Erkrankungen des Immunsystems ⁱ	178	3 (1,7)	171	6 (3,5)	0,48 [0,12; 1,89]	0,310
Infektionen und parasitäre Erkrankungen ⁱ	178	50 (28,1)	171	44 (25,7)	1,09 [0,77; 1,54]	0,683
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen ⁱ	178	13 (7,3)	171	11 (6,4)	1,14 [0,52; 2,46]	0,809
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen ⁱ	178	51 (28,7)	171	57 (33,3)	0,86 [0,63; 1,18]	0,530
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen ⁱ	178	66 (37,1)	171	59 (34,5)	1,07 [0,81; 1,42]	0,683
Erkrankungen des Nervensystems ⁱ	178	45 (25,3)	171	72 (42,1)	0,60 [0,44; 0,82]	0,001
Psychiatrische Erkrankungen ⁱ	178	19 (10,7)	171	32 (18,7)	0,57 [0,34; 0,97]	0,034
Erkrankungen der Nieren und Harnwege ⁱ	178	11 (6,2)	171	13 (7,6)	0,81 [0,37; 1,76]	0,683
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	178	47 (26,4)	171	53 (31,0)	0,85 [0,61; 1,19]	0,530
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes ⁱ	178	68 (38,2)	171	58 (33,9)	1,13 [0,85; 1,49]	0,531
Gefäßkrankungen ⁱ	178	12 (6,7)	171	15 (8,8)	0,77 [0,37; 1,59]	0,533

a: Chemotherapie mit dem aktiven Metaboliten MTIC (Dacarbazin, Temozolomid), Paclitaxel-basierte Chemotherapie (Paclitaxel, Carboplatin + Paclitaxel) oder Chemotherapie mit Carboplatin alleine. Carboplatin als Monotherapie wurde im Rahmen der Änderung 01 des Studienprotokolls am 22.04.2013 entfernt.

b: Population: Intention-to-treat

c: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Stratifizierungsfaktoren; Wald-Statistik

d: Population: Patienten mit mindestens einem post-Baseline Wert

e: Pattern-Mixture-Modell unter der "missing not at random" (MNAR) Annahme: cLDA mit Stratifizierungsfaktoren

f: Population: All-Patients-as-Treated

g: Angabe der Peto-Odds Ratio statt des Relativen Risikos bei Ereigniszahlen ≤ 1 % in mindestens einer Zelle; Unbedingter exakter Test (CSZ-Methode)

h: Die Klassifizierung eines immunvermittelten unerwünschten Ereignisses beruht auf einer Einschätzung des Prüfarztes und wurde nur für Patienten im Pembrolizumab-Arm erhoben; daher entfällt eine Darstellung der Effektschätzer

i: Häufige unerwünschte Ereignisse nach Systemorganklassen gemäß den Fachinformationen der Studienmedikamente

cLDA: constrained longitudinal data analysis; 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; KG: Körpergewicht; kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; mg: Milligramm; MTIC: Methyl-3-(2-dimethylaminoethyl)-carbamoyl-5-imidazolylcarboxamid; n.a.: nicht anwendbar; SD: Standardabweichung.

Gesamtüberleben

Für Patienten mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasierendem) Melanom, die mit Ipilimumab vorbehandelt sind und deren Krebserkrankung fortschreitet, ist der Endpunkt Gesamtüberleben nach Adjustierung hinsichtlich des Einflusses eines Therapiewechsels unter Pembrolizumab statistisch signifikant (HR = 0,63; 95 %-KI: [0,45; 0,89]; $p = 0,008$). Patienten unter Pembrolizumab leben im Median 2,7 Monate länger (11,4 Monate vs. 8,7 Monate).

Ergänzend wird in der vorliegenden Nutzenbewertung der Surrogatendpunkt Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung dargestellt, da bei einem Studiendesign mit erlaubtem Therapiewechsel vom Kontrollarm in den Interventionsarm wegen des Fortschreitens der Krebserkrankung die Ergebnisse dieses Endpunkts im Gegensatz zum Endpunkt Gesamtüberleben unverzerrt sind. Das Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung war in der KEYNOTE 002 Studie als primärer Endpunkt definiert und ist von der Europäischen Zulassungsbehörde (EMA) als Surrogat für das Gesamtüberleben anerkannt.

Um zu beurteilen, ob der Behandlungseffekt auf diesen Surrogatendpunkt mit einem Effekt auf den patientenrelevanten Endpunkt Gesamtüberleben in Zusammenhang steht, wurde in der vorliegenden Nutzenbewertung eine STE-Analyse durchgeführt (siehe Abschnitt 4.5.4). Das Konzept des Surrogate-Threshold-Effect (STE) definiert den minimalen Behandlungseffekt des Surrogatendpunktes, der gegeben sein muss, um einen Nicht-Null-Effekt auf den betreffenden patientenrelevanten Endpunkt vorherzusagen (8). Ein Nicht-Null-Effekt bedeutet, dass es einen Unterschied zwischen den Studienarmen gibt. Die STE-Analyse basiert auf den Ergebnissen von sieben RCTs, die den Therapieeffekt einer systemischen Monotherapie zur Behandlung des nicht resezierbarem oder metastasierendem Melanoms vs. Chemotherapeutika mit dem aktiven Metaboliten MTIC als Monotherapie oder einer Paclitaxel-basierten Chemotherapie untersuchten.

Die Behandlung mit Pembrolizumab zum Zeitpunkt der geplanten Interimsanalyse führt im Vergleich zur patientenindividuell bestimmten Chemotherapie zu einer statistisch signifikanten Verlängerung des vom unabhängigen Prüfkomitee beurteilten Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung (HR = 0,57; 95 %-KI: [0,45; 0,73]; $p < 0,001$). Die Analyse mittels STE-Ansatz zeigt deutlich, dass der in der Zulassungsstudie KEYNOTE 002 beobachtete Effekt hinsichtlich des Surrogats Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung mit einem Effekt im patientenrelevanten Endpunkt Gesamtüberleben zugunsten von Pembrolizumab 2 mg/kg KG einhergeht. Die obere 95 %-Konfidenzgrenze des Effektschätzers für das Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung liegt mit 0,73 deutlich unter dem STE von 0,81. Die Ergebnisse von sieben Sensitivitätsanalysen bestätigen die Robustheit des ermittelten STE; in allen Sensitivitätsanalysen lag das obere Konfidenzintervall unterhalb des ermittelten STE (Abbildung 10).

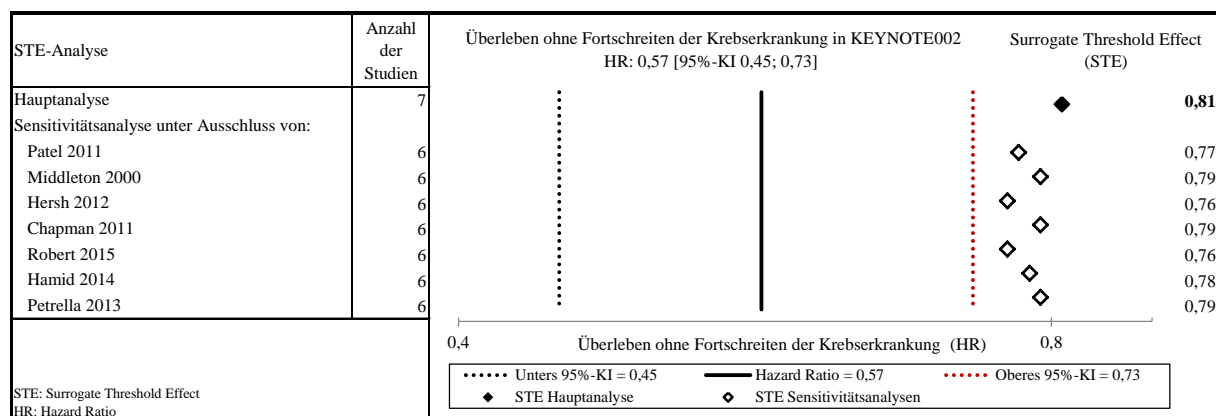


Abbildung 10: Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung - Gegenüberstellung des in der Zulassungsstudie KEYNOTE 002 beobachteten Effekts und des ermittelten Surrogate-Threshold-Effect (Haupt- und Sensitivitätsanalyse)

Krankheitssymptomatik

Für die EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Dyspnoe, Erschöpfung, Schlaflosigkeit, Schmerzen, Appetitverlust, Diarrhö, Übelkeit und Erbrechen sowie Verstopfung ist zu Woche 12 eine stärker ausgeprägte Symptomatik unter der patientenindividuell bestimmten Chemotherapie im Vergleich zu Pembrolizumab zu beobachten. Für alle EORTC QLQ-C30 Symptomskalen ist die Zeit bis zum Auftreten einer Verschlechterung um mindestens 10 Punkte unter der patientenindividuell bestimmten Chemotherapie numerisch kürzer. Für die Symptomskala Erschöpfung ist der Effektschätzer statistisch signifikant zugunsten von Pembrolizumab (HR = 0,74; 95 %-KI: [0,57; 0,97]; p = 0,026). Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen bestätigen diese Ergebnisse.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Für alle EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen sowie für den vom Patienten selbst über den EORTC QLQ-C30 eingeschätzten Allgemeinen Gesundheitszustand ist zu Woche 12 eine stärker ausgeprägte Verschlechterung der Lebensqualität unter der patientenindividuell bestimmten Chemotherapie im Vergleich zu Pembrolizumab zu beobachten. Für alle EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen sowie den über den EORTC QLQ-C30 eingeschätzten Allgemeinen Gesundheitszustand ist die Zeit bis zum Auftreten einer Verschlechterung um mindestens 10 Punkte unter der patientenindividuell bestimmten Chemotherapie numerisch kürzer. Für die Funktionsskala Soziale Funktion ist der Effektschätzer statistisch signifikant zugunsten von Pembrolizumab (HR = 0,69; 95 %-KI: [0,51; 0,93]; p = 0,016).

Unerwünschte Ereignisse

Die mediane Behandlungsdauer unter Pembrolizumab ist deutlich länger als unter patientenindividuell bestimmter Chemotherapie (112,5 Tage vs. 61 Tage). Daher werden Effektschätzer nur für die Analyse zu Monat drei präsentiert.

Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich unerwünschter Ereignisse, schwerwiegender unerwünschter Ereignisse, unerwünschter Ereignisse vom CTCAE-Grad 3-5 sowie unerwünschter Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten.

Es wurden seitens der Prüfarzte keine immunvermittelten unerwünschten Ereignisse gemeldet, die lebensbedrohlich waren oder zum Tod führten (CTCAE-Grad 4-5). Die Klassifizierung eines immunvermittelten UEs beruht auf der Einschätzung des Prüfarztes und wurde nur für Patienten im Pembrolizumab-Arm erhoben; daher entfällt eine Darstellung der Effektschätzer. Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse, die während der Studie auftraten, waren durch eine Unterbrechung der Therapie mit Pembrolizumab sowie Gabe von Kortikosteroiden und/oder unterstützenden Maßnahmen beherschar.

Hinsichtlich typischer Nebenwirkungen der zweckmäßigen Vergleichstherapie zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Pembrolizumab bei Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (47,2 % vs. 64,9 %; RR = 0,73; 95 %-KI: [0,60; 0,88]; p = 0,001), Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (15,2 % vs. 37,4 %; RR = 0,41; 95 %-KI: [0,27; 0,60]; p < 0,001), Erkrankungen des Nervensystems (25,3 % vs. 42,1 %; RR = 0,60; 95 %-KI: [0,44; 0,82]; p = 0,001) und Psychiatrischen Erkrankungen (10,7 % vs. 18,7 %; RR = 0,57; 95 %-KI: [0,34; 0,97]; p = 0,034). Bei Endokrinen Erkrankungen (6,7 % vs. 1,2 %; RR = 5,76; 95 %-KI: [1,31; 25,38]; p = 0,008) wurde ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der patientenindividuell bestimmten Chemotherapie beobachtet.

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 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
- 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 herangezogen wurden, und bewerten Sie deren Verzerrungspotenzial. 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 4-58: 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 3 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 4-59: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Intervention	<Vergleichs-therapie 1>	<Vergleichs-therapie 2>	<Vergleichs-therapie 3>
1	<Studie 1>	•		•	•
2	<Studie 2> <Studie 3>	• •		• •	
1	<Studie 4>		•	•	•
Nicht zutreffend					

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend

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

Tabelle 4-60: 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 0. 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 0.

Nicht zutreffend

Tabelle 4-61: 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>
Nicht zutreffend						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend

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

Tabelle 4-62: 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	

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 die übliche Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: 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 Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

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

4.3.2.2 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*
- *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 0. 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 0.

Tabelle 4-63: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

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

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

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 4-64: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend	

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in 0. 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 0.

Tabelle 4-65: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend

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

Nicht zutreffend

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

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Nicht zutreffend

4.3.2.3 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 Fragestellung – Weitere Untersuchungen

In der vorliegenden Nutzenbewertung wurde eine weitere Untersuchung mit dem Ziel vorgenommen, der in KEYNOTE 001 unter Pembrolizumab 2 mg/kg KG beobachteten Überlebenszeitkurve bei mit einem BRAF-/MEK-Inhibitor und/oder einer Chemotherapie vorbehandelten Patienten mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasierendem) Melanom, deren Krebserkrankung unter oder nach Ipilimumab fortschreitet, einen Referenzwert gegenüberzustellen. Dieser Ansatz erlaubt eine Einordnung der Effektgröße des beobachteten Gesamtüberlebens in diesem Studienarm der Phase 1b Zulassungstudie KEYNOTE 001.

In der KEYNOTE 001 Studie liegt im Gegensatz zur KEYNOTE 002 Studie keine Verzerrung des Effektschätzers durch einen erlaubten Therapiewechsel vom Kontrollarm in den Interventionsarm bei einer Krankheitsprogression vor.

4.3.2.3.2 Methodik – Weitere Untersuchungen

4.3.2.3.2.1 Kriterien für den Einschluss von Studien

Die Wahl der Selektionskriterien für die Intervention ergibt sich aus der Zulassung für Pembrolizumab (2). Eine Einschränkung der Kontrollgruppe entfällt, da für die Fragestellung nur Studienarme mit Pembrolizumab 2mg/kg KG relevant waren. Da der Berechnungsalgorithmus das Gesamtüberleben modelliert, erfolgt eine Einschränkung auf diesen Endpunkt. Des Weiteren wurden nur randomisierte kontrollierte Studien ohne Therapiewechsel für diese Fragestellung berücksichtigt.

Tabelle 4-66: Übersicht der Kriterien für den Studieneinschluss – Weitere Untersuchungen

Einschlusskriterien	
E1 Patientenpopulation	Patienten mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasierendem) Melanom: mit Ipilimumab vorbehandelt
E2 Intervention	Pembrolizumab 2mg/kg KG alle drei Wochen und als 30-minütige intravenöse Infusion (2).
E3 Patientenrelevante Endpunkte	Erhebung des patientenrelevanten Endpunktes: Gesamtüberleben.
E4 Studientyp	Randomisierte kontrollierte Studien ohne Therapiewechsel.
E5 Publikationstyp	Vollpublikation bzw. Studienbericht verfügbar.
BRAF: Rapidly Accelerated Fibrosarcoma – isoform B (Serine/threonine-Protein Kinase B-Raf); KG: Körpergewicht; kg: Kilogramm; MEK: mitogen-activated extracellular signal-regulated kinase; mg: Milligramm.	

4.3.2.3.2 Informationsbeschaffung

Die Informationsbeschaffung zum Nachweis, dass es außer der Zulassungstudie KEYNOTE 001 keine weiteren für die vorliegende Fragestellung geeigneten Studien verfügbar sind, erfolgt analog zur beschriebenen Methodik im Abschnitt 4.2.3.2.

4.3.2.3.3 Verwendete statistische Methodik

Die beobachtete Überlebenszeitkurve in KEYNOTE 001 wurde mit der Kaplan-Meier-Methode geschätzt (Datenschnitt: 18. April 2014). Die prognostizierte Überlebenszeitkurve für den Studienarm mit 2 mg/kg KG wurde mit dem von Korn *et al.* 2008 publizierten Berechnungsalgorithmus basierend auf einer Meta-Analyse patientenindividueller Daten aus 42 Phase-II-Studien geschätzt (38). Das Ziel der von Korn *et al.* 2008 (38) publizierten Meta-Analyse war die Identifizierung von Prädiktoren für die Endpunkte Gesamtüberleben und Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung zur Berechnung von Richtwerten („benchmarks“) für eine Entscheidung, ob die Weiterentwicklung eines Wirkstoffs basierend auf den Ergebnissen von zukünftigen Phase-II-Studien sinnvoll ist. Für diese Meta-Analyse wurden sämtliche klinische Melanom-Studien, die zwischen 1975 und 2005 von den Kooperationspartnern Southwest Oncology Group, Eastern Cooperative Oncology Group, Cancer and Leukemia Group B, North Central Cancer Treatment Group und der Clinical Trials Group of the National Cancer Institute of Canada durchgeführt wurden, berücksichtigt (N = 2100 Patienten).

Für alle 89 Patienten im relevanten Studienarm wird basierend auf den individuellen Patientendaten die prognostizierte Überlebenswahrscheinlichkeit geschätzt. Entsprechend dem Appendix C von Korn *et al.* 2008 (41) ist die individuelle prognostizierte Überlebenswahrscheinlichkeit eines Patienten i zum Zeitpunkt t gegeben durch: $S_i(t) = \{S_0(t)\}^{\exp(\text{SUM}_i)}$. SUM_i entspricht dem individuellen „Adjustierungsfaktor“ für einen

Patienten i und umfasst alle in der Meta-Analyse identifizierten statistisch signifikanten prognostischen Faktoren für das Gesamtüberleben bei metastasierendem Melanom ($p \leq 0,05$):
 $SUM_i = \beta_{ps} + \beta_{sex} \times SEX + \beta_{visc} \times VISC + \beta_{brain} \times BRAIN$.

- $\beta_{ps} = 0$ wenn ps (ECOG-Leistungsstatus zu Studienbeginn) = 0; $\beta_{ps} = 0,436$ wenn ps = 1; $\beta_{ps} = 0,948$ wenn ps = 2 oder 3
- $\beta_{sex} = 0,248$ wenn sex = 1 (Mann) und $\beta_{sex} = 0$ wenn sex = 0 (Frau)
- $\beta_{visc} = 0,421$ wenn visc = 1 (viszerale Erkrankung zu Studienbeginn) und $\beta_{visc} = 0$ wenn visc = 0 (keine viszerale Erkrankung zu Studienbeginn)
- $\beta_{brain} = 0,304$ wenn brain = 1 (Patienten mit Hirnmetastasen in Studie eingeschlossen) und $\beta_{brain} = 0$ wenn brain = 0 (Patienten mit Hirnmetastasen in Studie ausgeschlossen)

Die nach prognostischen Faktoren adjustierte Überlebenszeitkurve ergibt sich über die gemittelten prognostizierten Überlebenszeitwahrscheinlichkeiten zum Zeitpunkt t , die gegeben ist durch $\bar{S}(t) = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n S_i(t)$.

Die deskriptive Gegenüberstellung der beobachteten und prognostizierten Überlebenszeit bis zu Monat 12 erfolgt über die Kaplan-Meier-Methode (Überlebenszeitkurve; medianes Überleben). Das Hazard Ratio wird entsprechend der Empfehlung in Appendix C in Korn et al. 2008 (41) mit dem Ansatz nach Breslow (42) ermittelt. Für die Quantifizierung der statistischen Unsicherheit wird das dazugehörige 95 %-Konfidenzintervall mittels einer Likelihood-Funktion berechnet; der p-Wert basiert auf einem Likelihood Ratio Test der individuellen beobachteten und prognostizierten Überlebenswahrscheinlichkeiten.

4.3.2.3.3 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 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
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

4.3.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Tabelle 4-67: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – Weitere Untersuchungen

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studien- dauer	Therapiearme
KEYNOTE 001 ^a	ja	ja	laufend Interimsanalyse (Datenschnitt: 18.04.2014) Finaler Studienbericht Q3 2015 erwartet	ca. 64 Monate	Randomisierte kontrollierte Melanom- Kohorten B2 (mit Ipilimumab vorbehandelt): <u>Interventionsarm I:</u> Pembrolizumab 2 mg/kg KG i.v. alle drei Wochen <u>Interventionsarm II:</u> Pembrolizumab 10 mg/kg KG i.v. alle drei Wochen D (nicht mit Ipilimumab vorbehandelt): <u>Interventionsarm I:</u> Pembrolizumab 2 mg/kg KG i.v. alle drei Wochen <u>Interventionsarm II:</u> Pembrolizumab 10 mg/kg KG i.v. alle drei Wochen
KEYNOTE 002	ja	ja	laufend Interimsanalyse II (Datenschnitt: 12.05.2014) Finaler Studienbericht Q1 2017 erwartet	ca. 28 Monate	<u>Interventionsarm I:</u> Pembrolizumab 2 mg/kg KG i.v. alle drei Wochen <u>Interventionsarm II:</u> Pembrolizumab 10 mg/kg KG i.v. alle drei Wochen <u>Kontrollarm:</u> patientenindividuell bestimmte

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studien- dauer	Therapiearme
					Chemotherapie ^{b)} : <ul style="list-style-type: none"> - Dacarbazin 1000 mg/m² i.v. alle drei Wochen - Temozolomid 200 mg/m² p.o., Tag 1-5 innerhalb eines 28-tägigen Behandlungs- zyklus - Carboplatin plus Paclitaxel i.v. alle drei Wochen <ul style="list-style-type: none"> • Zyklus 1-4: AUC 6 für Carboplatin und 225 mg/m³ für Paclitaxel • Zyklus 5-10 AUC 5 für Carboplatin und 175 mg/m³ für Paclitaxel - Paclitaxel 175 mg/m² i.v. alle drei Wochen
KEYNOTE 006	ja	ja	laufend Finaler Studienbericht Q1 2017 erwartet	ca. 18 Monate	<u>Interventionsarm I:</u> Pembrolizumab 10 mg/kg KG i.v. alle zwei Wochen <u>Interventionsarm II:</u> Pembrolizumab 10 mg/kg KG i.v. alle drei Wochen <u>Kontrollarm:</u> Ipilimumab 3 mg/kg KG i.v. alle drei Wochen
KEYNOTE 022	ja	ja	laufend	Studien- beginn 05/2014; geschätz- te Dauer: ca. 38 Monate	Part 1+2 (offene Studie): Dosisescalation Part 3 (doppelblinde Studie):

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studien- dauer	Therapiearme
					<p><u>Interventionsarm:</u> Pembrolizumab 2 mg/kg KG i.v. + Dabrafenib 150 mg p.o. aufgeteilt in zwei Dosen pro Tag + Trametinib 2 mg p.o. einmal täglich</p> <p><u>Kontrollarm:</u> Placebo (Saline IV) + Dabrafenib 150 mg p.o. aufgeteilt in zwei Dosen pro Tag + Trametinib 2 mg p.o. einmal täglich</p>
KEYNOTE 029	ja	ja	laufend	Studien- beginn: 03/2014; geschätz- te Dauer: ca. 46 Monate	<p><u>Interventionsarm I:</u> Pembrolizumab 2 mg/kg KG i.v. alle drei Wochen + PegIFN-2b 1,2 oder 3 µg/kg s.c.; einmal pro Woche in jedem 6- Wochen-Zyklus</p> <p><u>Interventionsarm II:</u> Pembrolizumab 2 mg/kg KG i.v. alle drei Wochen + Ipilimumab 1 mg/kg KG i.v. alle drei Wochen</p> <p><u>Interventionsarm III:</u> Pembrolizumab 2 mg/kg KG i.v. alle drei Wochen</p>
KEYNOTE 054	ja	ja	laufend	Studien- beginn: 05/2015; geschätz- te Dauer ca. 36 Monate	<p><u>Interventionsarm:</u> Pembrolizumab 200 mg i.v. an Tag 1 eines jeden 21-Tages- Zyklus für bis zu einem Jahr</p> <p><u>Kontrollarm:</u> Placebo i.v. an Tag 1 eines jeden 21-Tages-</p>

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studien- dauer	Therapiearme
					Zyklus für bis zu einem Jahr
Weitere randomisierte, kontrollierte Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war					
MASTERKEY 265	nein	nein	laufend	Studien- beginn: 12/2014; geschätz- te Dauer: ca. 45 Monate	<p><u>Phase 1b</u> <u>Interventionsarm:</u> Vor Studienbeginn: Talimogene laherparepvec als Monotherapie für zwei Zyklen (Zyklus 1: Woche -5; Zyklus 2: Woche -2) als intraläsionale Injektionen</p> <p>Studienbeginn (Zyklus 3): Talimogene laherparevec in Woche 0, 3, 5, 7. Ab Woche 9 alle drei Wochen als intraläsionale Injektionen + Pembrolizumab 200 mg i.v. alle zwei Wochen</p> <p><u>Phase 3</u> <u>Interventionsarm I:</u> Talimogene laherparevec in Woche 0, 3, 5, 7. Ab Woche 9 alle drei Wochen als intraläsionale Injektionen + Pembrolizumab 200 mg i.v. alle drei Wochen</p> <p><u>Interventionsarm II:</u> Pembrolizumab 200 mg i.v. alle drei Wochen</p>

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studien- dauer	Therapiearme
NCT02318771	ja	nein	laufend	Studien- beginn: 12/2014; geschätz- te Dauer: 49 Monate	<p><u>Interventionsarm I:</u> Radiotherapie (1 Fraktion, 8 Gy, Tag 1) + Biopsie (3-10 Tage nach Radiotherapie) + Pembrolizumab 200 mg i.v. (0-7 Tage nach Biopsie, Tag 1 eines jeden 21-Tages- Zyklus)</p> <p><u>Interventionsarm II:</u> Radiotherapie (5 Fraktionen, 4 Gy, Tag 1-5) + Biopsie (3-10 Tage nach Radiotherapie) + Pembrolizumab 200 mg i.v. (0-7 Tage nach Biopsie, Tag 1 eines jeden 21-Tages- Zyklus)</p> <p><u>Interventionsarm III:</u> Pembrolizumab 200 mg i.v. (Tag 1) + Radiotherapie (1 Fraktion, 8 Gy) + Pembrolizumab 200 mg i.v.</p> <p><u>Interventionsarm IV:</u> Pembrolizumab 200 mg i.v. + Radiotherapie (5 Fraktionen, 4 Gy) + Pembrolizumab 200 mg i.v.</p>
<p>a: Die Beschreibung der Studienarme für die Keynote 001 Studie beschränkt sich auf die randomisierten kontrollierten Melanom-Kohorten (B2 und D).</p> <p>b: Chemotherapie mit dem aktiven Metaboliten MTIC (Dacarbazin, Temozolomid), Paclitaxel-basierte Chemotherapie (Paclitaxel, Carboplatin + Paclitaxel) oder Chemotherapie mit Carboplatin alleine. Auf Empfehlung der FDA wurde Carboplatin als Monotherapie im Rahmen der Änderung 01 des Studienprotokolls am 22.04.2013 entfernt; daher entfällt die Darstellung in der Tabelle. Im Studienprotokoll war eine Paclitaxel-basierte Chemotherapie als Therapiealternative für Patienten, die in der Vorgeschichte ein Therapieversagen unter einer Chemotherapie mit dem aktiven Metaboliten MTIC hatten, vorgesehen.</p> <p>AUC: Area under the curve; FDA: Food and Drug Administration; Gy: Gray; i.v.: intravenös; KG:</p>					

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studien- dauer	Therapiearme
Körpergewicht; kg: Kilogramm; mg: Milligramm; MTIC: Monomethyl-triazenoimidazol-carboxamid; PegIFN-2b: Pegylated Interferon Alfa-2b, p.o: per os (oral); s.c.: subkutan.					

Der Stand der Information in der Tabelle 4-67 ist der 01.06.2015.

Tabelle 4-68: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – Weitere Untersuchungen

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
KEYNOTE 001-Kohorte D	Nicht E1
KEYNOTE 002	Nicht E4
KEYNOTE 006	Nicht E1, E2
KEYNOTE 022	Nicht E1, E2
KEYNOTE 029	Nicht E1
KEYNOTE 054	Nicht E1, E2, E4
MASTERKEY 265	Nicht E1, E2
NCT02318771	Nicht E1, E2, E3
E1: Patientenpopulation; E2: Intervention; E3: Patientenrelevante Endpunkte; E4: Studientyp	

4.3.2.3.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Die in Abschnitt 4.2.3.2 beschriebene bibliografische Literaturrecherche wurde am 18.05.2015 in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und Cochrane Library auf der DIMDI-Plattform beziehungsweise in der „Wiley Online Library“ durchgeführt.

Die Suche ergab 154 potentielle Treffer. Nach automatisiertem und händischem Ausschluss der Duplikate (n = 25) wurden die verbleibenden 129 Publikationen gemäß den Einschlusskriterien in 4.3.2.3.2 von zwei Personen unabhängig voneinander hinsichtlich ihrer Relevanz selektiert. Von diesen wurden 126 als nicht themenrelevant klassifiziert. Von den verbleibenden drei Publikationen erfüllten zwei Publikationen nicht die Einschlusskriterien. Die ausgeschlossenen Publikationen sind im Anhang 4-C im Unterabschnitt 4-C4 unter Angabe der jeweiligen Ausschlussgründe aufgeführt. Es bleibt somit eine Publikation, die sich auf eine relevante Studie bezieht.

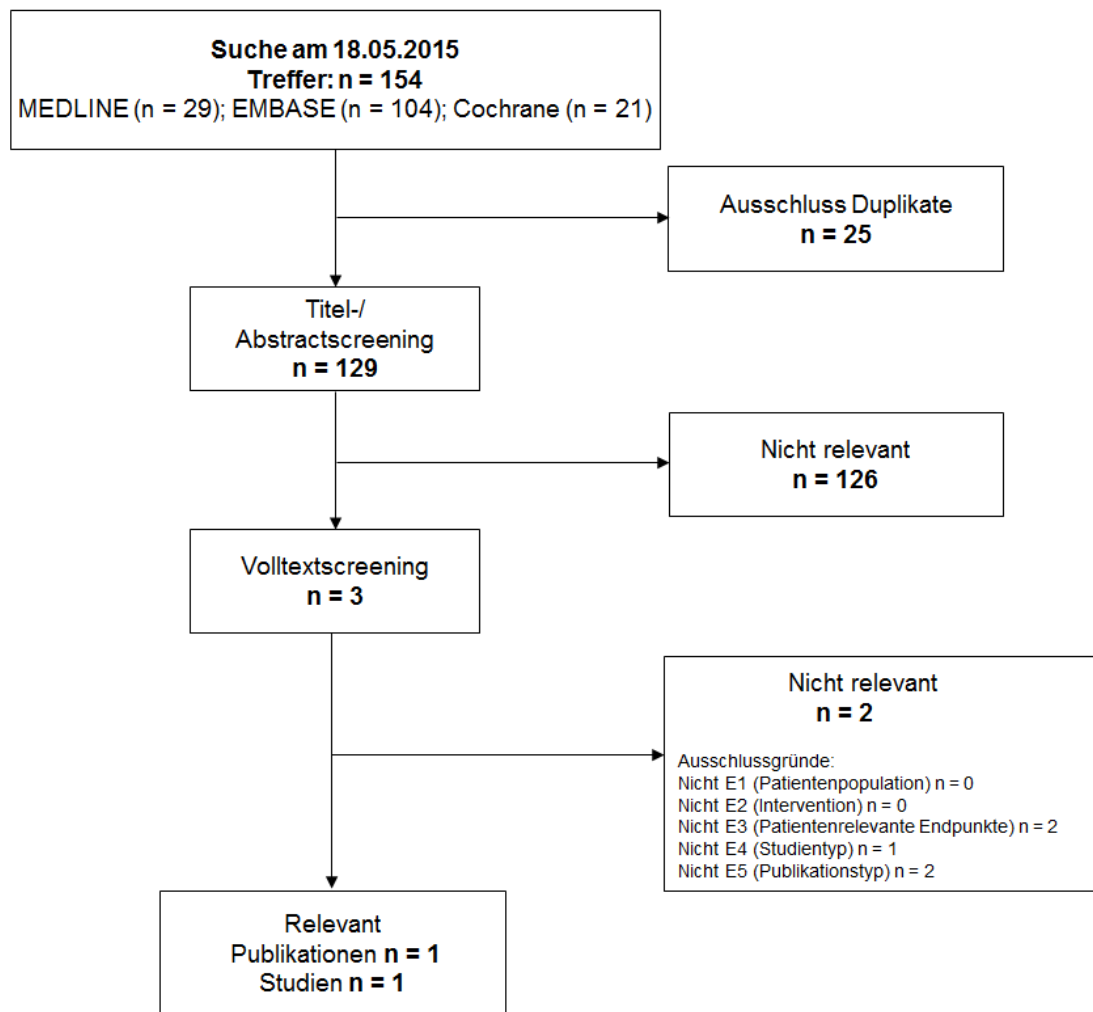


Abbildung 11: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien ohne Therapiewechsel mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.2.3.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

Die Suche erfolgte am 19.05.2015 in den in Abschnitt 4.2.3.3 genannten öffentlich zugänglichen Studienregistern. Die identifizierten Studien wurden von zwei Reviewern unabhängig voneinander auf ihre Relevanz bewertet. Es lag eine relevante Studie zu Pembrolizumab vor. Die ausgeschlossenen Studien sind im Anhang 4-D im Unterabschnitt unter Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes aufgeführt.

Tabelle 4-69: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – Weitere Untersuchungen

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja / nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja / nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)
KEYNOTE 001	ClinicalTrials.gov (43)	ja	ja	laufend Interimsanalyse (Datenschnitt: 18.04.2014) Finaler Studienbericht Q3 2015 erwartet
a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.				

Der Stand der Information in der Tabelle 4-69 ist der 19.05.2015.

4.3.2.3.3.4 Resultierender Studienpool

Tabelle 4-70: Studienpool – Weitere Untersuchungen

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
Placebokontrolliert						
-	-	-	-	-	-	-
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
KEYNOTE 001	ja	ja	nein	ja (44)	ja (43)	ja (45)
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 4.7 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.6 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.						
b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.						
c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.						

4.3.2.3.4 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

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

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

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

4.3.2.3.4.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. 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 4-71: Charakterisierung der eingeschlossene Studien – Weitere Untersuchungen

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
KEYNOTE 001: Kohorte B2 ^a	- RCT - Phase Ib - multizentrisch - parallel - offen	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasierendem) Melanom, die mit einem BRAF-/MEK-Inhibitor und/oder einer Chemotherapie vorbehandelt sind und deren Krebskrankung unter oder nach Ipilimumab fortschreitet ^b	Pembrolizumab 2 mg/kg KG (N = 89) Pembrolizumab 10 mg/kg KG (N = 84) ^c	Behandlung mit Pembrolizumab bis zum Fortschreiten der Krebskrankung oder dem Auftreten unzumutbarer Toxizität. Die erwartete Gesamtstudiendauer beträgt etwa 64 Monate.	Studienzentren: USA (19), Frankreich (6), Australien (2), Kanada (2) Rekrutierung: 13.08.2012-5.04.2013 Datenschnitt: 18 April 2014 Die Studie ist noch laufend; finaler Studienbericht: Q4 2015	Gesamtüberleben, Überleben ohne Fortschreiten der Krebskrankung, unerwünschte Ereignisse
<p>a: Für die vorliegende Nutzenbewertung relevante Kohorte; Patienten mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasierendem) Melanom, deren Krebskrankung unter oder nach Ipilimumab fortschreitet</p> <p>b: Vorbehandlung mit Ipilimumab war definiert als Gabe von mindestens zwei Dosen Ipilimumab 3 mg/kg KG und eine nachgewiesene Krankheitsprogression innerhalb von 24 Wochen.</p> <p>c: Der Arm ist für das vorliegende Dossier nicht relevant und wird in den nächsten Tabellen nicht dargestellt BRAF: Rapidly Accelerated Fibrosarcoma – isoform B (Serine/threonine-Protein Kinase B-Raf); MEK: mitogen-activated extracellular signal-regulated kinase; KG:Körpergewicht</p>						

Tabelle 4-72: Charakterisierung der Interventionen – Weitere Untersuchungen

Studie	Pembrolizumab 2 mg/kg KG	Pembrolizumab 10 mg/kg KG	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
KEYNOTE 001: Kohorte B2 ^a	Pembrolizumab 2 mg/kg KG als 30- minütige intravenöse Infusion alle drei Wochen bis zum Fortschreiten der Krebserkrankung oder dem Auftreten unzumutbarer Toxizität.	Pembrolizumab 10 mg/kg KG als 30- minütige intravenöse Infusion alle drei Wochen bis zum Fortschreiten der Krebserkrankung oder dem Auftreten unzumutbarer Toxizität.	<p><u>Vorbehandlung mit:</u> Chemotherapien Immuntherapien BRAF Inhibitoren MEK Inhibitoren Ipilimumab 3mg/kg KG</p> <p><u>Begleitmedikationen,</u> die für das Wohlergehen des Patienten notwendig sind</p> <p><u>Nicht erlaubte Medikationen:</u> während der Behandlungsphase: Antineoplastische biologische Therapien Chemotherapien Immuntherapien Lebendimpfstoffen</p>
<p>a:Für die vorliegende Nutzenbewertung relevante Kohorte; Patienten mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasierendem) Melanom, deren Krebserkrankung unter oder nach Ipilimumab fortschreitet KG: Körpergewicht</p>			

Tabelle 4-73: Charakterisierung der Studienpopulationen – Weitere Untersuchungen

Studie KEYNOTE 001 Kohorte B2	Pembrolizumab 2 mg/kg KG N = 89
Geschlecht, n (%)	
Männlich	47 (52,8)
Weiblich	42 (47,2)
Alter (Jahre)	
Mittelwert (SD)	56,7 (14,7)
Median (Spannweite)	59,0 (18-88)
Hautfarbe, n (%)	
Weiß	87 (97,8)
Nicht-Weiß	2 (2,2)
ECOG-Leistungsstatus ^a , n (%)	
0	59 (66,3)
1	30 (33,7)
Ausmaß der Metastasierung ^b , n (%)	
M0	0 (0,0)
M1A	5 (5,6)
M1B	9 (10,1)
M1C	75 (84,3)
BRAF-V600-Status, n (%)	
mutiert	12 (13,5)
Wildtyp	77 (86,5)
Baseline LDH-Wert, n (%)	
normal	49 (55,1)
erhöht [$\geq 110\%$ ULN]	39 (43,8)
fehlend	1 (1,1)
Anzahl vorangegangener Therapielinien, n (%)	
1	27 (30,3)
2	31 (34,8)
3 oder mehr	31 (34,8)
Hirnmetastasen in der Krankengeschichte	
ja	7 (7,9)
nein	82 (92,1)
<p>a: ECOG-Leistungsstatus: (0)-Normale uneingeschränkte Aktivität wie vor der Erkrankung; (1)- Einschränkung bei körperlicher Anstrengung, aber gehfähig; leichte körperliche Arbeit möglich</p> <p>b: Ausmaß der Metastasierung: M0: keine Anzeichen für Fernmetastasen; M1: Fernmetastasen vorhanden; M1A: Entfernte Hautlokalisation, subkutan oder knotige Metastase(n); M1B: Lungenmetastase(n); M1C: Alle anderen viszerale Metastasen, jede Fernmetastase</p> <p>BRAF: Rapidly Accelerated Fibrosarcoma – isoform B (Serine/threonine-Protein Kinase B-Raf); ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; LDH: Laktatdehydrogenase; mm: Milimeter; ULN: upper limit of normal; SD: Standardabweichung; KG: Körpergewicht</p>	

Die KEYNOTE 001 Studie ist eine laufende, multizentrische, offene Phase-Ib Zulassungsstudie mit elf Kohorten, die Pembrolizumab bei Patienten mit verschiedenen Krebserkrankungen in fortgeschrittenen Stadien untersucht. Die für die vorliegende Nutzenbewertung relevante Kohorte B2 untersucht Patienten mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasierendem) Melanom, die mit einem BRAF-/MEK-Inhibitor und/oder einer Chemotherapie vorbehandelt sind und deren Krebserkrankung unter oder nach Ipilimumab fortschreitet (dokumentierte Krankheitsprogression innerhalb von 24 Wochen nach mindestens zwei Dosen Ipilimumab). Die Randomisierung der Patienten in die Kohorte B2 erfolgte im Verhältnis 1:1 (Pembrolizumab 2 mg/kg KG alle drei Wochen (N = 89) oder Pembrolizumab 10 mg/kg KG alle drei Wochen (N = 84)). Die Patienten wurden bis zum Fortschreiten der Krebserkrankung oder bis zum Eintreten unzumutbarer therapiebedingter Toxizität mit Pembrolizumab behandelt. Klinisch stabile Patienten mit initialen Anzeichen eines Fortschreitens der Krebserkrankung durften bis zur Bestätigung des Fortschreitens der Krebserkrankung weiterbehandelt werden.

4.3.2.3.4.2 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 4-74: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – Weitere Untersuchungen

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
KEYNOTE 001: Kohorte B2	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials für Kohorte B2 der KEYNOTE 001 Studie basiert auf den Ergebnissen der unter 4-F durchgeführten und durch Quellen belegten Einschätzung. Die KEYNOTE 001 Studie war eine offene Studie. Patienten und behandelnde Personen waren nicht verblindet. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren wurden nicht identifiziert. Somit ist das Verzerrungspotenzial für KEYNOTE 001 Studie ist auf Studienebene als niedrig eingestuft.

4.3.2.3.5 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

4.3.2.3.5.1 Gesamtüberleben – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-75: Operationalisierung des Endpunkts Gesamtüberleben – Weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
KEYNOTE 001	Das Gesamtüberleben ist definiert als Zeitraum (in Monaten) von der Randomisierung bis zum Tod unabhängig von der zugrundeliegenden Ursache. Patienten die im Verlauf der Studie nicht verstarben wurden zum Zeitpunkt des letzten Studienkontaktes zensiert.

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 4-76: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Gesamtüberleben - Weitere Untersuchungen

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
KEYNOTE 001	niedrig	nein	ja*	ja	ja	niedrig
*All-Patients-as-Treated-Population (APaT)						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Da es sich bei den für die Nutzenbewertung relevanten Studienarmen um einen offenen Vergleich handelt, waren die Endpunkterheber nicht verblindet. Das offene Studiendesign hat jedoch keinen Einfluss auf diesen Endpunkt (37). Der Endpunkt Gesamtüberleben wurde innerhalb der All-Patients-as-Treated-Population (APaT; alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben) ausgewertet. Die APaT-Population stimmt zu mehr als 98 % mit dem randomisierten Analyse-Set überein (Pembrolizumab 2 mg/kg KG: randomisierten Analyse-Set: 91 Patienten; APaT: 89 Patienten). In der KEYNOTE 001 Studie liegt im Gegensatz zur KEYNOTE 002 Studie keine Verzerrung des Effektschätzers durch

einen erlaubten Therapiewechsel vom Kontrollarm in den Interventionsarm bei einer Krankheitsprogression vor.

Daher wurde das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der APaT-Analyse des Endpunkts Gesamtüberleben als niedrig bewertet.

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.

Die Ergebnisse zeigen eine deutliche Separierung der beobachteten und prognostizierten Überlebenszeitkurven; nach 12 Monaten ist die Überlebenswahrscheinlichkeit unter Pembrolizumab 2mg/kg deutlich höher (Abbildung 12). Das Hazard Ratio nach Breslow (42) ist 0,30 zugunsten von Pembrolizumab 2mg/kg KG. Statistische Signifikanz wird erreicht (95 %-KI:[0,21; 0,40]; $p < 0,0001$).

Basierend auf dem in diesem Dossierabschnitt dargestellten Vergleichs der in der Zulassungsstudie KEYNOTE 001 beobachteten und prognostizierten Überlebenszeitwahrscheinlichkeit zeigt sich anschaulich den Vorteil im Gesamtüberleben unter Pembrolizumab bei Patienten mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasierendem) Melanom, die mit Ipilimumab vorbehandelt sind und deren Krebserkrankung fortschreitet.

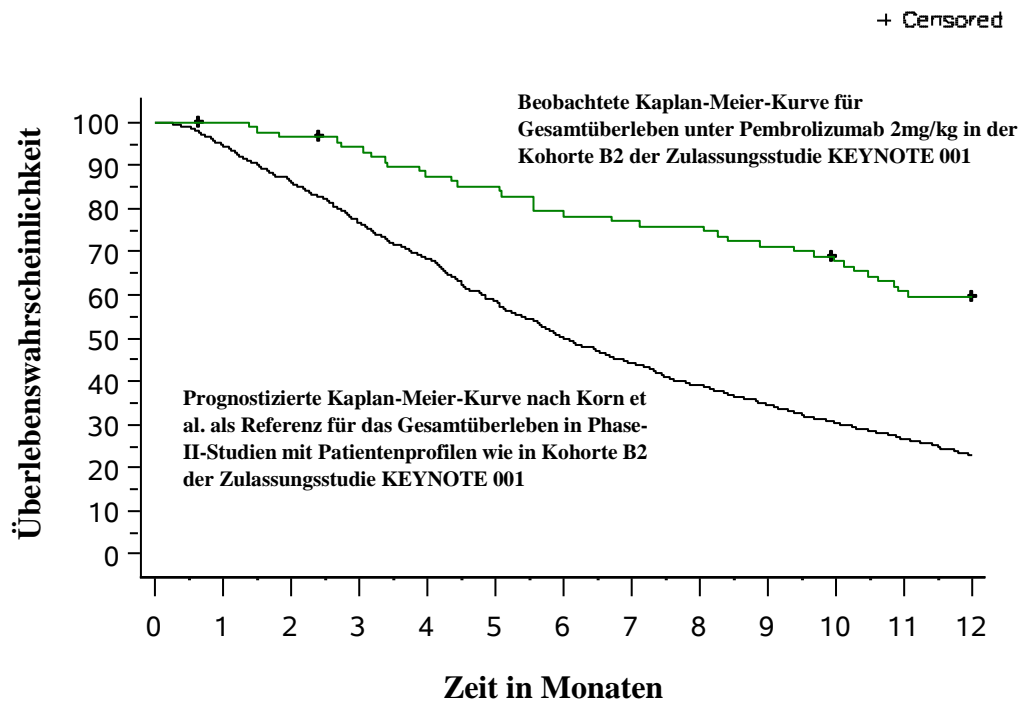


Abbildung 12: Beobachtete Kaplan-Meier-Kurve für die Kohorte B2 in KEYNOTE 001 vs. prognostizierte Kaplan-Meier-Kurve nach Korn *et al.* 2008

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.5.2 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.**

Es wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen (Abschnitte 4.3.2.1, 4.3.2.2 und 4.3.2.3) geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in diesen Abschnitten präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

Fassen Sie die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen zusammen.

In der vorliegenden Nutzenbewertung wurde eine weitere Untersuchung mit dem Ziel, der in KEYNOTE 001 unter Pembrolizumab 2 mg/kg KG beobachteten Überlebenszeitkurve bei mit einem BRAF-/MEK-Inhibitor und/oder einer Chemotherapie vorbehandelten Patienten mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasierendem) Melanom, deren Krebserkrankung unter oder nach Ipilimumab fortschreitet, eine Referenzwert gegenüberzustellen. Dieser Ansatz erlaubt eine Einordnung der Effektgröße des beobachteten Gesamtüberlebens in diesem Studienarm der Phase 1b Zulassungstudie KEYNOTE 001.

Die KEYNOTE 001 Studie ist eine laufende, multizentrische, offene Phase-Ib Zulassungsstudie mit elf Kohorten, die Pembrolizumab bei Patienten mit verschiedenen Krebserkrankungen in fortgeschrittenen Stadien untersucht. Die für die vorliegende Nutzenbewertung relevante Kohorte B2 untersucht Patienten mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasierendem) Melanom, die mit einem BRAF-/MEK-Inhibitor und/oder einer Chemotherapie vorbehandelt sind und deren Krebserkrankung unter oder nach Ipilimumab fortschreitet (dokumentierte Krankheitsprogression innerhalb von 24 Wochen nach mindestens zwei Dosen Ipilimumab). Die Randomisierung der Patienten in die Kohorte B2 erfolgte im Verhältnis 1:1 (Pembrolizumab 2 mg/kg KG alle drei Wochen (N = 89) oder Pembrolizumab 10 mg/kg KG alle drei Wochen (N = 84)). Die Patienten wurden bis zum Fortschreiten der Krebserkrankung oder bis zum Eintreten unzumutbarer therapiebedingter Toxizität mit Pembrolizumab behandelt. Klinisch stabile Patienten mit initialen Anzeichen eines Fortschreitens der Krebserkrankung durften bis zur Bestätigung des Fortschreitens der Krebserkrankung weiterbehandelt werden.

Die Informationsbeschaffung zum Nachweis, dass es außer der Kohorte B2 der Zulassungstudie KEYNOTE 001 keine weiteren für die vorliegende Fragestellung geeigneten Studienpopulationen verfügbar sind, erfolgt analog zur beschriebenen Methodik im Abschnitt 4.2.1.

Die beobachtete Überlebenszeitkurve in KEYNOE 001 wurde mit der Kaplan-Meier-Methode geschätzt (Datenschnitt: 18. April 2014). Die prognostizierte Überlebenszeitkurve für den Studienarm mit 2 mg/kg KG wurde mit dem von Korn *et al.* 2008 (38) publizierten Berechnungsalgorithmus basierend auf einer Meta-Analyse von patientenindividuellen Daten aus 42 Phase-II-Melanom-Studien, geschätzt. Für diese Analyse wurden sämtliche klinische Studien, die zwischen 1975 und 2005 von den Kooperationspartnern Southwest Oncology Group, Eastern Cooperative Oncology Group, Cancer and Leukemia Group B, North Central

Cancer Treatment Group und der Clinical Trials Group of the National Cancer Institute of Canada durchgeführt wurden, berücksichtigt (N = 2100 Patienten).

Basierend auf dem Vergleich der in dem Studienarm mit 2 mg/kg KG der Zulassungsstudie KEYNOTE 001 beobachteten und prognostizierten Überlebenszeitwahrscheinlichkeit zeigt anschaulich den Vorteil im Gesamtüberleben unter Pembrolizumab bei Patienten mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasierendem) Melanom, die mit Ipilimumab vorbehandelt sind, und deren Krebserkrankung fortschreitet (HR = 0,30; 95 % KI:[0,21; 0,40]; $p < 0,0001$).

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 den Ergebnissen zweier Studienarme der multizentrischen, randomisierten, aktivkontrollierten, Phase-II-Zulassungsstudie KEYNOTE 002 (Pembrolizumab 2 mg/kg KG [N = 180] vs. patientenindividuell bestimmter Chemotherapie [N = 179]). Die Studie KEYNOTE 002 ist eine qualitativ und methodisch hochwertig durchgeführte, zulassungsrelevante Studie mit der Evidenzstufe 1b.

Ziel der Studie war es, das Gesamtüberleben, das Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung, die Krankheitssymptomatik, die gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie die Verträglichkeit von Pembrolizumab vs. patientenindividuell bestimmter Chemotherapie in Patienten mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasierendem) Melanom, die mit einem BRAF-/MEK-Inhibitor und/oder einer Chemotherapie vorbehandelt sind und deren Krebserkrankung unter oder nach einer Therapie mit Ipilimumab fortschreitet, zu untersuchen.

Die Ergebnissicherheit der patientenrelevanten Endpunkte wurde mit Ausnahme der Lebensqualität und Krankheitssymptomatik als niedrig eingestuft.

In der vorliegenden Nutzenbewertung wird ergänzend eine weitere Untersuchung mit dem Ziel, der in KEYNOTE 001 unter Pembrolizumab 2 mg/kg KG beobachteten Überlebenszeitkurve bei mit einem BRAF-/MEK-Inhibitor und/oder einer Chemotherapie vorbehandelten Patienten mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasierendem) Melanom, deren Krebserkrankung unter oder nach Ipilimumab fortschreitet, einen Referenzwert gegenüberzustellen. Dieser Ansatz erlaubt eine Einordnung der Effektgröße des beobachteten Gesamtüberlebens in diesem Studienarm der Phase 1b Zulassungsstudie KEYNOTE 001. Die prognostizierte Überlebenszeitkurve für den Studienarm mit 2 mg/kg KG wurde mit dem von Korn *et al.* 2008 (38) publizierten Berechnungsalgorithmus basierend auf einer Meta-Analyse von patientenindividuellen Daten aus 42 Phase-II-Melanom-Studien,

geschätzt. Für diese Meta-Analyse wurden sämtliche klinische Studien, die zwischen 1975 und 2005 von den Kooperationspartnern Southwest Oncology Group, Eastern Cooperative Oncology Group, Cancer and Leukemia Group B, North Central Cancer Treatment Group und der Clinical Trials Group of the National Cancer Institute of Canada durchgeführt wurden, berücksichtigt (N = 2100 Patienten).

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):

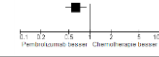
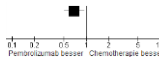
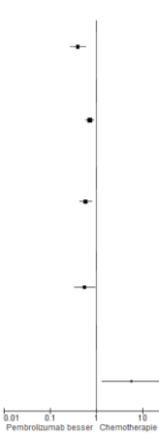
- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

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

Auf der Basis der dargestellten Ergebnisse lassen sich Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens endpunktbezogen feststellen (Tabelle 4-77)

Tabelle 4-77: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Pembrolizumab versus patientenindividuell bestimmte Chemotherapie

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

Endpunkt	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Zeit bis zum Ereignis (Pembrolizumab 2 mg/kg vs. Patientenindividuelle Chemotherapie ^a)	Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens (AM-NutzenV)	Quantitative Operationalisierung des Ausmaßes des Zusatznutzens	Wahr- scheinlichkeit des Zusat- nutzens
Mortalität				
Gesamtüberleben	Hazard Ratio 0,63 [0,45; 0,89] p = 0,008 Median: 11,4 vs. 8,7 Monate	erheblich		Hinweis
Morbidität				
EORTC QLQ-C30: Dyspnoe, Erschöpfung, Schlaflosigkeit, Schmerzen, Appetitverlust, Diarrhö, Übelkeit und Erbrechen, Verstopfung (Woche 12)	Numerischer Vorteil zugunsten Pembrolizumab hinsichtlich Mittelwertdifferenzen und Zeit bis zum Auftreten einer Verschlechterung in allen Subskalen.		kein Zusatznutzen	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität				
EORTC QLQ-C30: Allgemeiner Gesundheitszustand/Lebensqualität, Emotionale Funktion, Kognitive Funktion, Körperliche Funktion, Rollenfunktion, Soziale Funktion (Woche 12)	Numerischer Vorteil zugunsten Pembrolizumab hinsichtlich Mittelwertdifferenzen und Zeit bis zum Auftreten einer Verschlechterung in allen Subskalen. Zeit bis zur Verschlechterung der Subskala sozialen Funktionsfähigkeit: Hazard Ratio: 0,69 [0,51; 0,93] p = 0,016 Median: 87,0 vs. 77,0 Tage	gering		Anhaltspunkt
Unerwünschte Ereignisse				
Unerwünschte Ereignisse gesamt	Relatives Risiko: 0,98 [0,94; 1,03] p = 0,533 Anzahl Patienten mit Ereignis: 169 (94,9%) vs. 165 (96,5%)			
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	Relatives Risiko: 1,19 [0,86; 1,64] p = 0,327 Anzahl Patienten mit Ereignis: 58 (32,6%) vs. 47 (27,5%)		Kein Zusatznutzen oder Schaden belegt.	
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)	Relatives Risiko: 1,19 [0,84; 1,70] p = 0,367 Anzahl Patienten mit Ereignis: 51 (28,7%) vs. 41 (24,0%)			
Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen	Relatives Risiko: 0,84 [0,42; 1,67] p = 0,683 Anzahl Patienten mit Ereignis: 14 (7,9%) vs. 16 (9,4%)			
Spezifische unerwünschte Ereignisse				
Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse gesamt	Anzahl Patienten mit Ereignis: 37 (20,8%; nur für Pembrolizumab erhoben)			
Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)	Anzahl Patienten mit Ereignis: 7 (3,9%; nur für Pembrolizumab erhoben)			
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Relatives Risiko: 0,41 [0,27; 0,60] p < 0,001 Anzahl Patienten mit Ereignis: 27 (15,2%) vs. 64 (37,4%)	beträchtlich		Hinweis
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Relatives Risiko: 0,73 [0,60; 0,88] p = 0,001 Anzahl Patienten mit Ereignis: 84 (47,2%) vs. 111 (64,9%)	gering		
Erkrankungen des Nervensystems	Relatives Risiko: 0,60 [0,44; 0,82] p = 0,001 Anzahl Patienten mit Ereignis: 45 (25,3%) vs. 72 (42,1%)	gering		
Psychiatrische Erkrankungen	Relatives Risiko: 0,57 [0,34; 0,97] p = 0,034 Anzahl Patienten mit Ereignis: 19 (10,7%) vs. 32 (18,7%)	gering		
Endokrine Erkrankungen	Relatives Risiko: 5,76 [1,31; 25,38] p = 0,008 Anzahl Patienten mit Ereignis: 12 (6,7%) vs. 2 (1,2%)	Schaden		
a: Chemotherapie mit dem aktiven Metaboliten MTIC (Dacarbazin, Temozolomid), Paclitaxel-basierte Chemotherapie (Paclitaxel, Carboplatin + Paclitaxel) oder Chemotherapie mit Carboplatin alleine CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cancer-30; kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall, mg: Milligramm; MTIC: Monomethyl-triazenoimidazol-carboxamid.				

Gesamtüberleben

Das Gesamtüberleben gilt in der Onkologie unbestritten als patientenrelevanter Endpunkt (5, 6). Insofern sind die Ergebnisse der Zulassungsstudie KEYNOTE 002 zum Zeitpunkt der geplanten Interimsanalyse II (Datenschnitt: 12 Mai 2014) für das unter Kodierung A des vorliegenden Dossiers untersuchte Teilanwendungsgebiet von besonderer Bedeutung:

- Das nach Therapiewechsel adjustierte Gesamtüberleben zeigt einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von Pembrolizumab (HR = 0,63; 95 %-KI: [0,45; 0,89]; $p = 0,008$). Das entspricht einem medianen Überlebensvorteil von 2,7 Monaten für Patienten unter Pembrolizumab.
- Das vom unabhängigen Prüfkomitee beurteilte Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung zeigt einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von Pembrolizumab vs. patientenindividuell bestimmter Chemotherapie (HR = 0,57; 95 %-KI: [0,45; 0,73]; $p < 0,001$). Der beobachtete Effekt unter Pembrolizumab auf diesen Surrogatendpunkt geht mit einem Vorteil im patientenrelevanten Endpunkt Gesamtüberleben einher.
- Eine Gegenüberstellung der in dem relevanten Studienarm einer randomisierten Kohorte der Zulassungsstudie KEYNOTE 001 beobachteten und prognostizierten Überlebenszeitwahrscheinlichkeit bestätigt den Vorteil unter Pembrolizumab (HR = 0,30; 95 %-KI: [0,21; 0,40]; $p < 0,0001$).

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens bemessen sich demnach wie folgt.

- Das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt ist wegen der Verwendung geeigneter Methoden zur Adjustierung des Effektschätzers des Endpunkts Gesamtüberleben hinsichtlich des Einflusses eines Therapiewechsels als niedrig zu bewerten.
- Die Ergebnisse zum Gesamtüberleben zeigen ein homogenes Bild des Therapieeffektes von Pembrolizumab über sämtliche Subgruppenanalysen, die gemäß der VerFO des G-BA durchgeführt wurden (Alter, Geschlecht, Krankheitsschwere, Land).
- Die Ergebnisse der qualitativ und methodisch hochwertig durchgeführten, zulassungsrelevanten und ergebnissicheren Studie KEYNOTE 002 sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar: Das Vorgehen zur Bestimmung einer patientenindividuell bestimmten Chemotherapie in Abhängigkeit von der Vortherapie ist das Mittel der Wahl in der besonderen Versorgungssituation für das unter Kodierung A des vorliegenden Dossiers untersuchte Teilanwendungsgebiet. In KEYNOTE 002 hatten 42 % der deutschen Studienteilnehmer bereits ein Therapieversagen unter Chemotherapeutika mit dem aktiven Metaboliten MTIC und daher Bedarf an einer Paclitaxel-basierten Chemotherapie; 23 % hatten bereits ein Therapieversagen unter einer Paclitaxel-basierten Chemotherapie und daher Bedarf an

Chemotherapeutika mit dem aktiven Metaboliten MTIC. Des Weiteren zeigen die Ergebnisse zum Gesamtüberleben ein homogenes Bild des Therapieeffektes von Pembrolizumab in der Subgruppenanalyse nach Art der vom Prüfarzt vor Randomisierung zugeteilten Chemotherapie (Chemotherapeutika mit dem aktiven Metaboliten MTIC vs. Paclitaxel-basierte Chemotherapien).

- Nach der AM-NutzenV liegt eine *"erhebliche Verlängerung der Überlebensdauer"* vor.

Somit ergibt sich für den Endpunkt Gesamtüberleben ein **Hinweis** auf einen **erheblichen Zusatznutzen** von Pembrolizumab bei Patienten, die mit Ipilimumab vorbehandelt sind und deren Krebserkrankung fortschreitet.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

In der besonderen Versorgungssituation für das unter Kodierung A des vorliegenden Dossiers untersuchte Teilanwendungsgebiet stellt eine geringer ausgeprägte Lebensqualitätsverschlechterung unter einer Therapie zur Behandlung des nicht resezierbaren oder metastasierenden Melanoms bereits einen Erfolg dar.

- In der Endpunktkategorie Lebensqualität ist für die Funktionsskala Soziale Funktion unter Pembrolizumab die Zeit bis zu einer Verschlechterung statistisch signifikant länger (HR = 0,69; 95 %-KI: [0,51; 0,93]; p = 0,016); in allen anderen Subskalen ist zu Woche 12 eine stärker ausgeprägte Symptomatik bzw. stärker ausgeprägte Verschlechterung unter patientenindividuell bestimmter Chemotherapie zu beobachten.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens bemessen sich demnach wie folgt.

- Das Verzerrungspotenzial für die Endpunkte Krankheitssymptomatik und Lebensqualität ist wegen der Einschätzung durch den unverblindeten Patienten und einer Rücklaufquote zu Woche 12 von 67 % als hoch zu bewerten.
- Im Endpunkt Lebensqualität zeigen sich Hinweise bzw. Belege auf mögliche Effektmodifikation in einigen Subskalen und einigen Subgruppen. Es ist unklar, ob es sich bei der großen Anzahl an durchgeführten Interaktionstests (n = 180) um eine tatsächliche Effektmodifikation oder um ein statistisches Artefakt handelt.
- Nach der AM-NutzenV liegt eine *"Verbesserung der Lebensqualität"* vor.

Somit ergibt sich für den Endpunkt **Lebensqualität** ein **Anhaltspunkt für geringen Zusatznutzen** von Pembrolizumab bei Patienten, die mit Ipilimumab vorbehandelt sind und deren Krebserkrankung fortschreitet.

Unerwünschte Ereignisse

Die Vermeidung von unerwünschten Ereignissen ist generell für Patienten von Bedeutung, da aufgrund des Wirkprinzips unter systemischen Chemotherapien und Immuntherapien sämtliche Organsysteme negativ beeinflusst werden können

- Im Verlauf der ersten drei Monate zeigte sich hinsichtlich der Endpunkte Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, Schwere unerwünschte Ereignisse Grad 3-5 und Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten trotz einer wesentlich längeren medianen Therapiedauer unter Pembrolizumab (112,5 Tage vs. 61 Tage) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Pembrolizumab und patientenindividuell bestimmter Chemotherapie.
- Im Verlauf der ersten drei Monate zeigte sich hinsichtlich der häufigen unerwünschten Ereignisse ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Pembrolizumab bei Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (47,2 % vs. 64,9 %; RR = 0,73; 95 %-KI: [0,60; 0,88]; p = 0,001), Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (15,2 % vs. 37,4 %; RR = 0,41; 95 %-KI: [0,27; 0,60]; p < 0,001), Erkrankungen des Nervensystems (25,3 % vs. 42,1 %; RR = 0,60; 95 %-KI: [0,44; 0,82]; p = 0,001) und Psychiatrischen Erkrankungen (10,7 % vs. 18,7 %; RR = 0,57; 95 %-KI: [0,34; 0,97]; p = 0,034).
- Im Verlauf der ersten drei Monate zeigte sich hinsichtlich der Kategorie Häufige unerwünschte Ereignisse ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der patientenindividuell bestimmten Chemotherapie bei endokrinen Erkrankungen (6,7 % vs. 1,2 %; RR = 5,76; 95 %-KI: [1,31; 25,38]; p = 0,008).
- Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse treten bei 20 % der Patienten im Verlauf der ersten drei Monate auf; die Ereignisse sind durch eine Unterbrechung der Therapie mit Pembrolizumab sowie Gabe von Kortikosteroiden und/oder unterstützenden Maßnahmen beherrschbar. Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse wurden nur für Patienten im Pembrolizumab-Arm erhoben; die Klassifizierung eines immunvermittelten UEs beruht auf der Einschätzung des Prüfarztes. Es treten keine immunvermittelten unerwünschten Ereignisse auf, die lebensbedrohlich sind oder zum Tod führen.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens bemessen sich demnach wie folgt:

- Das Verzerrungspotential für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse zu Monat drei ist als niedrig zu bewerten.
- Im Endpunkt Unerwünschte Ereignisse ist ein stärker ausgeprägter Therapieeffekt zuungunsten von Frauen zu beobachten. Es ist unklar, ob es sich bei der großen Anzahl an durchgeführten Interaktionstests (n = 180), um eine tatsächliche Effektmodifikation oder um ein statistisches Artefakt handelt.

- Nach der AM-NutzenV liegt eine „*Verminderung der Nebenwirkung*“ hinsichtlich der vier Kategorien der Häufigen unerwünschten Ereignisse vor; demgegenüber steht ein Zusatzschaden in einer Kategorie der Häufigen unerwünschten Ereignisse.

In der Gesamtschau verbleiben **positive und negative Effekte** von unterschiedlichem Ausmaß für den Endpunkt **Häufige unerwünschte Ereignisse**.

Gesamtfazit

In der Gesamtschau ergibt sich aus dem Hinweis auf erheblichen Zusatznutzen im Gesamtüberleben, Anhaltspunkt auf geringen Zusatznutzen in der Lebensqualität sowie dem Hinweis auf positive und negative Effekte von unterschiedlichem Ausmaß für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse ein **Hinweis** auf einen **erheblichen Zusatznutzen** von Pembrolizumab im Vergleich zur patientenindividuell bestimmten Chemotherapie in der besonderen Versorgungssituation für das unter Kodierung A des vorliegenden Dossiers untersuchte Teilanwendungsgebiet.

Die dargestellten Daten belegen für Patienten mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasierendem) Melanom, die mit Ipilimumab vorbehandelt sind und deren Krebserkrankung fortschreitet: Pembrolizumab ist im Vergleich zur patientenindividuell bestimmten Chemotherapie die wirksamere und im Allgemeinen besser verträglichere Therapieoption zur Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierenden) Melanoms. Damit ist trotz des aus ethischen Gründen erlaubten Therapiewechsels auf Pembrolizumab ein Vorteil im Gesamtüberleben belegt.

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

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 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 4-78: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Patienten mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasierendem) Melanom, die mit einem BRAF-/MEK-Inhibitor und/oder einer Chemotherapie vorbehandelt sind und deren Krebserkrankung unter oder nach Ipilimumab fortschreitet	Erheblich

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 nichtrandomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nichtrandomisierte 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 2005¹³, Molenberghs 2010¹⁴). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrunde liegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

¹³ Burzykowski T (Ed.): *The evaluation of surrogate endpoints*. New York: Springer; 2005.

¹⁴ 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.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006¹⁵) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95 %-Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006¹⁶) 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.

4.5.4.1 Fragestellung

In diesem Abschnitt wird der Zusammenhang zwischen dem patientenrelevanten Endpunkt Gesamtüberleben und dem Surrogat Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung bei Patienten mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasierendem) Melanom mittels Surrogate-Threshold-Effect (STE) Ansatzes untersucht. In der Zulassungsstudie KEYNOTE 002 war ein Therapiewechsel bei Fortschreiten der Krebserkrankung vom Kontrollarm in den Interventionsarm ab Monat drei erlaubt. Im Gegensatz zum Gesamtüberleben ist der primäre Studienendpunkt Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung von einer Verzerrung durch den Therapiewechsel nicht betroffen, da dieser zum Zeitpunkt der Krankheitsprogression stattfand.

¹⁵ Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. *Pharm Stat* 2006; 5(3): 173-186.

¹⁶ Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. *Stat Med* 2006; 25(2): 183-203.

Das Konzept des Surrogate-Threshold-Effect (STE) definiert den minimalen Behandlungseffekt des Surrogats, der gegeben sein muss, um einen Nicht-Null-Effekt auf den betreffenden patientenrelevanten Endpunkt vorherzusagen (8). Ein Nicht-Null-Effekt bedeutet, dass es einen Unterschied zwischen den Studienarmen gibt. In der vorliegenden Nutzenbewertung erlaubt der STE-Ansatz eine Beurteilung, ob der beobachtete Behandlungseffekt auf das Surrogat Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung in der Zulassungsstudie KEYNOTE 002 mit einem Effekt auf den patientenrelevanten Endpunkt Gesamtüberleben einhergeht.

4.5.4.2 Methodik

4.5.4.2.1 Kriterien für den Einschluss von Studien

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 erfolgen, während ein Kongressabstract 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.

Tabelle 4-79: Übersicht der Kriterien für den Studieneinschluss - STE-Analyse

Einschlusskriterien	
E1 Studientyp	Randomisierte kontrollierte Studien.
E2 Patientenpopulation	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasierendem) Melanom.
E3 Prüfintervention	Systemische Monotherapie zur Behandlung des nicht resezierbarem oder metastasierenden Melanoms.
E4 Vergleichsintervention	Chemotherapeutika mit dem aktiven Metaboliten MTIC als Monotherapie oder Paclitaxel-basierte Chemotherapie als Monotherapie bzw. in Kombination mit Carboplatin.
E5 Patientenrelevante Endpunkte	Vorhandene Angaben zu den Effektschätzern (Hazard Ratio) und Parametern zur Quantifizierung der statistischen Unsicherheit der Endpunkte <i>Gesamtüberleben</i> und <i>Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung</i> .
E6 Analysezeitpunkt	Bei einem Studiendesign mit erlaubtem Therapiewechsel müssen für die der Endpunkte <i>Gesamtüberleben</i> und <i>Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung</i> die Effektschätzer vor Therapiewechsel verfügbar sein.
E7 Publikationstyp	Vollpublikation oder Abstract. Mehrfachpublikationen (inkl. Abstracts) mit Zusatzinformation werden eingeschlossen.
MTIC: Methyl-methoxy-triazenoimidazol-carboxamid	

Begründung der Wahl der Selektionskriterien

Es wurden ausschließlich randomisierte kontrollierte Studien eingeschlossen, da RCTs im Rahmen von Therapiestudien der höchste Evidenzgrad zugeordnet wird. Die hier beschriebene Patientenpopulation entspricht dem in der vorliegenden Nutzenbewertung untersuchten Teilanwendungsgebiet hinsichtlich krankheitsspezifischer und demographischer Charakteristika. Als Prüfinerventionen wurden ausschließlich Monotherapien berücksichtigt, um die Vergleichbarkeit mit dem in KEYNOTE 002 untersuchten Therapieregime im Interventionsarm zu gewährleisten. Vor diesem Hintergrund wurde auch die Auswahl der Vergleichsinterventionen festgelegt. Die Untersuchung zielt darauf ab, den Zusammenhang zwischen Gesamtüberleben und Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung darzustellen. Dies ist nur möglich, wenn für beide interessierenden Endpunkte Effektschätzer vorhanden sind. Das Hazard Ratio ist der relevante Effektschätzer, weil bei beiden Endpunkten die Zeit bis zu einem bestimmten Ereignis („time to event“) untersucht wird. Da ein Therapiewechsel zur Verzerrung der Ergebnisse führen kann, müssen bei Studiendesigns mit erlaubtem Therapiewechsel für beide Endpunkte die Effektschätzer vor Therapiewechsel verfügbar sein.

4.5.4.2.2 Informationsbeschaffung

Die systematische bibliografische Literaturrecherche nach relevanten Studien erfolgte in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE sowie in den Cochrane-Datenbanken (Cochrane Database of Systematic Reviews, Cochrane Central Register of Controlled Trials, Cochrane Methodology Register, Database of Abstracts of Reviews of Effects, Health Technology Assessment Database, NHS Economic Evaluation Database). Die für die jeweilige Datenbank adaptierten Suchstrategien wurden in Blöcken getrennt nach Intervention und Studientyp aufgebaut. Für die Einschränkung nach Studientyp „Randomisierte kontrollierte Studien“ wurde für die Datenbanken EMBASE und MEDLINE der Filter nach Wong zur Optimierung von Genauigkeit und Sensitivität (3, 4) verwendet. Die Suchstrategie in den Cochrane-Datenbanken wurde hinsichtlich des Studientyps nicht eingeschränkt. Es wurden keine Jahreseinschränkungen und Einschränkungen hinsichtlich der Sprache vorgenommen. Für die Suche in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE wurde die Plattform des Deutschen Instituts für Medizinische Dokumentation und Information (4) verwendet; für die Suche in den Cochrane-Datenbanken die Plattform der „Wiley Online Library“. Zudem wurde eine Suche in Konferenz-Abstracts durchgeführt. Diese ergänzende Suche zielte darauf ab, die aktuellste Evidenz zu recherchieren und auf diese Weise relevante Abstracts zu identifizieren, zu denen noch keine Vollpublikation existiert. Es wurde keine zusätzliche Suche in Studienregistern durchgeführt.

Die Ergebnisse der systematischen bibliografischen Literaturrecherche sind in Abschnitt 4.5.4.3.1 beschrieben.

Alle Suchstrategien sind im Anhang 4-A im Unterabschnitt 4-A5 dokumentiert.

4.5.4.2.3 Verwendete statistische Methodik

Der Zusammenhang zwischen Gesamtüberleben und Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung wird mittels Surrogate-Threshold-Effect (STE) Ansatz untersucht. Der STE definiert den minimalen Behandlungseffekt des Surrogats, der gegeben sein muss, um einen Nicht-Null-Effekt auf den betreffenden patientenrelevanten Endpunkt vorherzusagen (8). Ein Nicht-Null-Effekt bedeutet, dass es einen Unterschied zwischen den Studienarmen gibt.

Da MSD die individuellen Patientendaten der Studien nicht zur Verfügung stehen, wird auf die aggregierten Effektschätzer der Gesamtstudien zurückgegriffen. Die Beziehung zwischen Gesamtüberleben und Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung wird mittels Metaregression mit zufälligen Effekten geschätzt, in welcher die Unsicherheit mittels Standardfehler des Gesamtüberlebens berücksichtigt ist. Der Standardfehler wird mit Hilfe des Konfidenzintervalls für das Hazard Ratio berechnet, sollte keine Angabe in der Publikation verfügbar sein.

Die Berechnung der Meta-Regression erfolgt wie von Harbord und Higgins empfohlen mittels Restricted Maximum Likelihood Methode (REML) mit Knapp-Hartung Modifikation (46, 47). Die 95 %-Vorhersageintervalle werden aus den Standardfehlern der Vorhersage um die Regressionsgeraden ermittelt. Anhand dieser wird der minimale Behandlungseffekt des Überlebens ohne Fortschreiten der Krebserkrankung ermittelt, der notwendig ist, um einen Nicht-Null-Effekt auf das Gesamtüberleben vorherzusagen. Ein Nicht-Null-Effekt bedeutet, dass ein Unterschied im Gesamtüberleben zwischen dem Pembrolizumab- und Chemotherapie-Arm besteht.

Um die Robustheit der Ergebnisse zu prüfen wird in Sensitivitätsanalysen der Einfluss einzelner Studien auf das Ergebnis der Meta-Regression und in Folge auf die abgeleiteten Surrogat-Thresholds geprüft.

4.5.4.3 Ergebnisse der STE-Analyse

4.5.4.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung

Die in Abschnitt 4.5.4.2.2 beschriebene bibliografische Literaturrecherche wurde am 04.05.2015 in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und Cochrane Library auf der DIMDI-Plattform beziehungsweise auf der „Wiley Online Library“ durchgeführt. Eine Aktualisierung der Suche fand am 04.08.2015 statt.

Die Suche ergab 2550 potentielle Treffer. In Modul 5 sind neben den ris-Dateien der bibliografischen Literaturrecherche auch die ris-Dateien der Konferenzabstracts abgelegt. Nach automatisiertem und händischem Ausschluss der Duplikate (n = 413) wurden die verbleibenden 2137 Publikationen gemäß den Einschlusskriterien in Abschnitt 4.5.4.2.1 von zwei Personen unabhängig voneinander hinsichtlich ihrer Relevanz selektiert. Von diesen wurden 2101 als nicht themenrelevant klassifiziert. Von den verbleibenden 36 Publikationen erfüllten 29 Publikationen nicht die Einschlusskriterien. Die ausgeschlossenen Publikationen sind im Anhang 4-C im Unterabschnitt 4-C5 unter Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes aufgeführt. Schließlich lagen sieben relevante Publikationen zur Darstellung des

Zusammenhang zwischen Gesamtüberleben und Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung bei Patienten mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasierendem) Melanom vor. Die Aktualisierung der Suche lieferte 55 Treffer, von denen sich keiner als relevant erwies.

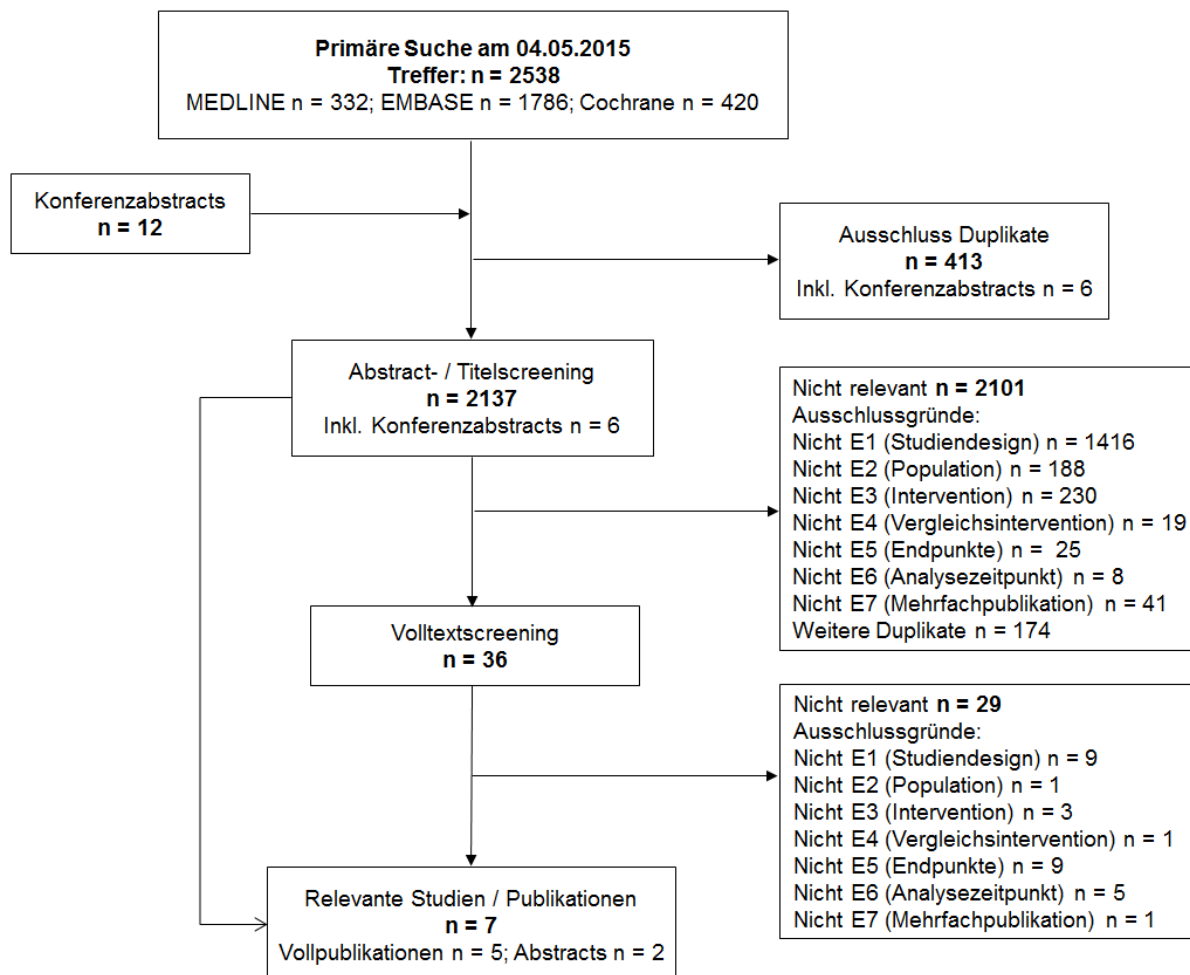


Abbildung 13: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Primäre Suche nach randomisierten kontrollierten Studien im Rahmen der STE-Analyse

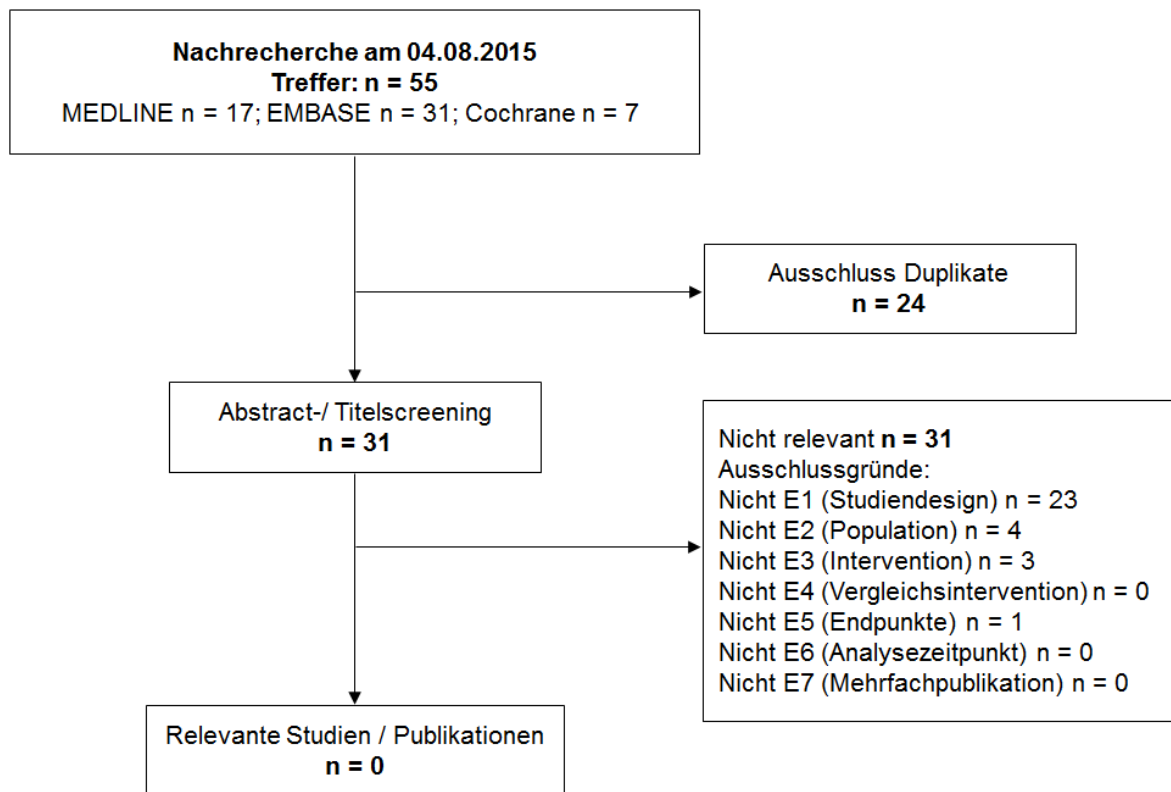


Abbildung 14: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Aktualisierung der Suche nach randomisierten kontrollierten Studien im Rahmen der STE-Analyse

Tabelle 4-80: Studienpool – RCT für STE-Analyse

Studie	verfügbare Quellen ^a	
	Registereintrag ^b (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
aktivkontrolliert, Kontrollgruppe: Chemotherapie mit dem aktiven Metaboliten MTIC (Dacarbazin, Temozolomid)		
Patel 2011	ja ClinicalTrials.gov (48)	ja (49)
Middleton 2000	Kein Eintrag gefunden	ja (50)
Hersh 2012	ja ClinicalTrials.gov (51)	ja (52)
Chapman 2011	ja ClinicalTrials.gov (53)	ja (54)
Robert 2015	ja ClinicalTrials.gov (55)	ja (56, 57)
Petrella 2013	ja ClinicalTrials.gov (58)	ja (59)
aktivkontrolliert, Kontrollgruppe: Paclitaxel-basierte Chemotherapien		
Hamid 2014	ja ClinicalTrials.gov (60)	ja (61)
<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 4.7 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.6 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>MTIC: Monomethyl-triazenoimidazol-carboxamid</p>		

4.5.4.3.2 Charakteristika der in der STE-Analyse berücksichtigten Studien

4.5.4.3.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. 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 4-81: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – STE Analyse

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
aktivkontrolliert, Kontrollgruppe: Chemotherapie mit dem aktiven Metaboliten MTIC (Dacarbazin, Temozolomid)						
Patel 2011	- RCT - Phase III - parallel - offen - multizentrisch	Erwachsene Patienten (≥ 18 Jahre) mit nicht resezierbarem, Stadium IV Melanom. Nachweisbare Erkrankung vor Beginn der Behandlung. ECOG-Leistungsstatus 0-1.	Temozolomid (n = 429). Dacarbazin (n = 430).	Beginn: Oktober 2004. Finale Datenerfassung des primären Endpunkts: Dezember 2007 Für den primären Endpunkt der Studie war es erforderlich, 340 Patienten bis zum Tod zu beobachten.	92 Studienzentren in 20 Ländern in der Europäischen Union, Lateinamerika Schweiz, Südafrika und USA. Studieneinschluss: Oktober 2004-Mai 2007.	<u>Primärer Endpunkt:</u> Gesamtüberleben <u>Sekundäre Endpunkte^a:</u> Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung
Middleton 2000	- RCT - Phase III - multizentrisch	Erwachsene Patienten (≥ 18 Jahre) mit nicht resezierbarem fortgeschrittenem metastasiertem Melanom Nachweisbare Erkrankung 3 Monate vor Beginn der Behandlung. World Health Organization Leistungsstatus 0-2.	Temozolomid (n = 156). Dacabazin (n = 149).	Keine Angaben verfügbar	34 Studienzentren weltweit. Studieneinschluss: Juli 1995-Februar 1997.	<u>Primärer Endpunkt:</u> Gesamtüberleben <u>Sekundäre Endpunkte^a:</u> Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung

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

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
Hersh 2012	<ul style="list-style-type: none"> - RCT - Phase III - parallel - offen - multizentrisch 	Chemotherapie-naive Patienten mit einem metastasiertem malignem Melanom. Keine Hirnmetastasen.	nab-Paclitaxel (n = 264). Dacarbazin (n = 265).	Beginn: April 2009. Finale Datenerfassung des primären Endpunkts: Juni 2012 Aktiv, keine Patientenrekrutierung.	Studienzentren in USA, Australien, Kanada, Deutschland, Frankreich, Italien, Niederlande, Spanien, Endland. Studieneinschluss: April 2009-Juni 2011.	<u>Primärer Endpunkt:</u> Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung <u>Sekundäre Endpunkte^a:</u> Gesamtüberleben
Chapman 2011	<ul style="list-style-type: none"> - RCT - Phase III - parallel - offen - multizentrisch 	Erwachsene (≥ 18 Jahre) Patienten mit Histologisch gesichertem BRAF-V600 Mutation positivem metastasiertem Melanom (nicht resezierbares Stadium IIIc oder Stadium IV). ECOG-Leistungsstatus 0-1.	Vemurafenib (n = 337). Dacarbazin (n = 338).	Beginn: Januar 2010. Finale Datenerfassung des primären Endpunkts: Dezember 2010 Aktiv, keine Patientenrekrutierung. Keine zeitlich definierte primäre Studiendauer. Der klinische Datenschnitt erfolgte nach Erreichen einer prä-spezifizierten Anzahl von Ereignissen. Periode 1: Ende des klinischen Datenschnitts. Periode 2: Ende der Nachbeobachtung.	Studienzentren in Australien, Deutschland, Frankreich, Großbritannien, Israel, Italien, Kanada, Neuseeland, Niederlande, Schweden, Schweiz und USA. Datum des primären klinischen Datenschnitts: 19 Dez. 2011. Weitere klinische Datenschnitte: 31. März 2011 und später.	<u>Ko-primäre Endpunkte:</u> Gesamtüberleben Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung

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

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
Robert 2015	- RCT - Phase III - parallel - doppelblind - multizentrisch	Erwachsene (≥ 18 Jahre) Patienten mit histologisch gesichertem, nicht resezierbarem Stadium III oder IV Melanom ohne BRAF- Mutation. ECOG- Leistungsstatus 0-1.	Nivolumab (n = 210). Dacarbazin (n = 208).	Beginn: Januar 2013 Finale Datenerfassung des primären Endpunkts: Juni 2014 Aktiv, keine Patientenrekrutierung. Keine zeitlich definierte primäre Studiendauer Die Datenerhebung zum primären Endpunkt Gesamtüberleben erfolgte alle drei Monate.	80 Studienzentren in Europa, Israel, Australien, Canada, und Südamerika.	<u>Primärer Endpunkt:</u> Gesamtüberleben <u>Sekundäre Endpunkte^a:</u> Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung
Petrella 2013	- RCT - Phase II - parallel - offen - multizentrisch	Rezidivierendes oder metastasiertes Melanom mit maximaler Tumorläsion	Rekombinantes Interleukin 21 (rIL21) (n = 32). Dacarbazin (n = 32).	Beginn: Juni 2010 Finale Datenerfassung des primären Endpunkts: März 2013	Kanada, USA	<u>Primärer Endpunkt:</u> Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung; <u>Sekundäre Endpunkte^a:</u> Gesamtüberleben
aktivkontrolliert, Kontrollgruppe: Paclitaxel-basierte Chemotherapien						
Hamid 2014	- RCT - Phase III - parallel - offen - multizentrisch	Erwachsene (≥ 18 Jahre). Metastasiertes Melanom (Stadium IV). ECOG- Leistungsstatus 0-1.	Tasisulam sodium (n = 168). Paclitaxel (n = 168).	Beginn: Dezember 2009. Vorzeitig abgebrochen.	92 Studienzentren in USA, Australien, Österreich, Belgien, Kanada, Finnland, Frankreich, Deutschland, Israel, Italien, Korea, Niederlande, Norwegen, Polen, Spanien, Schweden, Taiwan, England	<u>Primärer Endpunkt:</u> Gesamtüberleben. <u>Sekundäre Endpunkte^a:</u> Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung
a: Weitere Endpunkte, die für die STE-Analyse nicht relevant sind, werden nicht dargestellt.						
BRAF: Rapidly Accelerated Fibrosarcoma – isoform B (Serine/threonine-Protein Kinase B-Raf); ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; MTIC: Monomethyl-triazenoimidazol-carboxamid						

Tabelle 4-82: Charakterisierung der Interventionen – STE-Analyse

Studie	Intervention	Kontrolle	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
aktivkontrolliert, Kontrollgruppe: Chemotherapie mit dem aktiven Metaboliten MTIC (Dacarbazin, Temozolomid)			
Patel 2011	Temozolomid (150 mg/m ² , einmal täglich, oral) an sieben aufeinander folgenden Tagen alle zwei Wochen	Dacarbazin (1000 mg/m ² , i.v.) Tag 1 alle drei Wochen	Die Behandlung wurde bis zur Krankheitsprogression, unakzeptablen Toxizität, Verweigerung des Patienten oder Entscheidung zum Abbruch durch den behandelnden Arzt fortgeführt. Dosisreduktion auf Grund hämatologischer und nicht- hämatologischer Toxizität unter Ber- ücksichtigung der National Cancer Institute Common Toxicity Kriterien (NCICTC) war erlaubt und permanent in beiden Behandlungsarmen. Andere chemotherapeutische, immunologische, biologische, radiologische und andere interventionelle Therapien waren während der Studie nicht erlaubt.
Middleton 2000	Temozolomid (200 mg/m ² Anfangsdosis, 1000 mg/m ² Gesamtdosis je Zyklus, einmal täglich, oral) an fünf aufeinander folgenden Tagen alle 28 Tage	Dacarbazin (200 mg/m ² Anfangsdosis, einmal täglich, i.v.) Tag eins alle 21 Tage Bis zu zwölf Behandlungszyklen waren erlaubt.	Dosisreduktion von 25 % der Anfangsdosis beim Auftreten von Grad 3 oder 4 hämatologischer Toxizität unter Berücksichtigung der National Cancer Institute Common Toxicity Kriterien (NCICTC) bei Patienten im Temozolomid-Arm oder wenn eine erneute Behandlung um 2 oder mehr Wochen verzögert wurde bei Patienten im Dacarbazin-Arm. Dosisreduktion von 50 % der Anfangsdosis beim Auftreten von Grad 3 oder 4 nicht-hämatologischer Toxizität unter Berücksichtigung der National Cancer Institute Common Toxicity Kriterien (NCICTC). Patienten bei denen zwei Dosisreduktionen nötig waren, wurden aus der Studie genommen.
Hersh 2012	nab-Paclitaxel (150 mg/m ²) Tag 1, 8, 15 alle vier Wochen	Dacarbazin (1000 mg/m ² , i.v.) Tag 1 alle drei Wochen	Keine Angabe
Chapman 2011	Vemurafenib (960 mg, zweimal täglich, oral)	Dacarbazin (1000 mg/m ² , i.v.) Tag 1 alle drei Wochen	Dosisreduktion unter Berücksichtigung präspezifizierter Kriterien für Vemurafenib und Dacarbazin. Therapiewechsel von Patienten im Dacarbazin-Behandlungsarm in den Vemurafenib-Behandlungsarm bei Auftreten einer Krankheitsprogression unter Berücksichtigung von präspezifizierten Kriterien.

Studie	Intervention	Kontrolle	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
			Am Tag des ersten klinischen Datenschnitts zum 30. Dez 2010 gab es kein Therapiewechsel. Dies war erst im späteren Verlauf der klinischen Studie möglich.
Robert 2015	Nivolumab (3 mg/kg alle zwei Wochen und Dacarbazin-matched Placebo alle drei Wochen)	Dacarbazin (1000 mg/m ² alle drei Wochen und Nivolumab-matched Placebo alle zwei Wochen)	Keine Angabe
Petrella 2013	Rekombinantes Interleukin 21 (rIL21) 30 µg/kg/Tag 4 mal täglich an fünf Tagen in Woche 1, 3, 5 und 8.	Dacarbazin (1000 mg/m ² , i.v.) Tag 1 alle drei Wochen	Keine Angabe
aktivkontrolliert, Kontrollgruppe: Paclitaxel-basierte Chemotherapien			
Hamid 2014	Tasisulam sodium (i.v.). Die Dosis wurde patientenindividuell berechnet. Patienten erhielten eine Anfangsdosis in Zyklus 1 und eine niedrigere (65 % - 90 %) in darauf folgenden Zyklen.	Paclitaxel (80 mg mg/m ² an Tag 1, 8, und 15 des 28-Tage-Zyklus	Die spezifische Tasisulam sodium Dosis wurde patientenindividuell auf eine Ziel-AUC ₀₋₂₄ -Spanne unter Berücksichtigung des „Lean-Body Weight-Algorithmus“ berechnet.
i.v.: intravenös; MTIC: Monomethyl-triazenoimidazol-carboxamid			

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

Tabelle 4-83: Charakterisierung der Studienpopulationen (I) – STE-Analyse

Studie Gruppe	N	Alter	Geschlecht		Vorbehandlung		ECOG-Leistungsstatus ^a	
			Jahre (Median, Spannweite)	Männlich (%)	Weiblich (%)	Ja (%)	Nein (%)	0 (%)
aktivkontrolliert, Kontrollgruppe: Chemotherapie mit dem aktiven Metaboliten MTIC (Dacarbazin, Temozolomid)								
Patel 2011								
Temozolomid	429	k.A. ^b	259 (58,0)	179 (42,0)	0 (0,0)	429 (100,0)	302 (70,0)	127 (30,0)
Dacarbazin	430		253 (59,0)	177 (41,0)	0 (0,0)	430 (100,0)	294 (68,0)	136 (32,0)
Middleton 2000								
Temozolomid	156	58,5 (21-82)	98 (63,0)	58 (37,0)	0 (0,0)	156 (100,0)	k.A. ^c	k.A. ^c
Dacarbazin	149	58,8 (24-88)	80 (54,0)	69 (46,0)	0 (0,0)	149 (100,0)		
Hersh 2012 ^d								
nab-Paclitaxel	264	k.A.	66,0 %	44,0 %	0	529 (100,0)	71,0 %	29,0 %
Dacarbazin	265							
Chapman 2011								
Vemurafenib	337	56 (21-86)	200 (59,0)	137 (41,0)	k.A.	k.A.	229 (68,0)	108 (32,0)
Dacarbazin	338	52 (17-86)	181 (54,0)	157 (46,0)			230 (68,0)	108 (32,0)
Robert 2015								
Nivolumab	210	64 (18-86)	121 (57,6)	89 (42,4)	0 (0,0)	210 (100,0)	148 (70,5) ^e	61 (29,1) ^e
Dacarbazin	208	66 (26-87)	125 (60,1)	83 (39,9)	0 (0,0)	208 (100,0)	121 (58,2) ^e	87 (41,8) ^e
Petrella 2013								
rIL21	32	k.A.	23 (71,9)	9 (28,1)	k.A. ^f	k.A. ^f	21 (65,6)	11 (34,4)
Dacarbazin	32		23 (71,9)	9 (28,1)			22 (68,8)	10 (31,3)
aktivkontrolliert, Kontrollgruppe: Paclitaxel-basierte Chemotherapien								
Hamid 2014								
Tasisulam sodium	168	60 (22-89)	103 (61,3)	65 (38,7)	26 (15,5)	142 (84,5) ^g	109 (65,3) ^h	58 (34,7) ^h
Paclitaxel	168	60 (24-88)	105 (62,5)	63 (37,5)	33 (19,6)	135 (80,4) ^g	104 (61,9) ^h	64 (38,1) ^h

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

Studie Gruppe	N	Alter	Geschlecht		Vorbehandlung		ECOG-Leistungsstatus ^a	
			Männlich (%)	Weiblich (%)	Ja (%)	Nein (%)	0 (%)	1 (%)
		Jahre (Median, Spannweite)						
<p>a: ECOG-Leistungsstatus: (0) - Normale uneingeschränkte Aktivität wie vor der Erkrankung; (1)- Einschränkung bei körperlicher Anstrengung, aber gehfähig; leichte körperliche Arbeit möglich</p> <p>b: Temozolomid: < 65 Jahre: 276 (64 %); ≥65 Jahre: 153 (36 %); Dacarbazin: < 65 Jahre: 261 (61 %); ≥ 65 Jahre: 169 (39 %)</p> <p>c: berichtet WHO Leistungsstatus</p> <p>d: keine Angaben zu Subgruppen vorhanden</p> <p>e: Ein Patient aus der Nivolumab-Gruppe und ein Patient aus der Dacarbazin-Gruppe wurden versehentlich in die Studie eingeschlossen, obwohl sie einen ECOG-Leistungsstatus von 2 hatten. Ein Patient wurde versehentlich randomisiert obwohl keine Angabe zum ECOG-Leistungsstatus vorlag.</p> <p>f: Vorbehandlung mit BRAF/MEK Inhibitoren war erlaubt</p> <p>g: keine vorangegangene Immuntherapie mit einer Monosubstanz</p> <p>h: Zwei Patienten mit einem ECOG-Leistungsstatus von 2 wurden mit Tasisulam sodium behandelt</p> <p>k.A.: keine Angaben, MTIC: Monomethyl-triazenoimidazol-carboxamid</p>								

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

Tabelle 4-84: Charakterisierung der Studienpopulationen (II) – STE-Analyse

Studie Gruppe	N	Tumorstadium ^a					Ausmaß der Metastasierung ^b				LDH-Wert ^c	
		III (%)	IIIA (%)	IIIB (%)	IIIC (%)	IV (%)	IIIC/n.r. M0 (%)	M1A (%)	M1B (%)	M1C (%)	> ULN	≤ ULN
aktivkontrolliert, Kontrollgruppe: Chemotherapie mit dem aktiven Metaboliten MTIC (Dacarbazin, Temozolomid)												
Patel 2011												
Temozolomid	429	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	429 (100,0)	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	134 (31,0)	295 (69,0)
Dacarbazin	430	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	430 (100,0)					146 (34,0)	284 (66,0)
Middleton 2010												
Temozolomid	156	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Dacarbazin	149											
Hersh 2012 ^d												
nab-Paclitaxel	264	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	529 (100,0)	k.A.	k.A.	k.A.	344 (65,0)	k.A.	k.A.
Dacarbazin	265											
Chapman 2011												
Vemurafenib	337	20 (6,0)	k.A.	k.A.	20 (6,0)	317 (94,0)	20 (6,0)	34 (10,0)	62 (18,0)	221 (66,0)	195 (58,0)	142 (42,0)
Dacarbazin	338	13 (4,0)	k.A.	k.A.	13 (4,0)	325 (96,0)	13 (4,0)	40 (12,0)	65 (19,0)	220 (65,0)	196 (58,0)	142 (42,0)
Robert 2015												
Nivolumab	210	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.		82 (39,0)		128 (61,0)	79 (37,6) ^e	120 (57,1) ^e
Dacarbazin	208							81 (38,9)		127 (61,1)	74 (35,6) ^e	125 (60,1) ^e
Petrella 2013												
rIL21	32	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Dacarbazin	32				k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
aktivkontrolliert, Kontrollgruppe: Paclitaxel-basierte Chemotherapien												
Hamid 2014												
Tasisulam sodium	168	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	168 (100,0)	0 (0,0)	58 (34,5)		110 (65,5)	73 (43,5)	95 (56,5)
Paclitaxel	168	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	168 (100,0)	0 (0,0)	60 (35,7)		108 (64,3)	71 (42,3)	97 (57,7)
<p>a: Tumorstadium III: Tumore, die sich zu den regionalen Lymphknoten ausgebreitet haben; Tumorstadium IV: das Melanom hat sich über die regionalen Lymphknoten hinweg zur entfernterliegenden Seiten des Körpers ausgebreitet.</p> <p>b: Ausmaß der Metastasierng: M0: keine Anzeichen für Fernmetastasen; M1: Fernmetastasen vorhanden; M1A: Entfernte Hautlokalisation, subkutan oder knotige Metastase(n); M1B: Lungenmetastase(n); M1C: Alle anderen viszeralen Metastasen, jede Fernmetastase</p> <p>c: ULN bedeutet obere Grenze des Normbereichs (engl.: upper limit of the normal range)</p> <p>d: keine Angaben zu Subgruppen vorhanden</p> <p>e: Bei 11 (5,2 %) Patienten im Nivolumab-Arm und 9 (4,3 %) Patienten im Dacarbazin-Arm lagen keine Angaben zu LDH vor</p> <p>k.A.: keine Angaben, MTIC: Methyl-triazenoimidazol-carboxamid</p>												

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

Tabelle 4-85: Operationalisierung von Gesamtüberleben und Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung – STE Analyse

Studie	Operationalisierung Gesamtüberleben	Operationalisierung Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung
aktivkontrolliert, Kontrollgruppe: Chemotherapie mit dem aktiven Metaboliten MTIC (Dacarbazin, Temozolomid)		
Patel 2011	Primärer Wirksamkeitsendpunkt. Zeitintervall vom Datum der Randomisierung bis zum Tod durch jegliche Ursache. ITT-Analyse.	Sekundärer Wirksamkeitsendpunkt, definiert als Zeitintervall vom Datum der Randomisierung bis zur Krankheitsprogression oder Tod durch jegliche Ursache, je nachdem welches Ereignis zuerst eintritt. Radiologische Bewertung der Erkrankung wurden alle neun Wochen anhand der World Health Organization (WHO) Kriterien durchgeführt (62).
Middleton 2010	Primärer Wirksamkeitsendpunkt. Die Operationalisierung ist nicht eindeutig definiert. Finale ITT-Analyse	Sekundärer Wirksamkeitsendpunkt. Eine formale radiologische Bewertung der Krankheit wurde jeden zweiten Zyklus durchgeführt und anhand von World Health Organization (WHO) Kriterien bewertet (62)]. Die Operationalisierung ist nicht eindeutig definiert.
Hersh 2012	Sekundärer Wirksamkeitsendpunkt. Zeitintervall vom Datum der Randomisierung bis zum Tode durch jegliche Ursache. Personen, wurden zensiert zum letzten bekannten Zeitpunkt, an dem sie am Leben waren. Die Bewertung des Endpunkts wurde als Interimsanalyse durchgeführt und erfolgte zum Zeitpunkt der Analyse des primären Endpunkts Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung.	Primärer Wirksamkeitsendpunkt, definiert als Zeitintervall vom Datum der Randomisierung bis zur Krankheitsprogression oder Tod durch jegliche Ursache, je nachdem welches Ereignis zuerst eintritt. Die Bewertung des Endpunkts basierte auf einer verblindeten Bewertung der Krankheitsprogression durch Auswertung von CT Bildern, welche im Abstand von acht Wochen aufgenommen wurden. Die Einstufung der Krankheitsprogression erfolgte anhand der RECIST v1.1 Kriterien.
Chapman 2011	Ko-primärer Wirksamkeitsendpunkt. Zeitintervall vom Datum der Randomisierung bis zum Tod durch jegliche Ursache. Patienten, die zum Zeitpunkt der abschließenden Analyse noch lebten und kein Fortschreiten der Krebserkrankung aufwiesen, wurden zum letzten bekannten Zeitpunkt vor der Analyse, an dem der Patienten nachweislich noch lebte, zensiert. Der Zeitpunkt des letzten Kontaktes oder der letzten Tumorbegutachtung wurde hierfür verwendet. Zum Zeitpunkt des primären Datenschnitts am 30. Dezember 2010 wurden beim Endpunkt Gesamtüberleben keine Patienten mit Therapiewechsel berücksichtigt.	Ko-primärer Wirksamkeitsendpunkt. Zeitintervall vom Datum der Randomisierung bis zum Zeitpunkt einer Krankheitsprogression oder des Todes durch jegliche Ursache, je nachdem welches Ereignis früher stattfand. Bei verstorbenen Patienten, die bislang kein Fortschreiten der Krebserkrankung zeigten, wurde das Datum des Todes als Ereignis Fortschreiten der Erkrankung herangezogen. Patienten, die zum Zeitpunkt der abschließenden Analyse noch lebten und kein Fortschreiten der Krebserkrankung zeigten, wurden zum Zeitpunkt der letzten verwertbaren Tumorbeurteilung zensiert. Patienten ohne Tumorbeurteilung nach Randomisierung wurden zensiert, auf den Zeitpunkt der Randomisierung.
Robert 2015	Primärer Wirksamkeitsendpunkt. Zeitintervall vom Datum der Randomisierung bis zum Tod. Bei Personen von denen der Zeitpunkt des Todes nicht bekannt war, wurde das Gesamtüberleben zum Zeitpunkt des letzten Kontakts zensiert. Die Analyse des Endpunkts wurde im Abstand	Sekundärer Wirksamkeitsendpunkt. Zeitintervall vom Datum der Randomisierung bis zum Zeitpunkt einer Krankheitsprogression oder des Todes durch jegliche Ursache, je nachdem welches Ereignis früher stattfand. Die Einstufung der Krankheitsprogression erfolgte unter

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

Studie	Operationalisierung Gesamtüberleben	Operationalisierung Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung
	von drei Monaten durchgeführt.	Anwendung der RECIST v1.1 Kriterien. Sie erfolgte neun Wochen nach Randomisierung, dann alle sechs Wochen im ersten Jahr und anschließend alle zwölf Wochen bis zur Krankheitsprogression oder bis Therapieabbruch.
Petrella 2013	Sekundärer Wirksamkeitsendpunkt. Die Operationalisierung ist nicht eindeutig definiert.	Primärer Wirksamkeitsendpunkt. Bewertung der Krankheitsprogression erfolgte unter Anwendung der RECIST Kriterien. Die Operationalisierung ist nicht eindeutig definiert.
aktivkontrolliert, Kontrollgruppe: Paclitaxel-basierte Chemotherapien		
Hamid 2014	Primärer Wirksamkeitsendpunkt. Zeitintervall vom Datum der Randomisierung bis zum Tod durch jegliche Ursache. Bei Patienten die nicht innerhalb des Beobachtungszeitraums verstorben waren, wurde das Gesamtüberleben zum Zeitpunkt des letzten Kontakts zensiert.	Sekundärer Wirksamkeitsendpunkt. Zeitintervall vom Datum der Randomisierung bis zum Zeitpunkt einer Krankheitsprogression oder des Todes durch jegliche Ursache. Die Einstufung der Krankheitsprogression erfolgte anhand der RECIST Kriterien. Patienten bei denen innerhalb des Beobachtungszeitraums keine Krankheitsprogression beobachtet wurde, wurden zum Zeitpunkt des letzten Kontakts zensiert.
MTIC: Monomethyl-triazenoimidazol-carboxamid		

4.5.4.3.2.2 Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene

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 4-86: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene – STE-Analyse

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
aktivkontrolliert, Kontrollgruppe: Chemotherapie mit dem aktiven Metaboliten MTIC (Dacarbazin, Temozolomid)							
Patel 2011	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig
Middleton 2000	ja	unklar	unklar	unklar	ja	ja	niedrig
Hersh 2012	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig
Chapman 2011	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig
Robert 2015	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
Petrella 2013	ja	unklar	nein	nein	ja	ja	niedrig
aktivkontrolliert, Kontrollgruppe: Paclitaxel-basierte Chemotherapien							
Hamid 2014	ja	unklar	nein	nein	ja	ja	niedrig
MTIC: Monomethyl-triazenoimidazol-carboxamid							

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.

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials für die in die STE-Analyse eingeschlossenen Studien basiert auf den Ergebnissen der unter Anhang 4-F durchgeführten und durch Quellen belegten Einschätzung.

In der Studie Patel 2011 waren Patienten und behandelnde Personen nicht verblindet. Ein Therapiewechsel aufgrund von Krankheitsprogression zwischen den Behandlungsarmen war nicht erlaubt. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren wurden nicht identifiziert. Somit ist das Verzerrungspotenzial für die Studie Patel 2011 auf Studienebene als niedrig eingestuft.

In der Publikation der Studie Middleton 2000 werden keine Angaben zur Verblindung der Patienten und der behandelnde Personen gemacht. Ein Therapiewechsel aufgrund von Krankheitsprogression war nicht erlaubt. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren wurden nicht identifiziert. Somit ist das Verzerrungspotenzial für die Studie Middleton 2000 auf Studienebene als niedrig eingestuft.

In der Studie Chapman 2011 waren Patienten und behandelnde Personen nicht verblindet. Zum Zeitpunkt des ersten klinischen Datenschnitts zum 30.12.2010 gab es keinen Therapiewechsel aufgrund von Krankheitsprogression; dieser war erst im weiteren Verlauf der Studie erlaubt. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren wurden nicht identifiziert. Somit ist das Verzerrungspotenzial für die Studie Chapman 2011 auf Studienebene als niedrig eingestuft.

In der Studie Hersh 2012 waren Patienten und behandelnde Personen nicht verblindet. Ein Therapiewechsel aufgrund von Krankheitsprogression war nicht erlaubt. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren wurden nicht identifiziert. Somit ist das Verzerrungspotenzial für die Studie Hersh 2012 auf Studienebene als niedrig eingestuft.

In der Studie Robert 2015 waren sowohl Patienten als auch behandelnde Personen verblindet. Ein Therapiewechsel aufgrund von Krankheitsprogression war nicht erlaubt. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren wurden nicht identifiziert. Somit ist das Verzerrungspotenzial für die Studie Robert 2015 auf Studienebene als niedrig eingestuft.

In der Studie Petrella 2013 waren Patienten und behandelnde Personen nicht verblindet. Ein Therapiewechsel aufgrund von Krankheitsprogression war nicht erlaubt. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren wurden nicht identifiziert. Somit ist das Verzerrungspotenzial für die Studie Petrella 2013 auf Studienebene als niedrig eingestuft.

In der Studie Hamid 2014 waren Patienten und behandelnde Personen nicht verblindet. Ein Therapiewechsel aufgrund von Krankheitsprogression war nicht erlaubt. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren wurden nicht identifiziert. Somit ist das Verzerrungspotenzial für die Studie Hamid 2014 auf Studienebene als niedrig eingestuft.

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

Tabelle 4-87: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Gesamtüberleben – STE-Analyse

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
aktivkontrolliert, Kontrollgruppe: Chemotherapie mit dem aktiven Metaboliten MTIC (Dacarbazin, Temozolomid)						
Patel 2011	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
Middleton 2000	niedrig	unklar	ja	ja	ja	niedrig
Hersh 2012	niedrig	nein	unklar	unklar	ja	niedrig
Chapman 2011	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
Robert 2015	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Petrella 2013	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
aktivkontrolliert, Kontrollgruppe: Paclitaxel-basierte Chemotherapien						
Hamid 2014	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
MTIC: Monomethyl-triazenoimidazol-carboxamid						

Tabelle 4-88: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung - STE-Analyse

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
aktivkontrolliert, Kontrollgruppe: Chemotherapie mit dem aktiven Metaboliten MTIC (Dacarbazin, Temozolomid)						
Patel 2011	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
Middleton 2000	niedrig	unklar	ja	ja	ja	niedrig
Hersh 2012	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Chapman 2011	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
Robert 2015	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Petrella 2013	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
aktivkontrolliert, Kontrollgruppe: Paclitaxel-basierte Chemotherapien						
Hamid 2014	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
MTIC: Monomethyl-triazenoimidazol-carboxamid						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Verzerrung des Gesamtüberlebens wurde für die Studien Patel 2011, Hersh 2012, Chapman 2011, Petrella 2013 und Hamid 2014 trotz fehlender Verblindung als niedrig eingestuft, da diese keinen Einfluss auf die Erhebung dieses Endpunkts hat (37).

Für die Studien Patel 2011, Chapman 2011, Petrella 2013 und Hamid 2014 wurde das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung als hoch eingestuft, da die Beurteilung dieses Endpunktes nicht durch ein verblindetes unabhängiges Prüfkomitee erfolgte.

4.5.4.3.3 Ergebnisse aus der STE-Analyse

Tabelle 4-89: Ergebnisse für die Endpunkte Gesamtüberleben und Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung aus den in die STE-Analyse eingeschlossenen Studien

Studie/ Publikation	Anzahl der Patienten (N)		Gesamtüberleben		Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung	
	Intervention	Kontrolle	Hazard Ratio [KI]	Anmerkung zum KI	Hazard Ratio [KI]	Anmerkung zum KI
aktivkontrolliert, Kontrollgruppe: Chemotherapie mit dem aktiven Metaboliten MTIC (Dacarbazin, Temozolomid)						
Patel 2011	429	430	1,00 [0,86; 1,17]	95,00%	0,92 [0,80; 1,06]	95,00%
Middleton 2000 ^a	149	156	0,85 [0,66; 1,18]	95,00%	0,73 [1,07; 1,75]	95,00%
Hersh 2012	264	265	0,83 [0,58; 1,20]	99,90%	0,79 [0,63; 0,99]	95,10%
Chapman 2011	337	338	0,37 [0,26; 0,55]	95,00%	0,26 [0,20; 0,33]	95,00%
Robert 2015	210	208	0,42 [0,25; 0,73]	99,79%	0,43 [0,34; 0,56]	95,00%
Petrella 2013	32	32	0,80 [0,38; 1,68]	95,00%	1,10 [0,60; 2,01]	95,00%
aktivkontrolliert, Kontrollgruppe: Paclitaxel-basierte Chemotherapien						
Hamid 2014	164	161	1,23 [0,89; 1,69]	95,00%	1,30 [1,01; 1,66]	95,00%

a: Da in der Publikation Middleton die Effektschätzer entgegen der Konvention berichtet werden, wurden die entsprechenden Kehrwerte in der Analyse berücksichtigt
KI: Konfidenzintervall; MTIC: Methyl-3-(3-methyl-5-triazenoimidazol-4-carboxamid)

Tabelle 4-90: Ergebnisse der Meta-Regression mit zufälligen Effekten

Anzahl der Studien: 7			
	Koeffizient	95% - Konfidenzintervall	P>t
Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung (log HR)	0,833	[0,499; 1,166]	0,001
Konstante	0,031	[-0,125; 0,1865]	0,632
REML Schätzer der Abweichung zwischen den Studien, tau ² :			0
Anteil der Restabweichung auf Grund von Heterogenität, I ² ungeklärt:			0,00%
Anteil der erklärten Abweichung zwischen den Studien, R ² adjustiert ^a :			100,00%

a: mit Knapp-Hartung Modifikation; REML: Restricted Maximum Likelihood

Die Hauptanalyse der Meta-Regression mit zufälligen Effekten von Gesamtüberleben und Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung schließt sieben Studien ein. Der Koeffizient der logarithmierten Hazard Ratio für das Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung beträgt 0,833 (95 %-KI: [0,499; 1,166]; p = 0,001).

Der durch das Modell erklärte Anteil an Abweichungen beträgt 100 % (R^2 adjustiert). Der Schätzer der Abweichung zwischen den Studien (τ^2) und der Anteil Restabweichung auf Grund von tatsächlich vorliegender Heterogenität (I^2) sind null. Das bedeutet, dass die Abweichung zwischen den Studien nach Anwendung der Moderatorvariablen „Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung“ die erwartete Variabilität, die sich auf Grund von Stichprobenfehlern ergibt, nicht übersteigt. Im Gegensatz dazu beträgt der Anteil der Restabweichung in einem Modell ohne die Moderatorvariable „Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung“ 86,4 % (I^2).

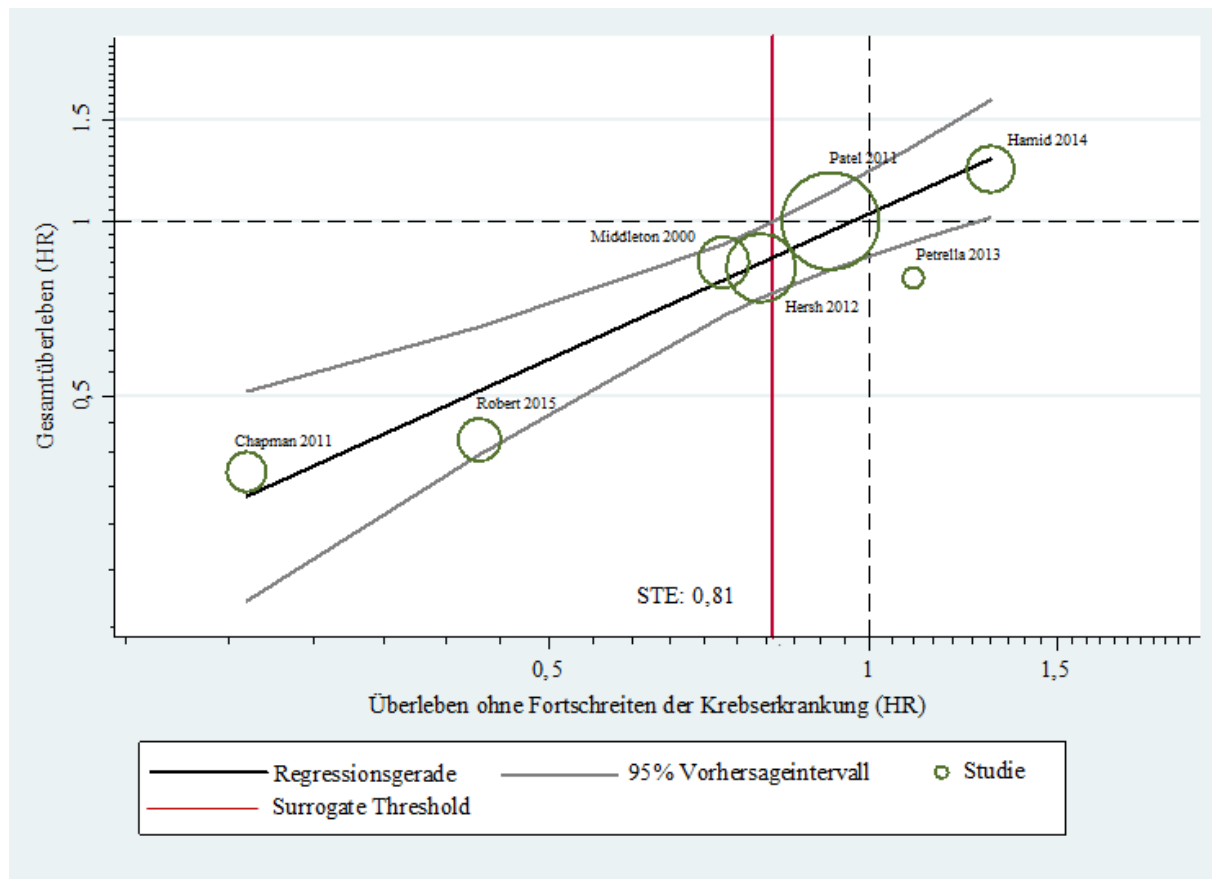


Abbildung 15: Gesamtüberleben vs. Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung: Regressionsgerade, 95 %-Vorhersageintervall und Surrogate Threshold (Effektschätzer Hazard Ratio)

Gemessen am 95 %-Vorhersageintervall liegt der Surrogate-Threshold-Effect (STE) für die Beziehung zwischen dem patientenrelevanten Endpunkt Gesamtüberleben und dem Surrogat Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung bei Patienten mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasierendem) Melanom bei einem Hazard Ratio von 0,81 (Abbildung 15).

Anhand dieses Schwellenwerts kann nun beurteilt werden, ob der beobachtete Therapieeffekt auf das Surrogat Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung in der Zulassungsstudie KEYNOTE 002 mit einem Effekt auf den patientenrelevanten Endpunkt Gesamtüberleben einhergeht. Entsprechend der Empfehlung des IQWiG sollte hierzu die obere

Konfidenzgrenze des Endpunkts Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung kleiner als die STE sein (9).

In Abbildung 16 wird die obere 95 %-Konfidenzgrenze des Effektschätzers für das Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung und der in diesem Abschnitt ermittelten STE gegenübergestellt. Die Abbildung macht deutlich, dass der in der KEYNOTE 002 Studie beobachtete Effekt hinsichtlich des Surrogats mit einem Effekt im patientenrelevanten Endpunkt Gesamtüberleben zugunsten von Pembrolizumab 2 mg/kg KG einhergeht. Um die Robustheit der STE zu prüfen, wurden Sensitivitätsanalysen durchgeführt. Diese zeigen, dass die STE unter Ausschluss einzelner Studien konsistent bleibt und somit auch die Aussage hinsichtlich eines Vorteils des Gesamtüberlebens unter Pembrolizumab.

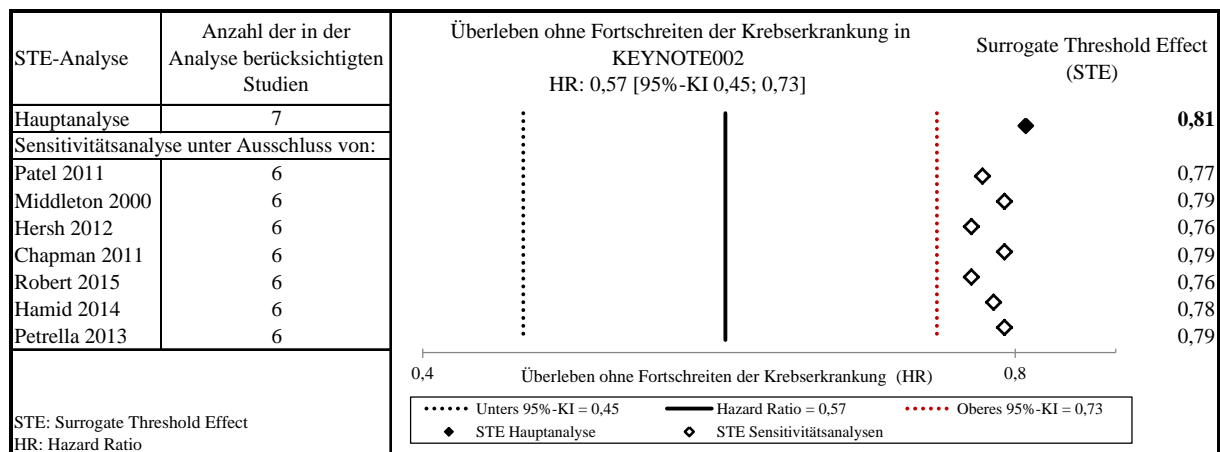


Abbildung 16: Gegenüberstellung des in der Zulassungsstudie KEYNOTE 002 beobachteten Effekts für den Surrogatendpunkt Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung und des ermittelten Surrogate-Threshold-Effect (Haupt- und Sensitivitätsanalyse)

4.5.4.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus der STE-Analyse

In diesem Abschnitt wird der Zusammenhang zwischen dem patientenrelevanten Endpunkt Gesamtüberleben und dem Surrogat Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung bei Patienten mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasierendem) Melanom mittels Surrogate-Threshold-Effect (STE) Ansatzes untersucht. In der Zulassungsstudie KEYNOTE 002 war ein Therapiewechsel bei Fortschreiten der Krebserkrankung vom Kontrollarm in den Interventionsarm ab Monat drei erlaubt. Im Gegensatz zum Gesamtüberleben ist der primäre Studienendpunkt Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung von einer Verzerrung durch den Therapiewechsel nicht betroffen, da dieser zum Zeitpunkt der Krankheitsprogression stattfand.

Das Konzept des Surrogate-Threshold-Effect (STE) definiert den minimalen Behandlungseffekt des Surrogats, der gegeben sein muss, um einen Nicht-Null-Effekt auf den betreffenden patientenrelevanten Endpunkt vorherzusagen (8). Ein Nicht-Null-Effekt bedeutet, dass es einen Unterschied zwischen den Studienarmen gibt. In der vorliegenden Nutzenbewertung erlaubt der STE-Ansatz eine Beurteilung, ob der beobachtete Behandlungseffekt auf das Surrogat Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung in der

Zulassungsstudie KEYNOTE 002 mit einem Effekt auf den patientenrelevanten Endpunkt Gesamtüberleben einhergeht.

Die STE-Analyse basiert auf den Ergebnissen von sieben RCTs, die den Therapieeffekt einer Systemische Monotherapie zur Behandlung des nicht resezierbarem oder metastasierendem Melanoms vs. Chemotherapeutika mit dem aktiven Metaboliten MTIC als Monotherapie oder eine Paclitaxel-basierte Chemotherapie untersuchten. Die Wahl der Prüflintervention gewährleistet die Vergleichbarkeit mit dem in KEYNOTE 002 untersuchten Therapieregime im Interventionsarm; vor dem gleichen Hintergrund wurden die Vergleichsinterventionen definiert. Das Verzerrungspotential auf Studienebene ist niedrig. Ziel der Studien war es, das Gesamtüberleben und das Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung in erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasierendem) Melanom, zu untersuchen. Das Verzerrungspotential auf Endpunktebene ist für das Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung in drei der sieben Studien als niedrig eingestuft. Das Verzerrungspotential für das Gesamtüberleben wurde in allen Studien als niedrig eingestuft.

Gemessen am 95 %-Vorhersageintervall liegt der STE für die Beziehung zwischen dem patientenrelevanten Endpunkt Gesamtüberleben und dem Surrogat Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung bei Patienten mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasierendem) Melanom bei einem Hazard Ratio von 0,81.

Die Gegenüberstellung dieses Schwellenwerts und der oberen 95 %-Konfidenzgrenze des Hazard Ratios für das Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung zeigt deutlich, dass der in der Zulassungsstudie KEYNOTE 002 beobachtete Effekt hinsichtlich des Surrogats mit einem Effekt im patientenrelevanten Endpunkt Gesamtüberleben zugunsten von Pembrolizumab 2 mg/kg KG einhergeht. Die Ergebnisse von sieben Sensitivitätsanalysen bestätigen die Robustheit der ermittelten STE und somit auch die Aussage hinsichtlich eines Vorteils des Gesamtüberlebens unter Pembrolizumab 2 mg/kg KG.

4.6 Liste der eingeschlossenen 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)..

KEYNOTE 002

Studienbericht

- MSD SHARP & DOHME 2015. Studienbericht P002: Randomized, Phase II Study of MK-3475 versus Chemotherapy in Patients with Advanced Melanoma.

Publikationen

- Ribas A, Puzanov I, Dummer R, Schadendorf D, Hamid O, Robert C, et al. Pembrolizumab versus investigator-choice chemotherapy for ipilimumab-refractory melanoma (KEYNOTE-002): a randomised, controlled, phase 2 trial. *The Lancet Oncology*. Elektronische Veröffentlichung vor dem Druck: 24.06.2015;DOI: 10.1016/S1470-2045(15)00083-2. Zugriff am: 15.07.2015.
- Ribas A, Puzanov I, Dummer R, Schadendorf D, Hamid O, Robert C, et al. Pembrolizumab versus investigator-choice chemotherapy for ipilimumab-refractory melanoma (KEYNOTE-002): a randomised, controlled, phase 2 trial - Supplementary appendix. *The Lancet Oncology*. Elektronische Veröffentlichung vor dem Druck: 24.06.2015;DOI: 10.1016/S1470-2045(15)00083-2. Zugriff am: 02.07.2015.

Studienregistereinträge

- ClinicalTrials.gov. 2015. Study of Pembrolizumab (MK-3475) Versus Chemotherapy in Participants With Advanced Melanoma (P08719/KEYNOTE-002). URL: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT01704287>. Zugriff am: 09.06.2015
- EU Clinical Trials Register. 2012. Randomized, Phase II Study of MK-3475 versus Chemotherapy in Patients with Advanced Melanoma. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2012-003030-17/DE>. Zugriff am: 09.06.2015.
- ICTRP Search Portal. 2015. Study of Pembrolizumab (MK-3475) Versus Chemotherapy in Participants With Advanced Melanoma (P08719/KEYNOTE-002). URL: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01704287>. Zugriff am: 09.06.2015.
- PharmNet.Bund. 2012. Randomized, Phase II Study of MK-3475 versus Chemotherapy in Patients with Advanced Melanoma. URL: <https://portal.dimdi.de/websearch/servlet/FlowController/DisplayDocuments>. Zugriff am: 09.06.2015.

KEYNOTE 001

Studienbericht

- MSD SHARP & DOHME 2015. Studienbericht P001: Phase I Study of Single Agent MK-3475 in Patients with Progressive Locally Advanced or Metastatic Carcinoma, Melanoma, and Non-Small Cell Lung Carcinoma.

Publikationen

- Robert C, Ribas A, Wolchok JD, Hodi FS, Hamid O, Kefford R, et al. Anti-programmed-death-receptor-1 treatment with pembrolizumab in ipilimumab-refractory advanced melanoma: a randomised dose-comparison cohort of a phase 1 trial. *Lancet*. 2014;384(9948):1109-17.

Studienregistereinträge

- ClinicalTrials.gov. 2015. Study of Pembrolizumab (MK-3475) in Participants With Progressive Locally Advanced or Metastatic Carcinoma, Melanoma, or Non-small Cell Lung Carcinoma (P07990/MK-3475-001/KEYNOTE-001). URL: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT01295827>. Zugriff am: 10.06.2015.

Studien der STE-Analyse

- Patel PM, Suci S, Mortier L, Kruit WH, Robert C, Schadendorf D, et al. Extended schedule, escalated dose temozolomide versus dacarbazine in stage IV melanoma: final results of a randomised phase III study (EORTC 18032). *Eur J Cancer*. 2011;47(10):1476-83.
- Middleton MR, Grob JJ, Aaronson N, Fierlbeck G, Tilgen W, Seiter S, et al. Randomized phase III study of temozolomide versus dacarbazine in the treatment of patients with advanced metastatic malignant melanoma. *J Clin Oncol*. 2000;18(1):158-66
- Hersh E, Del Vecchio M, Brown M, Kefford R, Loquai C, Testori A, et al. Phase 3, randomized, open-label, multicenter trial of nab-paclitaxel (nab-P) vs dacarbazine (DTIC) in previously untreated patients with metastatic malignant melanoma (MMM) (Abstract). *Pigment Cell Melanoma Res*. 2012;25:863.
- Chapman PB, Hauschild A, Robert C, Haanen JB, Ascierto P, Larkin J, et al. Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. *The New England journal of medicine*. 2011;364(26):2507-16.
- Robert C, Long GV, Brady B, Dutriaux C, Maio M, Mortier L, et al. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. *The New England journal of medicine*. 2015;372(4):320-30.
- Petrella TM, Mihalciou C, McWhirter E, Belanger K, Savage KJ, Song X, et al. Final efficacy results of NCIC CTG IND.202: A randomized phase II study of recombinant interleukin21 (rIL21) in patients with recurrent or metastatic melanoma (MM). *J Clin Oncol*. 2013;31(No 15_suppl (May 20 Supplement)):9032.
- Hamid O, Ilaria R, Jr., Garbe C, Wolter P, Maio M, Hutson TE, et al. A randomized, open-label clinical trial of tasisulam sodium versus paclitaxel as second-line treatment in patients with metastatic melanoma. *Cancer*. 2014;120(13):2016-24.

4.7 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge), die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2014-B-077, Pembrolizumab zur Behandlung des nicht resezierbaren oder metastasierten Melanoms. 2014.
2. MSD SHARP & DOHME. Fachinformation KEYTRUDA® (Pembrolizumab). Stand: Juli 2015.
3. 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. *Journal of the Medical Library Association : JMLA*. 2006;94(4):451-5.
4. Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI). Wie recherchiere ich randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) in EMBASE mit dem Wong-Filter? URL: http://www.dimdi.de/static/de/db/faq/recherche/faq_0015.html_319159480.html. Zugriff am: 26.05.2015.
5. European Medicines Agency (EMA). Guideline on the Evaluation of Anticancer Medicinal Products in Man. Rev. 3; 2005. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/12/WC500017748.pdf. Zugriff am: 05.05.2015.
6. European Medicines Agency (EMA). Guideline on the Evaluation of Anticancer Medicinal Products in Man. Rev. 4; 2012. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/01/WC500137128.pdf. Zugriff am: 05.05.2015.
7. European Medicines Agency (EMA). Appendix 1 to the Guideline on the Evaluation of Anticancer Medicinal Products in Man; Methodological Considerations for Using Progression-free Survival (PFS) as Primary Endpoint in Confirmatory Trials for Registration. 2008. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2009/12/WC500017749.pdf. Zugriff am: 05.05.2015.
8. Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. *Pharm Stat*. 2006;5(3):173-86.
9. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Rapid Report - Aussagekraft von Surrogatendpunkten in der Onkologie. Version 1.1; 2011. URL: https://www.iqwig.de/download/A10-05_Rapid_Report_Version_1-1_Surrogatendpunkte_in_der_Onkologie.pdf. Zugriff am: 25.06.2015.
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. Rabin R, de Charro F. EQ-5D: a measure of health status from the EuroQol Group. *Ann Med*. 2001;33(5):337-43.
12. Cornish D, Holterhues C, van de Poll-Franse LV, Coebergh JW, Nijsten T. A systematic review of health-related quality of life in cutaneous melanoma. *Ann Oncol*. 2009;20 Suppl 6:vi51-8.
13. Velikova G, Coens C, Efficace F, Greimel E, Groenvold M, Johnson C, et al. Health-Related Quality of Life in EORTC clinical trials — 30 years of progress from methodological

developments to making a real impact on oncology practice. *European Journal of Cancer Supplements*. 2012;10(1):141-9.

14. Hjerstad 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. Pickard AS, Wilke CT, Lin HW, Lloyd A. Health utilities using the EQ-5D in studies of cancer. *Pharmacoeconomics*. 2007;25(5):365-84.

18. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden. Version 4.2; 2015. URL: [https://www.iqwig.de/download/IQWiG Methoden Version 4-2.pdf](https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4-2.pdf). Zugriff am: 30.06.2015.

19. Accord. Fachinformation CARBOPLATIN ACCORD® (Carboplatin). Stand: Mai 2015. URL: <http://accord-healthcare.de/produkte/fachinformationen/>. Zugriff am: 02.07.2015.

20. MEDAC. Fachinformation DETIMAC® (Dacarbazin). Stand: Mai 2014. URL: www.fachinfo.de. Zugriff am: 29.06.2015.

21. SUN Pharmaceuticals Germany. Fachinformation TEMOZOLOMIDE SUN® (Temozolomid). Stand: Juni 2015. URL: www.fachinfo.de. Zugriff am: 15.07.2015.

22. Accord. Fachinformation PACLITAXEL ACCORD® (Paclitaxel). Stand: Mai 2015. URL: <http://accord-healthcare.de/produkte/fachinformationen/>. Zugriff am: 02.07.2015.

23. Latimer NR, Abrams KR, Lambert PC, Crowther MJ, Wailoo AJ, Morden JP, et al. Adjusting survival time estimates to account for treatment switching in randomized controlled trials--an economic evaluation context: methods, limitations, and recommendations. *Med Decis Making*. 2014;34(3):387-402.

24. Latimer NR, Abrams K, Lambert P, Crowther M, Wailoo A, Morden J, et al. Adjusting for treatment switching in randomised controlled trials - A simulation study and a simplified two-stage method. *Stat Methods Med Res*. 2014.

25. Maintenance and Support Services Organization (MSSO). Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA). Version 17.0; 2014. URL: http://www.meddra.org/sites/default/files/guidance/file/intguide_17_0_english.pdf. Zugriff am: 29.06.2015.

26. Martín Andrés A, Silva Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. *Computat Stat Data Anal* 1994;17(5):555-74.

27. ClinicalTrials.gov. 2015. Study of Pembrolizumab (MK-3475) Versus Chemotherapy in Participants With Advanced Melanoma (P08719/KEYNOTE-002). URL: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT01704287>. Zugriff am: 09.06.2015

28. EU Clinical Trials Register. 2012. Randomized, Phase II Study of MK-3475 versus Chemotherapy in Patients with Advanced Melanoma. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2012-003030-17/DE>. Zugriff am: 09.06.2015.

29. ICTRP Search Portal. 2015. Study of Pembrolizumab (MK-3475) Versus Chemotherapy in Participants With Advanced Melanoma (P08719/KEYNOTE-002). URL: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01704287>. Zugriff am: 09.06.2015.

30. PharmNet.Bund. 2012. Randomized, Phase II Study of MK-3475 versus Chemotherapy in Patients with Advanced Melanoma. URL:

<https://portal.dimdi.de/websearch/servlet/FlowController/DisplayDocuments>. Zugriff am: 09.06.2015.

31. MSD SHARP & DOHME. Studienbericht P002: Randomized, Phase II Study of MK-3475 versus Chemotherapy in Patients with Advanced Melanoma. 2015.
32. Ribas A, Puzanov I, Dummer R, Schadendorf D, Hamid O, Robert C, et al. Pembrolizumab versus investigator-choice chemotherapy for ipilimumab-refractory melanoma (KEYNOTE-002): a randomised, controlled, phase 2 trial. *The Lancet Oncology*. Elektronische Veröffentlichung vor dem Druck: 24.06.2015;DOI: 10.1016/S1470-2045(15)00083-2. Zugriff am: 15.07.2015.
33. Ribas A, Puzanov I, Dummer R, Schadendorf D, Hamid O, Robert C, et al. Pembrolizumab versus investigator-choice chemotherapy for ipilimumab-refractory melanoma (KEYNOTE-002): a randomised, controlled, phase 2 trial - Supplementary appendix. *The Lancet Oncology*. Elektronische Veröffentlichung vor dem Druck: 24.06.2015;DOI: 10.1016/S1470-2045(15)00083-2. Zugriff am: 02.07.2015.
34. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Leitlinienprogramm Onkologie: Malignes Melanom S3-Leitlinie „Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms“. Version 1.1. AWMF, Deutsche Krebsgesellschaft e.V., Deutsche Krebshilfe e.V.; 2013. URL: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-0241_S3_Melanom_Diagnostik_Therapie_Nachsorge_2013-02.pdf. Zugriff am: 28.04.2015.
35. Garbe C, Peris K, Hauschild A, Saiag P, Middleton M, Spatz A, et al. Diagnosis and treatment of melanoma. European consensus-based interdisciplinary guideline – Update 2012. *European Journal of Cancer*. 2012;48:2375-90.
36. European Medicines Agency (EMA). CHMP assessment report KEYTRUDA. 21. Mai 2015.
37. U.S. Food and Drug Administration (FDA). Guidance for Industry Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics; 2007. URL: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidance/s/ucm071590.pdf>. Zugriff am: 26.06.2015.
38. Korn EL, Liu PY, Lee SJ, Chapman JA, Niedzwiecki D, Suman VJ, et al. Meta-analysis of phase II cooperative group trials in metastatic stage IV melanoma to determine progression-free and overall survival benchmarks for future phase II trials. *J Clin Oncol*. 2008;26(4):527-34.
39. European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC). EORTC QLQ-C30 Scoring Manual. Version 3.0; 2001. URL: <http://www.eortc.be/qol/files/SCManualQLQ-C30.pdf>. Zugriff am: 29.04.2015.
40. EuroQol Group. EQ-5D-3L User Guide - Basic information on how to use the EQ-5D-3L instrument. Version 5.1; 2015. URL: http://www.euroqol.org/fileadmin/user_upload/Documenten/PDF/Folders/Flyers/EQ-5D-3L_UserGuide_2015.pdf. Zugriff am: 30.06.2015.
41. Korn EL, Liu PY, Lee SJ, Chapman JA, Niedzwiecki D, Suman VJ, et al. Meta-analysis of phase II cooperative group trials in metastatic stage IV melanoma to determine progression-free and overall survival benchmarks for future phase II trials - Appendix C. URL: <http://jco.ascopubs.org/content/26/4/527.full>. Zugriff am: 26.06.2015. *J Clin Oncol*. 2008;26(4).
42. Breslow NE. Analysis of Survival Data under the Proportional Hazards Model. *International Statistical Review* 1975;43(1):45-57
43. ClinicalTrials.gov. 2015. Study of Pembrolizumab (MK-3475) in Participants With Progressive Locally Advanced or Metastatic Carcinoma, Melanoma, or Non-small Cell Lung Carcinoma (P07990/MK-3475-001/KEYNOTE-001). URL: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT01295827>. Zugriff am: 10.06.2015.

44. MSD SHARP & DOHME. Studienbericht P001: Phase I Study of Single Agent MK-3475 in Patients with Progressive Locally Advanced or Metastatic Carcinoma, Melanoma, and Non-Small Cell Lung Carcinoma. 2015.
45. Robert C, Ribas A, Wolchok JD, Hodi FS, Hamid O, Kefford R, et al. Anti-programmed-death-receptor-1 treatment with pembrolizumab in ipilimumab-refractory advanced melanoma: a randomised dose-comparison cohort of a phase 1 trial. *Lancet*. 2014;384(9948):1109-17.
46. Harbord RM, Higgins JPT. Meta-regression in Stata. *Stata Journal*. 2008;8(4):493-519.
47. Knapp G, Hartung J. Improved tests for a random effects meta-regression with a single covariate. *Stat Med*. 2003;22(17):2693-710.
48. ClinicalTrials.gov. 2015. Temozolomide Versus Dacarbazine in Stage IV Metastatic Melanoma (Study P03267). URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00091572>. Zugriff am 18.06.2015.
49. Patel PM, Suci S, Mortier L, Kruit WH, Robert C, Schadendorf D, et al. Extended schedule, escalated dose temozolomide versus dacarbazine in stage IV melanoma: final results of a randomised phase III study (EORTC 18032). *Eur J Cancer*. 2011;47(10):1476-83.
50. Middleton MR, Grob JJ, Aaronson N, Fierlbeck G, Tilgen W, Seiter S, et al. Randomized phase III study of temozolomide versus dacarbazine in the treatment of patients with advanced metastatic malignant melanoma. *J Clin Oncol*. 2000;18(1):158-66.
51. ClinicalTrials.gov. 2014. A Trial of ABI-007 Versus Dacarbazine in Previously Untreated Patients With Metastatic Malignant Melanoma. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00864253>. Zugriff am: 26.06.2015.
52. Hersh E, Del Vecchio M, Brown M, Kefford R, Loquai C, Testori A, et al. Phase 3, randomized, open-label, multicenter trial of nab-paclitaxel (nab-P) vs dacarbazine (DTIC) in previously untreated patients with metastatic malignant melanoma (MMM) (Abstract). Society for Melanoma Research 2012 Congress. *Pigment Cell Melanoma Res*. 2012;25:863.
53. ClinicalTrials.gov. 2012. A Study of RO5185426 in Comparison With Dacarbazine in Previously Untreated Patients With Metastatic Melanoma (BRIM 3). URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01006980?term=NCT01006980&rank=1>. Zugriff am: 11.06.2015.
54. Chapman PB, Hauschild A, Robert C, Haanen JB, Ascierto P, Larkin J, et al. Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. *The New England journal of medicine*. 2011;364(26):2507-16.
55. ClinicalTrials.gov. 2015. Study of BMS-936558 vs. Dacarbazine in Untreated, Unresectable or Metastatic Melanoma (CheckMate 066). URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01721772?term=NCT01721772&rank=1>. Zugriff am: 11.06.2015.
56. Robert C, Long GV, Brady B, Dutriaux C, Maio M, Mortier L, et al. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. *The New England journal of medicine*. 2015;372(4):320-30.
57. Robert C, Long GV, Brady B, Dutriaux C, Maio M, Mortier L, et al. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation - Supplementary Appendix. *The New England journal of medicine*. 2015;372(4):320-30.
58. ClinicalTrials.gov. 2015. Phase II Study of Interleukin-21 (rIL-21) vs Dacarbazine (DTIC) in Patients With Metastatic or Recurrent Melanoma. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01152788>. Zugriff am: 07.07.2015.
59. Petrella TM, Mihalciou C, McWhirter E, Belanger K, Savage KJ, Song X, et al. Final efficacy results of NCIC CTG IND.202: A randomized phase II study of recombinant interleukin21 (rIL21) in patients with recurrent or metastatic melanoma (MM). *J Clin Oncol*. 2013;31(No 15_suppl (May 20 Supplement)):9032.

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

60. ClinicalTrials.gov. 2011. A Study of Tasisulam Versus Paclitaxel as Treatment for Metastatic Melanoma (SUMMIT-1). URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01006252?term=NCT01006252&rank=1>. Zugriff am: 18.06.2015.
61. Hamid O, Ilaria R, Jr., Garbe C, Wolter P, Maio M, Hutson TE, et al. A randomized, open-label clinical trial of tasisulam sodium versus paclitaxel as second-line treatment in patients with metastatic melanoma. *Cancer*. 2014;120(13):2016-24.
62. World Health Organization (WHO). WHO Handbook for reporting results for cancer treatment. WHO offset publication No. 48; 1979. URL: http://whqlibdoc.who.int/offset/WHO_OFFSET_48.pdf. Zugriff am: 30.06.2015.
63. GlaxoSmithKline (GSK). Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Dabrafenib (Tafinlar®), Modul 4A. Stand: 20.09.2013. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-391/2013-09-20_Modul4_Dabrafenib.pdf. Zugriff am: 16.06.2015.
64. Roche Pharma. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Vemurafenib (Zelboraf®), Modul 4A. Stand: 17.02.2012. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-112/2012-02-17_Modul4A_Vemurafenib.pdf. Zugriff am: 07.07.2015.

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	08.12.2010	
Zeitsegment	1980 to 2010 week 50	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ¹⁷] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Meglitinide/	848
2	Nateglinide/	1686
3	Repaglinide/	2118
4	(glinid* or meglitinid* or nateglinid* or repaglinid*).ab,ti.	1069
5	(starlix or novonorm or novo norm or prandin).ab,ti.	32
6	(105816-04-4 or 135062-02-1).rn.	2854
7	or/1-6	3467
8	Diabetes mellitus/	224164
9	Non Insulin dependent Diabetes mellitus/	91081
10	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	379777
11	or/8-10	454517
12	(random* or double-blind*).tw.	650136
13	placebo*.mp.	243550
14	or/12-13	773621
15	and/7,11,14	719

¹⁷ 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“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

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

Datenbankname	MEDLINE	
Suchoberfläche	DIMDI	
Datum der Suche	18.05.2015	
Zeitsegment	1950 bis 2015 (Woche 21)	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ¹⁸] - Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	ME60	24919313
2	FT=MELANOM?	101799
3	FT=SKIN , NEOPLASM?	96233
4	FT=SKIN , CANCER?	15250
5	FT=SKIN , TUMO#R?	6749
6	FT=SKIN , CARCINOM?	1071
7	FT=SKIN , MALIGNANC?	543
8	FT=CANCER? OF # SKIN	1446
9	FT=MELANOCYTOBLASTOM?	32
10	FT=MELANOBLASTOM?	490
11	FT=MELANOCARCINOM?	97
12	FT=N#EVOCARCINOM?	80
13	2 OR 3 OR 4 OR 5 OR 6 OR 7 OR 8 OR 9 OR 10 OR 11 OR 12	173574
14	CT D MELANOM?	88157
15	CT D SKIN NEOPLASM?	99140
16	14 OR 15	153597
17	13 OR 16	182741
18	PEMBROLIZUMAB/(TI; AB; TE)	78
19	LAMBROLIZUMAB/(TI; AB; TE)	10
20	KEYTRUDA/(TI; AB; TE)	4
21	(SCH-900475 OR SCH900475 OR SCH 900475)/(TI; AB; TE)	0
22	(MK-3475 OR MK3475 OR MK 3475)/(TI; AB; TE)	21
23	(PD-1 OR PD1 OR PROGRAMMED CELL DEATH 1)/(TI; AB; TE)	3683
24	18 OR 19 OR 20 OR 21 OR 22 OR 23	3714
25	DT=RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL	387130
26	RANDOMI %ED?/(TI; AB; TE; CT)	457942
27	PLACEBO?/(TI; AB; TE; CT)	180940
28	25 OR 26 OR 27	683188
29	17 AND 24	409
30	28 AND 29	29

¹⁸ 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.

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

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	DIMDI	
Datum der Suche	18.05.2015	
Zeitsegment	1974 (EMBASE) bzw. 2008 (EMBASE Alert) bis 2015 (Woche 21)	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ¹⁹] - Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	EA08; EM74	26263864
2	FT=MELANOM?	139175
3	FT=SKIN , NEOPLASM?	1781
4	FT=SKIN , CANCER?	33022
5	FT=SKIN , TUMO#R?	35137
6	FT=SKIN , CARCINOM?	7309
7	FT=SKIN , MALIGNANC?	831
8	FT=CANCER? OF # SKIN	1764
9	FT=MELANOCYTOBLASTOM?	14
10	FT=MELANOBLASTOM?	266
11	FT=MELANOCARCINOM?	64
12	FT=N#EVOCARCINOM?	32
13	2 OR 3 OR 4 OR 5 OR 6 OR 7 OR 8 OR 9 OR 10 OR 11 OR 12	189442
14	CT D MELANOM?	129209
15	CT D SKIN NEOPLASM?	266576
16	CT D MELANOBLASTOM?	24
17	14 OR 15 OR 16	367475
18	13 OR 17	386289
19	PEMBROLIZUMAB/(TI; AB; TE)	251
20	LAMBROLIZUMAB/(TI; AB; TE)	58
21	KEYTRUDA/(TI; AB; TE)	4
22	(SCH-900475 OR SCH900475 OR SCH 900475)/(TI; AB; TE)	0
23	(MK-3475 OR MK3475 OR MK 3475)/(TI; AB; TE)	66
24	(PD-1 OR PD1 OR PROGRAMMED CELL DEATH 1)/(TI; AB; TE)	5808
25	19 OR 20 OR 21 OR 22 OR 23 OR 24	5996
26	RANDOM?/(TI; AB)	987183
27	PLACEBO?/(TI; AB; TE; CT)	349950
28	DOUBLE BLIND?/(TI; AB)	158590
29	26 OR 27 OR 28	1205074
30	18 AND 25	921
31	29 AND 30	104

¹⁹ 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.

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

Datenbankname	Cochrane	
Suchoberfläche	The Cochrane Library	
Datum der Suche	18.05.2015	
Zeitsegment	keine zeitliche Einschränkung	
Suchfilter	kein Suchfilter verwendet	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	MeSH descriptor: [Melanoma] explode all trees	1142
2	MeSH descriptor: [Skin Neoplasms] explode all trees	1223
3	melanoma:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	2288
4	skin neoplasm:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	2337
5	skin cancer:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	2321
6	skin tumor:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1371
7	skin carcinoma:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	989
8	skin malignancy:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	207
9	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8	5363
10	Pembrolizumab:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	3
11	Lambrolizumab:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	2
12	Keytruda:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
13	MK-3475 or MK 3475 or MK3475:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	4
14	SCH-900475 or SCH 900475 or SCH900475:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
15	PD-1 or PD1 or (PROGRAMMED CELL DEATH 1):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	169
16	#10 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15	176
17	#9 and #16	21

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

Datenbankname	MEDLINE	
Suchoberfläche	DIMDI	
Datum der Suche	18.05.2015	
Zeitsegment	1950 bis 2015 (Woche 21)	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ²⁰] - Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	ME60	24919313
2	FT=MELANOM?	101799
3	FT=SKIN , NEOPLASM?	96233
4	FT=SKIN , CANCER?	15250
5	FT=SKIN , TUMO#R?	6749
6	FT=SKIN , CARCINOM?	1071
7	FT=SKIN , MALIGNANC?	543
8	FT=CANCER? OF # SKIN	1446
9	FT=MELANOCYTOBLASTOM?	32
10	FT=MELANOBLASTOM?	490
11	FT=MELANOCARCINOM?	97
12	FT=N#EVOCARCINOM?	80
13	2 OR 3 OR 4 OR 5 OR 6 OR 7 OR 8 OR 9 OR 10 OR 11 OR 12	173574
14	CT D MELANOM?	88157
15	CT D SKIN NEOPLASM?	99140
16	14 OR 15	153597
17	13 OR 16	182741
18	PEMBROLIZUMAB/(TI; AB; TE)	78
19	LAMBROLIZUMAB/(TI; AB; TE)	10
20	KEYTRUDA/(TI; AB; TE)	4
21	(SCH-900475 OR SCH900475 OR SCH 900475)/(TI; AB; TE)	0
22	(MK-3475 OR MK3475 OR MK 3475)/(TI; AB; TE)	21
23	(PD-1 OR PD1 OR PROGRAMMED CELL DEATH 1)/(TI; AB; TE)	3683
24	18 OR 19 OR 20 OR 21 OR 22 OR 23	3714
25	DT=RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL	387130
26	RANDOMI %ED?/(TI; AB; TE; CT)	457942
27	PLACEBO?/(TI; AB; TE; CT)	180940
28	25 OR 26 OR 27	683188
29	17 AND 24	409
30	28 AND 29	29

²⁰ 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.

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

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	DIMDI	
Datum der Suche	18.05.2015	
Zeitsegment	1974 (EMBASE) bzw. 2008 (EMBASE Alert) bis 2015 (Woche 21)	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ²¹] - Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	EA08; EM74	26263864
2	FT=MELANOM?	139175
3	FT=SKIN , NEOPLASM?	1781
4	FT=SKIN , CANCER?	33022
5	FT=SKIN , TUMO#R?	35137
6	FT=SKIN , CARCINOM?	7309
7	FT=SKIN , MALIGNANC?	831
8	FT=CANCER? OF # SKIN	1764
9	FT=MELANOCYTOBLASTOM?	14
10	FT=MELANOBLASTOM?	266
11	FT=MELANOCARCINOM?	64
12	FT=N#EVOCARCINOM?	32
13	2 OR 3 OR 4 OR 5 OR 6 OR 7 OR 8 OR 9 OR 10 OR 11 OR 12	189442
14	CT D MELANOM?	129209
15	CT D SKIN NEOPLASM?	266576
16	CT D MELANOBLASTOM?	24
17	14 OR 15 OR 16	367475
18	13 OR 17	386289
19	PEMBROLIZUMAB/(TI; AB; TE)	251
20	LAMBROLIZUMAB/(TI; AB; TE)	58
21	KEYTRUDA/(TI; AB; TE)	4
22	(SCH-900475 OR SCH900475 OR SCH 900475)/(TI; AB; TE)	0
23	(MK-3475 OR MK3475 OR MK 3475)/(TI; AB; TE)	66
24	(PD-1 OR PD1 OR PROGRAMMED CELL DEATH 1)/(TI; AB; TE)	5808
25	19 OR 20 OR 21 OR 22 OR 23 OR 24	5996
26	RANDOM?/(TI; AB)	987183
27	PLACEBO?/(TI; AB; TE; CT)	349950
28	DOUBLE BLIND?/(TI; AB)	158590
29	26 OR 27 OR 28	1205074
30	18 AND 25	921
31	29 AND 30	104

²¹ 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.

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

Datenbankname	Cochrane	
Suchoberfläche	The Cochrane Library	
Datum der Suche	18.05.2015	
Zeitsegment	keine zeitliche Einschränkung	
Suchfilter	kein Suchfilter verwendet	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	MeSH descriptor: [Melanoma] explode all trees	1142
2	MeSH descriptor: [Skin Neoplasms] explode all trees	1223
3	melanoma:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	2288
4	skin neoplasm:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	2337
5	skin cancer:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	2321
6	skin tumor:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1371
7	skin carcinoma:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	989
8	skin malignancy:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	207
9	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8	5363
10	Pembrolizumab:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	3
11	Lambrolizumab:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	2
12	Keytruda:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
13	MK-3475 or MK 3475 or MK3475:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	4
14	SCH-900475 or SCH 900475 or SCH900475:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
15	PD-1 or PD1 or (PROGRAMMED CELL DEATH 1):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	169
16	#10 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15	176
17	#9 and #16	21

Anhang 4-A5: Suche nach in der STE-Analyse berücksichtigten RCT

Datenbankname	MEDLINE	
Suchoberfläche	DIMDI	
Datum der Suche	04.05.2015(Primäre Suche)	
Zeitsegment	1950 bis 2015 (Woche 19)	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ²²] - Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	ME60	24874249
2	FT=MELANOM?	101549
3	FT=SKIN , NEOPLASM?	96052
4	FT=SKIN , CANCER?	15210
5	FT=SKIN , TUMO#R?	6737
6	FT=SKIN , CARCINOM?	1069
7	FT=SKIN , MALIGNANC?	541
8	FT=CANCER? OF # SKIN	1439
9	FT=MELANOCYTOBLASTOM?	32
10	FT=MELANOBLASTOM?	490
11	FT=MELANOCARCINOM?	97
12	FT=N#EVOCARCINOM?	80
13	2 OR 3 OR 4 OR 5 OR 6 OR 7 OR 8 OR 9 OR 10 OR 11 OR 12	173188
14	CT D MELANOM?	87991
15	CT D SKIN NEOPLASM?	98952
16	14 OR 15	153316
17	13 OR 16	182332
18	DACARBAZIN?/(TI;AB;TE)	6398
19	DTIC/(TI;AB;TE)	1023
20	NSC 45388/(TI;AB;TE)	73
21	NSC-45388/(TI;AB;TE)	73
22	BIOCARBAZINE/(TI;AB;TE)	5
23	DECARBAZINE/(TI;AB;TE)	51
24	Deticene/(TI;AB;TE)	10
25	Imidazol? , Carboxamide/(TI;AB;TE)	224
26	Imidazolecarboxamide/(TI;AB;TE)	209
27	ICDT/(TI;AB;TE)	5
28	18 OR 19 OR 20 OR 21 OR 22 OR 23 OR 24 OR 25 OR 26 OR 27	6981
29	Temozolomid?/(TI;AB;TE)	4247
30	Methazolastone/(TI;AB;TE)	1
31	Temoda%/(TI;AB;TE)	71
32	CCRG 81045/(TI;AB;TE)	7
33	CCRG-81045/(TI;AB;TE)	7

²² 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.

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

Datenbankname	MEDLINE	
Suchoberfläche	DIMDI	
Datum der Suche	04.05.2015(Primäre Suche)	
Zeitsegment	1950 bis 2015 (Woche 19)	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ²²] - Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
34	MB 39831/(TI;AB;TE)	0
35	MB-39831/(TI;AB;TE)	0
36	M&B 39831/(TI;AB;TE)	3
37	M&B-39831/(TI;AB;TE)	3
38	TMZ-Bioshuttle/(TI;AB;TE)	5
39	NSC 362856/(TI;AB;TE)	4
40	NSC-362856/(TI;AB;TE)	4
41	29 OR 30 OR 31 OR 32 OR 33 OR 34 OR 35 OR 36 OR 37 OR 38 OR 39 OR 40	4254
42	Carboplat##/(TI;AB;TE)	13440
43	CBDCA/(TI;AB;TE)	762
44	Paraplatin/(TI;AB;TE)	85
45	Ercar/(TI;AB;TE)	2
46	Carbosol/(TI;AB;TE)	0
47	(cis-Diammine(cyclobutanedicarboxylato)platinum II)/(TI;AB;TE)	4
48	Ribocarbo/(TI;AB;TE)	1
49	JM-8/(TI;AB;TE)	32
50	JM 8/(TI;AB;TE)	32
51	JM8/(TI;AB;TE)	59
52	NSC-241240/(TI;AB;TE)	12
53	NSC 241240/(TI;AB;TE)	1
54	41575-94-4/(TI;AB;TE)	0
55	42 OR 43 OR 44 OR 45 OR 46 OR 47 OR 48 OR 49 OR 50 OR 51 OR 52 OR 53 OR 54	13576
56	Paclitaxel/(TI;AB;TE)	26569
57	ABI 007/(TI;AB;TE)	39
58	Abraxane/(TI;AB;TE)	124
59	Anzatax/(TI;AB;TE)	4
60	NSC 125973/(TI;AB;TE)	8
61	Onxol/(TI;AB;TE)	1
62	Paxene/(TI;AB;TE)	3
63	Praxel/(TI;AB;TE)	0
64	Taxol/(TI;AB;TE)	6483
65	NSC-125973/(TI;AB;TE)	8
66	56 OR 57 OR 58 OR 59 OR 60 OR 61 OR 62 OR 63 OR 64 OR 65	28419
67	28 OR 41 OR 55 OR 66	45716
68	DT=RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL	386182
69	RANDOMI%ED?/(TI;AB;TE;CT)	456561
70	PLACEBO?/(TI;AB;TE;CT)	180610
71	68 OR 69 OR 70	681424
72	17 AND 67 AND 71	332

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

Datenbankname	MEDLINE	
Suchoberfläche	DIMDI	
Datum der Suche	04.08.2015(Nachrecherche)	
Zeitsegment	04.05.2015 – 04.08.2015	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle] - Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	ME60	
2	FT=MELANOM?	4849
3	FT=SKIN , NEOPLASM?	2600
4	FT=SKIN , CANCER?	1012
5	FT=SKIN , TUMO#R?	247
6	FT=SKIN , CARCINOM?	29
7	FT=SKIN , MALIGNANC?	45
8	FT=CANCER? OF # SKIN	82
9	FT=MELANOCYTOBLASTOM?	0
10	FT=MELANOBLASTOM?	0
11	FT=MELANOCARCINOM?	1
12	FT=N#EVOCARCINOM?	0
13	2 OR 3 OR 4 OR 5 OR 6 OR 7 OR 8 OR 9 OR 10 OR 11 OR 12	7004
14	CT D MELANOM?	2289
15	CT D SKIN NEOPLASM?	2629
16	14 OR 15	3842
17	13 OR 16	7233
18	DACARBAZIN?/(TI;AB;TE)	261
19	DTIC/(TI;AB;TE)	13
20	NSC 45388/(TI;AB;TE)	0
21	NSC-45388/(TI;AB;TE)	0
22	BIOCARBAZINE/(TI;AB;TE)	0
23	DECARBAZINE/(TI;AB;TE)	0
24	Deticene/(TI;AB;TE)	0
25	Imidazol? , Carboxamide/(TI;AB;TE)	5
26	Imidazolecarboxamide/(TI;AB;TE)	4
27	ICDT/(TI;AB;TE)	0
28	18 OR 19 OR 20 OR 21 OR 22 OR 23 OR 24 OR 25 OR 26 OR 27	269
29	Temozolomid?/(TI;AB;TE)	468
30	Methazolastone/(TI;AB;TE)	0
31	Temoda%/(TI;AB;TE)	2
32	CCRG 81045/(TI;AB;TE)	0
33	CCRG-81045/(TI;AB;TE)	0
34	MB 39831/(TI;AB;TE)	0
35	MB-39831/(TI;AB;TE)	0
36	M&B 39831/(TI;AB;TE)	0
37	M&B-39831/(TI;AB;TE)	0
38	TMZ-Bioshuttle/(TI;AB;TE)	0
39	NSC 362856/(TI;AB;TE)	0
40	NSC-362856/(TI;AB;TE)	0

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

41	29 OR 30 OR 31 OR 32 OR 33 OR 34 OR 35 OR 36 OR 37 OR 38 OR 39 OR 40	468
42	Carboplat##/(TI;AB;TE)	604
43	CBDCA/(TI;AB;TE)	7
44	Paraplatin/(TI;AB;TE)	2
45	Ercar/(TI;AB;TE)	0
46	Carbosol/(TI;AB;TE)	0
47	(cis-Diammine(cyclobutanedicarboxylato)platinum II)/(TI;AB;TE)	0
48	Ribocarbo/(TI;AB;TE)	0
49	JM-8/(TI;AB;TE)	0
50	JM 8/(TI;AB;TE)	0
51	JM8/(TI;AB;TE)	1
52	NSC-241240/(TI;AB;TE)	0
53	NSC 241240/(TI;AB;TE)	0
54	41575-94-4/(TI;AB;TE)	0
55	42 OR 43 OR 44 OR 45 OR 46 OR 47 OR 48 OR 49 OR 50 OR 51 OR 52 OR 53 OR 54	605
56	Paclitaxel/(TI;AB;TE)	1492
57	ABI 007/(TI;AB;TE)	1
58	Abraxane/(TI;AB;TE)	15
59	Anzatax/(TI;AB;TE)	1
60	NSC 125973/(TI;AB;TE)	0
61	Onxol/(TI;AB;TE)	0
62	Paxene/(TI;AB;TE)	0
63	Praxel/(TI;AB;TE)	0
64	Taxol/(TI;AB;TE)	207
65	NSC-125973/(TI;AB;TE)	0
66	56 OR 57 OR 58 OR 59 OR 60 OR 61 OR 62 OR 63 OR 64 OR 65	1574
67	28 OR 41 OR 55 OR 66	2487
68	DT=RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL	14268
69	RANDOMI%ED?/(TI;AB;TE;CT)	34279
70	PLACEBO?/(TI;AB;TE;CT)	9501
71	68 OR 69 OR 70	41800
72	17 AND 67 AND 71	17

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

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	DIMDI	
Datum der Suche	04.05.2015 (Primäre Suche)	
Zeitsegment	1974 (EMBASE) bzw. 2008 (EMBASE Alert) bis 2015 (Woche 21)	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ²³] - Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	EA08; EM74	26170686
2	FT=MELANOM?	138631
3	FT=SKIN , NEOPLASM?	1718
4	FT=SKIN , CANCER?	32849
5	FT=SKIN , TUMO#R?	35060
6	FT=SKIN , CARCINOM?	7274
7	FT=SKIN , MALIGNANC?	829
8	FT=CANCER? OF # SKIN	1743
9	FT=MELANOCYTOBLASTOM?	14
10	FT=MELANOBLASTOM?	266
11	FT=MELANOCARCINOM?	63
12	FT=N#EVOCARCINOM?	32
13	2 OR 3 OR 4 OR 5 OR 6 OR 7 OR 8 OR 9 OR 10 OR 11 OR 12	188693
14	CT D MELANOM?	128672
15	CT D SKIN NEOPLASM?	265768
16	CT D MELANOBLASTOM?	24
17	14 OR 15 OR 16	366283
18	13 OR 17	385021
19	DACARBAZIN?/(TI; AB; TE)	16102
20	DTIC/(TI; AB; TE)	1458
21	NSC 45388/(TI; AB; TE)	69
22	NSC-45388/(TI; AB; TE)	69
23	BIOCARBAZINE/(TI; AB; TE)	12
24	DECARBAZINE/(TI; AB; TE)	65
25	DETICENE/(TI; AB; TE)	16
26	IMIDAZOL? , CARBOXAMIDE/(TI; AB; TE)	268
27	IMIDAZOLECARBOXAMIDE/(TI; AB; TE)	2003
28	ICDT/(TI; AB; TE)	6
29	19 OR 20 OR 21 OR 22 OR 23 OR 24 OR 25 OR 26 OR 27 OR 28	18372
30	TEMOZOLOMID? /(TI; AB; TE)	14763
31	METHAZOLASTONE/(TI; AB; TE)	1
32	TEMODA%/(TI; AB; TE)	134
33	CCRG 81045/(TI; AB; TE)	13
34	CCRG-81045/(TI; AB; TE)	13

²³ 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.

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

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	DIMDI	
Datum der Suche	04.05.2015 (Primäre Suche)	
Zeitsegment	1974 (EMBASE) bzw. 2008 (EMBASE Alert) bis 2015 (Woche 21)	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ²³] - Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
35	MB 39831/(TI; AB; TE)	1
36	MB-39831/(TI; AB; TE)	1
37	M&B 39831/(TI; AB; TE)	5
38	M&B-39831/(TI; AB; TE)	5
39	TMZ-BIOSHUTTLE/(TI; AB; TE)	6
40	NSC 362856/(TI; AB; TE)	8
41	NSC-362856/(TI; AB; TE)	8
42	30 OR 31 OR 32 OR 33 OR 34 OR 35 OR 36 OR 37 OR 38 OR 39 OR 40 OR 41	14797
43	CARBOPLAT##/(TI; AB; TE)	48578
44	CBDCA/(TI; AB; TE)	1020
45	PARAPLATIN/(TI; AB; TE)	98
46	ERCAR/(TI; AB; TE)	0
47	CARBOSOL/(TI; AB; TE)	1
48	(CIS-DIAMMINE(CYCLOBUTANEDICARBOXYLATO)PLATINUM II)/(TI; AB;	4
49	RIBOCARBO/(TI; AB; TE)	1
50	JM-8/(TI; AB; TE)	33
51	JM 8/(TI; AB; TE)	33
52	JM8/(TI; AB; TE)	68
53	NSC-241240/(TI; AB; TE)	11
54	NSC 241240/(TI; AB; TE)	11
55	41575-94-4/(TI; AB; TE)	0
56	43 OR 44 OR 45 OR 46 OR 47 OR 48 OR 49 OR 50 OR 51 OR 52 OR 53 OR 54 OR 55	48771
57	PACLITAXEL/(TI; AB; TE)	73321
58	ABI 007/(TI; AB; TE)	52
59	ABRAXANE/(TI; AB; TE)	247
60	ANZATAX/(TI; AB; TE)	7
61	NSC 125973/(TI; AB; TE)	10
62	ONXOL/(TI; AB; TE)	1
63	PAXENE/(TI; AB; TE)	4
64	PRAXEL/(TI; AB; TE)	0
65	TAXOL/(TI; AB; TE)	8176
66	NSC-125973/(TI; AB; TE)	10
67	57 OR 58 OR 59 OR 60 OR 61 OR 62 OR 63 OR 64 OR 65 OR 66	75243
68	29 OR 42 OR 56 OR 67	128455
69	RANDOM?/(TI; AB)	981666
70	PLACEBO?/(TI; AB; TE; CT)	348628
71	DOUBLE BLIND?/(TI; AB)	157905
72	69 OR 70 OR 71	1198937
73	18 AND 68 AND 72	1786

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

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	DIMDI	
Datum der Suche	04.08.2015(Nachrecherche)	
Zeitsegment	04.05.2015 – 04.08.2015	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle] - Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	EA08; EM74	
2	FT=MELANOM?	3817
3	FT=SKIN , NEOPLASM?	304
4	FT=SKIN , CANCER?	996
5	FT=SKIN , TUMO#R?	444
6	FT=SKIN , CARCINOM?	156
7	FT=SKIN , MALIGNANC?	33
8	FT=CANCER? OF # SKIN	65
9	FT=MELANOCYTOBLASTOM?	0
10	FT=MELANOBLASTOM?	0
11	FT=MELANOCARCINOM?	0
12	FT=N#EVOCARCINOM?	0
13	2 OR 3 OR 4 OR 5 OR 6 OR 7 OR 8 OR 9 OR 10 OR 11 OR 12	4870
14	CT D MELANOM?	2923
15	CT D SKIN NEOPLASM?	4578
16	CT D MELANOBLASTOM?	0
17	14 OR 15 OR 16	6832
18	13 OR 17	8158
19	DACARBAZIN?/(TI; AB; TE)	228
20	DTIC/(TI; AB; TE)	8
21	NSC 45388/(TI; AB; TE)	0
22	NSC-45388/(TI; AB; TE)	0
23	BIOCARBAZINE/(TI; AB; TE)	0
24	DECARBAZINE/(TI; AB; TE)	0
25	DETICENE/(TI; AB; TE)	0
26	IMIDAZOL? , CARBOXAMIDE/(TI; AB; TE)	3
27	IMIDAZOLECARBOXAMIDE/(TI; AB; TE)	37
28	ICDT/(TI; AB; TE)	0
29	19 OR 20 OR 21 OR 22 OR 23 OR 24 OR 25 OR 26 OR 27 OR 28	268
30	TEMOZOLOMID? /(TI; AB; TE)	549
31	METHAZOLASTONE/(TI; AB; TE)	0
32	TEMODA%/(TI; AB; TE)	2
33	CCRG 81045/(TI; AB; TE)	0
34	CCRG-81045/(TI; AB; TE)	0
35	MB 39831/(TI; AB; TE)	0
36	MB-39831/(TI; AB; TE)	0
37	M&B 39831/(TI; AB; TE)	0
38	M&B-39831/(TI; AB; TE)	0
39	TMZ-BIOSHUTTLE/(TI; AB; TE)	0
40	NSC 362856/(TI; AB; TE)	0

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

41	NSC-362856/(TI; AB; TE)	0
42	30 OR 31 OR 32 OR 33 OR 34 OR 35 OR 36 OR 37 OR 38 OR 39 OR 40 OR 41	549
43	CARBOPLAT##/(TI; AB; TE)	1160
44	CBDCA/(TI; AB; TE)	32
45	PARAPLATIN/(TI; AB; TE)	1
	ERCAR/(TI; AB; TE)	0
47	CARBOSOL/(TI; AB; TE)	0
48	(CIS-DIAMMINE(CYCLOBUTANEDICARBOXYLATO)PLATINUM II) /(TI; AB;	0
49	RIBOCARBO/(TI; AB; TE)	0
50	JM-8/(TI; AB; TE)	0
51	JM 8/(TI; AB; TE)	0
52	JM8/(TI; AB; TE)	0
53	NSC-241240/(TI; AB; TE)	0
54	NSC 241240/(TI; AB; TE)	0
55	41575-94-4/(TI; AB; TE)	0
56	43 OR 44 OR 45 OR 46 OR 47 OR 48 OR 49 OR 50 OR 51 OR 52 OR 53 OR 54 OR 55	1174
57	PACLITAXEL/(TI; AB; TE)	1956
58	ABI 007/(TI; AB; TE)	2
59	ABRAXANE/(TI; AB; TE)	12
60	ANZATAX/(TI; AB; TE)	2
61	NSC 125973/(TI; AB; TE)	0
62	ONXOL/(TI; AB; TE)	0
63	PAXENE/(TI; AB; TE)	0
64	PRAXEL/(TI; AB; TE)	0
65	TAXOL/(TI; AB; TE)	128
66	NSC-125973/(TI; AB; TE)	0
67	57 OR 58 OR 59 OR 60 OR 61 OR 62 OR 63 OR 64 OR 65 OR 66	2009
68	29 OR 42 OR 56 OR 67	3317
69	RANDOM?/(TI; AB)	36499
70	PLACEBO?/(TI; AB; TE; CT)	7649
71	DOUBLE BLIND?/(TI; AB)	3894
72	69 OR 70 OR 71	39583
73	18 AND 68 AND 72	31

Datenbankname		Cochrane
Suchoberfläche		The Cochrane Library
Datum der Suche		04.05.2015 (Primäre Suche)
Zeitsegment		keine zeitliche Einschränkung
Suchfilter		kein Suchfilter verwendet
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	MeSH descriptor: [Melanoma] explode all trees	1130
2	MeSH descriptor: [Skin Neoplasms] explode all trees	1219
3	“melanoma”:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	2278
4	“skin neoplasm”:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1247
5	“skin cancer”:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	606
6	“skin tumor”:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	64
7	“skin carcinoma”:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	38
8	“skin malignancy”:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	9
9	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8	3155
10	“dacarbazine”:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	698
11	“DTIC”:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	241
12	“NSC 45388”:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	12
13	“NSC-45388”:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	12
14	“Decarbazine”:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	4
15	“Deticene”:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1
16	“imidazolecarboxamide”:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	6
17	“ICDT”:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1
18	#10 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15 or #16 or #17	775
19	“temozolomide”:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	307
20	“temodal”:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	5
21	“temodar”:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	2
22	“TMZ”:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	165
23	#19 or #20 or #21 or #22	385
24	“Carboplatin”:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	2715
25	“CBDCA”:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	102
26	“Paraplatin”:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	10
27	#24 or #25 or #26	2724
28	“Paclitaxel”:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	3625
29	“Abraxane”:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	15
30	“Taxol”:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	318
31	#28 or #29 or #30	3733
32	#18 or #23 or #27 or #31	6301
33	#9 and #32	420

Die Literaturrecherche am 04.08.2015 in den Datenbanken der Cochrane Library umfasst im Vergleich zu der am 04.05.2015 durchgeführten Literaturrecherche sieben zusätzliche Treffer (427 Treffer am 04.08.2015 und 420 Treffer am 04.05.2015).

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

Datenbankname	Cochrane	
Suchoberfläche	The Cochrane Library	
Datum der Suche	04.08.2015 (Nachrecherche)	
Zeitsegment	keine zeitliche Einschränkung	
Suchfilter	kein Suchfilter verwendet	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	MeSH descriptor: [Melanoma] explode all trees	1150
2	MeSH descriptor: [Skin Neoplasms] explode all trees	1228
3	“melanoma”:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	2369
4	“skin neoplasm”:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1257
5	“skin cancer”:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	650
6	“skin tumor”:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	76
7	“skin carcinoma”:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	52
8	“skin malignancy”:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	10
9	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8	3272
10	“dacarbazine”:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	727
11	“DTIC”:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	242
12	“NSC 45388”:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	12
13	“NSC-45388”:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	12
14	“Decarbazine”:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	4
15	“Deticene”:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1
16	“imidazolecarboxamide”:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	7
17	“ICDT”:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1
18	#10 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15 or #16 or #17	797
19	“temozolomide”:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	351
20	“temodal”:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	5
21	“temodar”:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	2
22	“TMZ”:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	187
23	#19 or #20 or #21 or #22	430
24	“Carboplatin”:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	2899
25	“CBDCA”:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	106
26	“Paraplatin”:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	10
27	#24 or #25 or #26	2911
28	“Paclitaxel”:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	3881
29	“Abraxane”:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	17
30	“Taxol”:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	321
31	#28 or #29 or #30	3990
32	#18 or #23 or #27 or #31	6700
33	#9 and #32	427

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

Für die in Abschnitt 4.5.4.2.2 beschriebene Suche in Konferenz-Abstracts wurden folgende Quellen durchsucht:

Quelle	Jahr	Link
American Society of Clinical Oncology (ASCO) (N = 8)	2013	http://meetinglibrary.asco.org/abstractbysubcategory/2013%20ASCO%20Annual%20Meeting/561
	2014	http://meetinglibrary.asco.org/abstractbysubcategory/2014%20ASCO%20Annual%20Meeting/561
International Melanoma Congress presented by the Society for Melanoma Research (SMR) (N = 3)	2013	http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/pcmr.12166/pdf
	2014	http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/pcmr.12317/pdf
European Society for Medical Oncology (ESMO)/European CanCer Organization (ECCO) (N = 1)	2013	http://www.sciencedirect.com/science/journal/09598049/49/supp/S2
	2014	http://annonc.oxfordjournals.org/content/25/suppl_4.toc

Verwendete Suchkriterien:

- Erkrankung: Melanoma
- Studiendesign: RCT
- Intervention: Chemotherapeutika mit dem aktiven Metaboliten MTIC als Monotherapie oder Paclitaxel-basierte Chemotherapie als Monotherapie bzw. in Kombination mit Carboplatin
- Die Endpunkte Gesamtüberleben und/oder Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung wurden erfasst

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern 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 jedes durchsuchte Studienregister ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters (z. B. *clinicaltrials.gov*), die Internetadresse, unter der das Studienregister 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	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	08.12.2010
Suchstrategie	(Starlix OR Novonorm OR Prandin OR Nateglinid OR Repaglinid) [ALL-FIELDS] AND ("Phase II" OR "Phase III" OR "Phase IV") [PHASE]
Treffer	23

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

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	https://clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced
Datum der Suche	19.05.2015
Suchstrategie	(melanoma OR skin neoplasm) [Conditions] AND (Pembrolizumab OR Lambrolizumab OR Keytruda OR MK-3475 OR MK 3475 OR MK3475 OR SCH-900475 OR SCH 900475 OR SCH900475) [Interventions]
Treffer	27

Studienregister	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO)
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx
Datum der Suche	19.05.2015
Suchstrategie	(melanoma) [Condition] AND (Pembrolizumab OR Lambrolizumab OR Keytruda OR MK-3475 OR MK 3475 OR MK3475 OR SCH-900475 OR SCH 900475 OR SCH900475) [Intervention] AND [Recruitment Status: All]
Treffer	21

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

Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	19.05.2015
Suchstrategie	melanoma AND (Pembrolizumab OR Lambrolizumab OR Keytruda OR MK-3475 OR "MK 3475" OR MK3475 OR SCH-900475 OR "SCH 900475" OR SCH900475)
Treffer	4

Studienregister	PharmNet.Bund
Internetadresse	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm
Datum der Suche	19.05.2015
Suchstrategie	Pembrolizumab [Textfelder] ODER Lambrolizumab [Textfelder] ODER Keytruda [Textfelder] ODER MK-3475 [Textfelder] ODER MK3475 [Textfelder] ODER SCH-900475 [Textfelder] ODER SCH900475 [Textfelder] UND melanom? [Textfelder]
Treffer	2

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

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	https://clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced
Datum der Suche	19.05.2015
Suchstrategie	(melanoma OR skin neoplasm) [Conditions] AND (Pembrolizumab OR Lambrolizumab OR Keytruda OR MK-3475 OR MK 3475 OR MK3475 OR SCH-900475 OR SCH 900475 OR SCH900475) [Interventions]
Treffer	27

Studienregister	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO)
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx
Datum der Suche	19.05.2015
Suchstrategie	(melanoma) [Condition] AND (Pembrolizumab OR Lambrolizumab OR Keytruda OR MK-3475 OR MK 3475 OR MK3475 OR SCH-900475 OR SCH 900475 OR SCH900475) [Intervention] AND [Recruitment Status: All]
Treffer	21

Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	19.05.2015
Suchstrategie	melanoma AND (Pembrolizumab OR Lambrolizumab OR Keytruda OR MK-3475 OR "MK 3475" OR MK3475 OR SCH-900475 OR "SCH 900475" OR SCH900475)
Treffer	4

Studienregister	PharmNet.Bund
Internetadresse	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm
Datum der Suche	19.05.2015
Suchstrategie	Pembrolizumab [Textfelder] ODER Lambrolizumab [Textfelder] ODER Keytruda [Textfelder] ODER MK-3475 [Textfelder] ODER MK3475 [Textfelder] ODER SCH-900475 [Textfelder] ODER SCH900475 [Textfelder] UND melanom? [Textfelder]
Treffer	2

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

lfd. Nr.	Autor	Titel	Quelle	Ausschlussgrund
1)	S. Bagcchi	Pembrolizumab for treatment of refractory melanoma	The Lancet. Oncology. 2014;15:e419.	Nicht E3, E6
2)	R. Dummer, A. Daud, I. Puzanov, O. Hamid, D. Schadendorf, C. Robert, J. Schachter, A. Pavlick, R. Gonzalez, F. S. Hodi, L. D. Cranmer, C. Blank, S. J. O'Day, P. A. Ascierto, A. K. S. Salama, N. X. Li, W. Zhou, J. Lis, S. Ebbinghaus, P. S. Kang, A. Ribas	A randomized controlled comparison of pembrolizumab and chemotherapy in patients with ipilimumab-refractory melanoma	Journal of Translational Medicine. 2015;;1-2.	Nicht E6
E3: Vergleichsintervention; E6: Publikationstyp				

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

lfd. Nr.	Autor	Titel	Quelle	Ausschlussgrund
1)	R. Dummer, A. Daud, I. Puzanov, O. Hamid, D. Schadendorf, C. Robert, J. Schachter, A. Pavlick, R. Gonzalez, F. S. Hodi, L. D. Cranmer, C. Blank, S. J. O'Day, P. A. Ascierto, A. K. S. Salama, N. X. Li, W.	A randomized controlled comparison of pembrolizumab and chemotherapy in patients with ipilimumab-refractory melanoma	Journal of Translational Medicine. 2015;;1-2.	Nicht E3, E4, E5

	Zhou, J. Lis, S. Ebbinghaus, P. S. Kang, A. Ribas			
2)	S. Bagcchi	Pembrolizumab for treatment of refractory melanoma	The Lancet. Oncology. 2014;15:e419.	Nicht E3, E5
E3: Patientenrelevante Endpunkte; E4: Studientyp; E5: Publikationstyp				

Anhang 4-C5: Suche nach in der STE-Analyse berücksichtigten RCT

lfd. Nr.	Autor	Titel	Quelle	Ausschlussgrund
1)	National Horizon Scanning Centre (NHSC)	Abraxane for malignant melanoma? first line (Structured abstract)	Health Technology Assessment Database. 2011.	Nicht E1
2)	E. Bajetta	Adjuvant use of interferon alpha 2b is not justified in patients with stage IIb/III melanoma	Nature clinical practice. Oncology. 2008;5:4-5.	Nicht E1
3)	G. O. Coyne, R. A. Madan, J. L. Gulley	Nivolumab: Promising survival signal coupled with limited toxicity raises expectations	Journal of Clinical Oncology. 2014;32:986-988.	Nicht E1
4)	J. M. Kirkwood, M. S. Ernstoff, A. Giuliano, R. Gams, W. A. Robinson and J. Costanzi	Interferon alpha-2a and dacarbazine in melanoma	Journal of the National Cancer Institute. 1990;82:1062-3.	Nicht E1
5)	J. Weber, O. Hamid, A. Amin, S. O'Day, E. Masson, S. M. Goldberg, D. Williams, S. M. Parker, S. D. Chasalow, S. Alaparthi, J. D. Wolchok	Randomized phase I pharmacokinetic study of ipilimumab with or without one of two different chemotherapy regimens in patients with untreated advanced melanoma	Cancer immunity. 2013;13:7.	Nicht E1
6)	M. A. Nahit Sendur, N. Y. Ozdemir, S. Aksoy, M. B. Akinci, N. Zengin	Can bevacizumab be a new treatment approach in metastatic melanoma?	Journal of B.U.ON. 2012;17:601-602.	Nicht E1
7)	S. S. Agarwala	A milestone, yes, but many questions remain unanswered	Community Oncology. 2010;7:398.	Nicht E1
8)	T. Thigpen, R. B. Vance, T. Khansur	The platinum compounds and paclitaxel in the management of carcinomas of the endometrium and uterine cervix	Seminars in Oncology. 1995;22:67-75.	Nicht E1
9)	V. Chiarion-Sileni, J. Pigozzo, P. A. Ascierto, E. Simeone, M. Maio, L. Calabrò, P. Marchetti, F. De Galitiis, A. Testori, P. F. Ferrucci, P. Queirolo, F. Spagnolo, P. Quaglino, F. Carnevale Schianca, M. Mandalà, L. Di Guardo, M. Del Vecchio, V.	Ipilimumab retreatment in patients with pretreated advanced melanoma: The expanded access programme in Italy	British Journal of Cancer. 2014;110:1721-1726.	Nicht E1

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

lfd. Nr.	Autor	Titel	Quelle	Ausschlussgrund
10)	A. Testori, J. Richards, E. Whitman, G. B. Mann, J. Lutzky, L. Camacho, G. Parmiani, G. Tosti, J. M. Kirkwood, A. Hoos, L. Yuh, R. Gupta, P. K. Srivastava	Phase III comparison of vitespen, an autologous tumor-derived heat shock protein gp96 peptide complex vaccine, with physician's choice of treatment for stage IV melanoma: The C-100-21 study group	Journal of Clinical Oncology. 2008;26:955-962.	Nicht E2
11)	G. Mathe, J. L. Misset and B. Serrou	Immunotherapy and chemoimmunotherapy of melanoma: A controlled study with eight years of follow-up. An OncoFrance comparative trial	International Journal of Immunotherapy. 1986;2:69-71.	Nicht E2
12)	C. Zimpfer-Rechner, U. Hofmann, R. Figl, J. C. Becker, U. Trefzer, I. Keller, A. Hauschild, D. Schadendorf, C.	Randomized phase II study of weekly paclitaxel versus paclitaxel and carboplatin as second-line therapy in disseminated melanoma: A multicentre trial of the Dermatologic Co-operative Oncology Group (DeCOG)	Melanoma Research. 2003;13:531-536.	Nicht E3
13)	M. J. M. Dales	First-line ipilimumab bests placebo in trial using DTIC	Oncology Report. 2011;;30.	Nicht E3
14)	C. Fellner	Ipilimumab (Yervoy) prolongs survival in advanced melanoma: Serious side effects and a hefty price tag may limit its use	P and T. 2012;37:503-511.	Nicht E4
15)	J. H. Moon, S. Gailani, M. R. Cooper, D. M. Hayes, V. B. Rege, J. Blom, G. Falkson, P. Maurice, K. Brunner, O. Glidewell and J. F. Holland	Comparison of the combination of 1,3-bis(2-chloroethyl)-1-nitrosourea (BCNU) and vincristine with two dose schedules of 5-(3,3-dimethyl-1-triazino)imidazole 4-carboxamide (DTIC) in the treatment of disseminated malignant melanoma	Cancer. 1975;35:368-71.	Nicht E5
16)	M. E. Costanza, L. Nathanson, D. Schoenfeld, J. Wolter, J. Colsky, W. Regelson, T. Cunningham and N. Sedransk	Results with methyl-CCNU and DTIC in metastatic melanoma	Cancer. 1977;40:1010-5.	Nicht E5
17)	M. E. Costanza, L. Nathanson, W. G. Costello, J. Wolter, S. F. Brunk, J. Colsky, T. Hall, R. A. Oberfield and W.	Results of a randomized study comparing DTIC with TIC mustard in malignant melanoma	Cancer. 1976;37:1654-9.	Nicht E5

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

lfd. Nr.	Autor	Titel	Quelle	Ausschlussgrund
	Regelson			
18)	J. S. Weber, H. Zarour, B. Redman, U. Trefzer, S. O'Day, D. e Vann Eertwegh Ajm, E. Marshall, S. Wagner	Randomized phase 2/3 trial of CpG oligodeoxynucleotide PF-3512676 alone or with dacarbazine for patients with unresectable stage III and IV melanoma	Cancer. 2009;115:3944-3954.	Nicht E5
19)	A. Ribas, R. Kefford, M. A. Marshall, C. J. A. Punt, J. B. Haanen, M. Marmol, C. Garbe, H. Gogas, J. Schachter, G. Linette, P. Lorigan, K. L. Kendra, M. Maio, U. Trefzer, M. Smylie, G. A. McArthur, B. Dreno, P. D. Nathan, J. MacKiewicz, J. M. Kirkwood, J. Gomez-Navarro, B. Huang, D. Pavlov, A. Hauschild	Phase III randomized clinical trial comparing tremelimumab with standard-of-care chemotherapy in patients with advanced melanoma	Journal of Clinical Oncology. 2013;31:616-622.	Nicht E5
20)	A. Y. Bedikian, R. C. DeConti, R. Conry, S. Agarwala, N. Papadopoulos, K. B. Kim, M. Ernstoff, S. Agarwala	Phase 3 study of docosahexaenoic acid-paclitaxel versus dacarbazine in patients with metastatic malignant melanoma	Annals of Oncology. 2011;22:787-793.	Nicht E5
21)	M. F. Avril, S. Aamdal, J. J. Grob, A. Hauschild, P. Mohr, J. J. Bonerandi, M. Weichenthal, K. Neuber, T. Bieber, K. Gilde, V. G. Porta, J. Fra, J. Bonneterre, P. Saïag, D. Kamanabrou, H. Pehamberger, J. Sufliarsky, J. L. G. Larriba, A. Scherrer, Y. Menu	Fotemustine compared with dacarbazine in patients with disseminated malignant melanoma: A phase III study	Journal of Clinical Oncology. 2004;22:1118-1125.	Nicht E5
22)	D. Schadendorf, S. Ugurel, B. Schuler-Thurner, F. O. Nestles, A. Enk, E. B. Brocker, S. Grabbe, W. Rittgen, A. Sucker, C. Zimpfer-Rechner, T. Berger, J. Kamarashev, G. Burg, H. Jonuleit, A. Tuttonberg, J. C.	Dacarbazine (DTIC) versus vaccination with autologous peptide-pulsed dendritic cells (DC) in first-line treatment of patients with metastatic melanoma: A randomized phase III trial of the DC study group of the DeCOG	Annals of Oncology. 2006;17:563-570.	Nicht E5

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

lfd. Nr.	Autor	Titel	Quelle	Ausschlussgrund
	Becker, P. Keikavoussi, E. Kampgen, G. Schuler, E. B. Brockner, D.			
23)	D. L. Ahmann, R. G. Hahn and H. F. Bisel	Clinical evaluation of 5-(3,3-dimethyl-1-triazeno)imidazole-4-carboxamide (NSC-45388), melphalan (NSC-8806), and hydroxyurea (NSC-32065) in the treatment of disseminated malignant melanoma	Cancer chemotherapy reports. Part 1. 1972;56:369-72.	Nicht E5
24)	A. Hauschild, J. J. Grob, L. V. Demidov, T. Jouary, R. Gutzmer, M. Millward, P. Rutkowski, C. U. Blank, J. r Miller Wh, E. Kaempgen, S. Martín-Algarra, B. Karaszewska, C. Mauch, V. Chiarion-Sileni, A. M. Martin, S. Swann, P. Haney, B. Mirakhur, M. E. Guckert, V. Goodman and P. B. Chapman	Dabrafenib in BRAF-mutated metastatic melanoma: a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial	Lancet. 2012;380:358-65.	Nicht E6
25)	G. A. McArthur, P. B. Chapman, C. Robert, J. Larkin, J. B. Haanen, R. Dummer, A. Ribas, D. Hogg, O. Hamid, P. A. Ascierto, C. Garbe, A. Testori, M. Maio, P. Lorigan, C. Lebbé, T. Jouary, D. Schadendorf, S. J. O'Day, J. M. Kirkwood, A. M. Eggermont, B. Dréno, J. A. Sosman, K. T. Flaherty, M. Yin, I. Caro, S. Cheng, K. Trunzer and A. Hauschild	Safety and efficacy of vemurafenib in BRAF(V600E) and BRAF(V600K) mutation-positive melanoma (BRIM-3): extended follow-up of a phase 3, randomised, open-label study	The Lancet. Oncology. 2014;15:323-32.	Nicht E6
26)	G. Kim, A. E. McKee, Y. M. Ning, M. Hazarika, M. Theoret, J. R. Johnson, Q. C. Xu, S. Tang, R. Sridhara, X. Jiang, K. He, D. Roscoe, W. David	FDA approval summary: Vemurafenib for treatment of unresectable or metastatic melanoma with the BRAFV600E mutation	Clinical Cancer Research. 2014;20:4994-5000.	Nicht E6

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

lfd. Nr.	Autor	Titel	Quelle	Ausschlussgrund
	McGuinn, W. S. Helms, A. M. Russell, S. P. Miksinski, J. F. Zirkelbach, J. Earp, Q. Liu, A. Ibrahim, R. Justice, R. Pazdur, K. He			
27)	J. M. Kirkwood, L. Bastholt, C. Robert, J. Sosman, J. Larkin, P. Hersey, M. Middleton, M. Cantarini, V. Zazulina, K. Kemsley, R. Dummer	Phase II, open-label, randomized trial of the MEK1/2 inhibitor selumetinib as monotherapy versus temozolomide in patients with advanced melanoma	Clinical Cancer Research. 2012;18:555-567.	Nicht E6
28)	K. T. Flaherty, C. Robert, P. Hersey, P. Nathan, C. Garbe, M. Milhem, L. V. Demidov, J. C. Hassel, P. Rutkowski, P. Mohr, R. Dummer, U. Trefzer, J. M. G. Larkin, J. Utikal, B. Dreno, M. Nyakas, M. R. Middleton, J. C. Becker, M. Casey, L. J. Sherman, F. S. Wu, D. Ouellet, A. M. Martin, K. Patel, D. Schadendorf	Improved survival with MEK inhibition in BRAF- mutated melanoma	New England Journal of Medicine. 2012;367:107-114.	Nicht E6
29)	K. Young, A. Minchom and J. Larkin	BRIM-1, -2 and -3 trials: Improved survival with vemurafenib in metastatic melanoma patients with a BRAFV600E mutation	Future oncology (London, England). 2012;8:499-507.	Nicht E7
E1: Studientyp; E2: Patientenpopulation; E3: Prüfintervention; E4: Vergleichsintervention; E5: Patientenrelevante Endpunkte; E6: Analysezeitpunkt; E7: Publikationstyp				

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

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien 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

lfd. Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
1)	2012-004907-10	A Multi-Center, Randomized, Controlled, Three-Arm, Phase III Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Two Dosing Schedules of MK-3475 Compared to Ipilimumab in Patients with Advanced Melanoma	Nicht E1, E2, E3
2)	2014-000185-22	A Phase 1b/2, Multicenter, Open-label Trial of Talimogene Laherparepvec in Combination With MK-3475 for Treatment of Previously Untreated, Unresected, Stage IIIB to IVM1c Melanoma	Nicht E1, E2, E3
3)	2014-002950-38	A Phase I/II Study of Pembrolizumab (MK-3475) in Children with advanced melanoma or a PD-L1 positive advanced, relapsed or refractory solid tumor or lymphoma (KEYNOTE-051)	Nicht E1, E3, E5
4)	NCT01295827	Study of Pembrolizumab (MK-3475) in Participants With Progressive Locally Advanced or Metastatic Carcinoma, Melanoma, or Non-small Cell Lung Carcinoma (P07990/MK-3475-001/KEYNOTE-001)	Nicht E3
5)	NCT01789827	Aldelesleukin Imaging in Viewing Tumor Growth in Patients With Stage IV Melanoma Receiving Ipilimumab or Pembrolizumab Therapy	Nicht E1, E2, E3, E5
6)	NCT02009449	A Phase 1 Study of AM0010 in Patients With Advanced Solid Tumors	Nicht E2, E3, E5
7)	NCT02083484	Program for Pembrolizumab (MK-3475) in Participants With Metastatic Melanoma Who Have Failed Standard of Care Therapy Including Ipilimumab (MK-3475-030)	Nicht E3, E5
8)	NCT02085070	MK-3475 in Melanoma and NSCLC Patients With Brain Metastases	Nicht E3, E5
9)	NCT02089685	Safety and Tolerability of Pembrolizumab (MK-3475) + Pegylated Interferon Alfa-2b and Pembrolizumab+ Ipilimumab in Participants With Advanced Melanoma or Renal Cell Carcinoma (MK-3475-029/KEYNOTE-29)	Nicht E1, E3
10)	NCT02112032	Treatment of Advanced Melanoma With MK-3475 and Peginterferon	Nicht E2, E3, E5
11)	NCT02129556	Anti-PD-1 Monoclonal Antibody in Advanced, Trastuzumab-resistant, HER2-positive Breast Cancer	Nicht E1, E2, E3, E5
12)	NCT02130466	A Study of the Safety and Efficacy of Pembrolizumab (MK-3475) in Combination With Trametinib and Dabrafenib in Participants With Advanced Melanoma (MK-3475-022/KEYNOTE-022)	Nicht E1, E2, E3
13)	NCT02180061	Study of MK-3475 (Pembrolizumab) in Participants With Advanced Melanoma (MK-3475-041)	Nicht E1, E3, E5
14)	NCT02298959	Pembrolizumab and Ziv-aflibercept in Treating Patients With Advanced Solid Tumors	Nicht E1, E2, E3, E5
15)	NCT02303366	A Pilot Study of Stereotactic Ablation for Oligometastatic Breast Neoplasia in Combination With the Anti-PD-1 Antibody MK-3475	Nicht E1, E2, E3, E5
16)	NCT02306850	Neoadjuvant Pembrolizumab for Unresectable Stage III and Unresectable Stage IV Melanoma	Nicht E2, E3, E5
17)	NCT02318771	Radiation Therapy and MK-3475 for Patients With	Nicht E1, E2, E3

lfd. Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
		Recurrent/Metastatic Head and Neck Cancer, Renal Cell Cancer, Urothelial Cancer, Melanoma, and Non-Small Cell Lung Cancer	
18)	NCT02339324	Neoadjuvant Combination Biotherapy With Pembrolizumab and High Dose IFN-alfa2b	Nicht E1, E2, E3, E5
19)	NCT02359851	Pembrolizumab in Treating Patients With Advanced Uveal Melanoma	Nicht E1, E3, E5
20)	NCT02362594	Study of Pembrolizumab (MK-3475) Versus Placebo After Complete Resection of High-Risk Stage III Melanoma (MK-3475-054/KEYNOTE-054)	Nicht E1, E2, E3
21)	NCT02395627	Reversing Hormone Therapy Resistance With Epigenetic-Immune Modification	Nicht E1, E2, E3
22)	NCT02407171	Evaluating the Combination of MK-3475 and Stereotactic Body Radiotherapy in Patients With Metastatic Melanoma or NSCLC	Nicht E2, E3, E5
23)	NCT02411656	MK-3475 for Metastatic Inflammatory Breast Cancer (MIBC)	Nicht E1, E2, E3, E5
24)	NCT02432963	Vaccine Therapy and Pembrolizumab in Treating Patients With Solid Tumors That Have Failed Prior Therapy	Nicht E1, E2, E3, E5
25)	NCT02434354	A Tissue Collection Study of Pembrolizumab (MK-3475) in Subjects With Resectable Advanced Melanoma	Nicht E1, E3, E5
26)	NCT02437136	Ph1b/2 Dose-Escalation Study of Entinostat With Pembrolizumab in NSCLC With Expansion Cohorts in NSCLC and Melanoma	Nicht E2, E3, E5
E1: Patientenpopulation; E2: Prüfintervention; E3: Vergleichsintervention; E5: Studientyp			

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

lfd. Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
1)	2012-003030-17	Randomized, Phase II Study of MK-3475 versus Chemotherapy in Patients with Advanced Melanoma	Nicht E4
2)	2012-004907-10	A Multi-Center, Randomized, Controlled, Three-Arm, Phase III Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Two Dosing Schedules of MK-3475 Compared to Ipilimumab in Patients with Advanced Melanoma	Nicht E1, E2
3)	2014-000185-22	A Phase 1b/2, Multicenter, Open-label Trial of Talimogene Laherparepvec in Combination With MK-3475 for Treatment of Previously Untreated, Unresected, Stage IIIB to IVM1c Melanoma	Nicht E1, E2
4)	2014-002950-38	A Phase I/II Study of Pembrolizumab (MK-3475) in Children with advanced melanoma or a PD-L1 positive advanced, relapsed or refractory solid tumor or lymphoma (KEYNOTE-051)	Nicht E1, E4
5)	NCT01789827	Aldesleukin Imaging in Viewing Tumor Growth in Patients With Stage IV Melanoma Receiving Ipilimumab or Pembrolizumab Therapy	Nicht E1, E2, E4
6)	NCT02009449	A Phase 1 Study of AM0010 in Patients With Advanced Solid Tumors	Nicht E2, E4
7)	NCT02083484	Program for Pembrolizumab (MK-3475) in Participants With Metastatic Melanoma Who Have Failed Standard of Care Therapy Including Ipilimumab (MK-3475-030)	Nicht E4
8)	NCT02085070	MK-3475 in Melanoma and NSCLC Patients With Brain Metastases	Nicht E4
9)	NCT02089685	Safety and Tolerability of Pembrolizumab (MK-3475) + Pegylated Interferon Alfa-2b and Pembrolizumab+ Ipilimumab in Participants With Advanced Melanoma or Renal Cell Carcinoma (MK-3475-029/KEYNOTE-29)	Nicht E1
10)	NCT02112032	Treatment of Advanced Melanoma With MK-3475 and Peginterferon	Nicht E2, E4
11)	NCT02129556	Anti-PD-1 Monoclonal Antibody in Advanced, Trastuzumab-resistant, HER2-positive Breast Cancer	Nicht E1, E2, E4
12)	NCT02130466	A Study of the Safety and Efficacy of Pembrolizumab (MK-3475) in Combination With Trametinib and Dabrafenib in Participants With Advanced Melanoma (MK-3475-022/KEYNOTE-022)	Nicht E1, E2
13)	NCT02180061	Study of MK-3475 (Pembrolizumab) in Participants With Advanced Melanoma (MK-3475-041)	Nicht E1, E4
14)	NCT02298959	Pembrolizumab and Ziv-aflibercept in Treating Patients With Advanced Solid Tumors	Nicht E1, E2, E4
15)	NCT02303366	A Pilot Study of Stereotactic Ablation for Oligometastatic Breast Neoplasia in Combination With the Anti-PD-1 Antibody MK-3475	Nicht E1, E2, E4
16)	NCT02306850	Neoadjuvant Pembrolizumab for Unresectable Stage III and Unresectable Stage IV Melanoma	Nicht E2, E4
17)	NCT02318771	Radiation Therapy and MK-3475 for Patients With Recurrent/Metastatic Head and Neck Cancer, Renal	Nicht E1, E2

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

lfd. Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
		Cell Cancer, Urothelial Cancer, Melanoma, and Non-Small Cell Lung Cancer	
18)	NCT02339324	Neoadjuvant Combination Biotherapy With Pembrolizumab and High Dose IFN-alfa2b	Nicht E1, E2, E4
19)	NCT02359851	Pembrolizumab in Treating Patients With Advanced Uveal Melanoma	Nicht E1, E4
20)	NCT02362594	Study of Pembrolizumab (MK-3475) Versus Placebo After Complete Resection of High-Risk Stage III Melanoma (MK-3475-054/KEYNOTE-054)	Nicht E1, E2
21)	NCT02395627	Reversing Hormone Therapy Resistance With Epigenetic-Immune Modification	Nicht E1, E2
22)	NCT02407171	Evaluating the Combination of MK-3475 and Stereotactic Body Radiotherapy in Patients With Metastatic Melanoma or NSCLC	Nicht E2, E4
23)	NCT02411656	MK-3475 for Metastatic Inflammatory Breast Cancer (MIBC)	Nicht E1, E2, E4
24)	NCT02432963	Vaccine Therapy and Pembrolizumab in Treating Patients With Solid Tumors That Have Failed Prior Therapy	Nicht E1, E2, E4
25)	NCT02434354	A Tissue Collection Study of Pembrolizumab (MK-3475) in Subjects With Resectable Advanced Melanoma	Nicht E1, E4
26)	NCT02437136	Ph1b/2 Dose-Escalation Study of Entinostat With Pembrolizumab in NSCLC With Expansion Cohorts in NSCLC and Melanoma	Nicht E2, E4
E1: Patientenpopulation; E2: Intervention; E4: Studientyp			

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.4 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-91 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 4-91 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-91 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie KEYNOTE 002

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Primäre Studienziele für die Beurteilung der Wirksamkeit von Pembrolizumab versus patientenindividuell bestimmter Chemotherapie bei erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasierendem) Melanom, die mit einem BRAF-/MEK-Inhibitor und/oder einer Chemotherapie vorbehandelt sind und deren Krebserkrankung unter oder nach Ipilimumab fortschreitet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung <u>Hypothese:</u> Die Verabreichung von Pembrolizumab wird im Vergleich zur Behandlung mit patientenindividuell bestimmter Chemotherapie zu einer klinisch bedeutsamen Verbesserung des Überlebens ohne Fortschreiten der Krebserkrankung führen. • Gesamtüberleben <u>Hypothese:</u> Die Verabreichung von Pembrolizumab wird im Vergleich zur Behandlung mit patientenindividuell bestimmter Chemotherapie zu einer klinisch bedeutsamen Verbesserung des Gesamtüberlebens führen. <p>Sekundäre Studienziele für die Beurteilung der Wirksamkeit und der Sicherheit von Pembrolizumab versus patientenindividuell bestimmter Chemotherapie bei erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasierendem) Melanom, die mit einem BRAF-/MEK-Inhibitor und/oder einer Chemotherapie vorbehandelt sind und deren Krebserkrankung unter oder nach Ipilimumab fortschreitet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtansprechrates (ORR) <u>Hypothese:</u> Die Verabreichung von Pembrolizumab wird im Vergleich zur Behandlung mit patientenindividuell bestimmter Chemotherapie zu einer klinisch bedeutsamen Verbesserung der Gesamtansprechrates führen. • Ansprechdauer • Gesamtüberleben, Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung und Gesamtansprechrates in der Biomarker positiven Subgruppe definiert durch PD-L1 Expressionslevel • Pharmakokinetisches Profil der Prüfsubstanzen • Sicherheit, Verträglichkeit und Nebenwirkungsprofil der Prüfsubstanzen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Explorative Studienziele für die Beurteilung der Wirksamkeit von Pembrolizumab versus patientenindividuell bestimmter Chemotherapie bei erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasierendem) Melanom, die mit einem BRAF-/MEK-Inhibitor und/oder einer Chemotherapie vorbehandelt sind und deren Krebserkrankung unter oder nach Ipilimumab fortschreitet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtüberleben, Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung und Gesamtansprechrate in Woche 12 • Veränderungen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität vom Ausgangswert mittels EORTC QLQ-C30 Fragebogen • Nutzen für den Patienten mittels EQ-5D Fragebogen • Gesamtüberleben, Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung und Gesamtansprechrate nach Therapiewechsel in die Pembrolizumab-Arme <p>Weitere explorative Ziele waren (Für diese Endpunkte wurden im Studienbericht der Zwischenanalyse nur begrenzte oder gar keine entsprechenden Analysen durchgeführt):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Untersuchung anderer Biomarker, die mit dem Tumorsprechen korrelieren könnten • Bewertung der Unterschiede in den Tumorgewebeeigenschaften in Biopsien während oder nach der Behandlung mit Pembrolizumab im Vergleich zum Ausgangswert.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>Phase II, randomisierte, multizentrische, aktiv-kontrollierte, teilweise verblindete Studie</p> <p>Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasierendem) Melanom, die mit einem BRAF-/MEK-Inhibitor und/oder einer Chemotherapie vorbehandelt sind und deren Krebserkrankung unter oder nach Ipilimumab fortschreitet, wurden im Verhältnis 1:1:1 in eine von drei Behandlungsgruppen randomisiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pembrolizumab 2 mg/kg KG • Pembrolizumab 10 mg/kg KG • Patientenindividuell bestimmte Chemotherapie (Dacarbazin, Temozolomid, Paclitaxel, Carboplatin plus Paclitaxel, Carboplatin) <p>Patienten, die dem Chemotherapie-Arm zugeordnet wurden, eine bestätigte Krankheitsprogression durch ein unabhängiges Prüfkommitee erfahren haben und alle Therapiewechsel-Kriterien zu Monat drei der Studienbehandlung erfüllten, hatten die Möglichkeit in die Pembrolizumab-Arme zu wechseln und 2 mg/kg KG oder 10 mg/kg KG in einer doppelblinden Weise zu erhalten.</p> <p>Die Eignung einer Chemotherapie für einen Patienten wurde vom Studienarzt in Abhängigkeit von der vor Randomisierung erhaltenen Chemotherapie individuell bestimmt: Bei Therapieversagen unter einer Chemotherapie mit dem aktiven Metaboliten MTIC (Dacarbazin,</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Temozolomid), war eine Paclitaxel-basierte Chemotherapie (Paclitaxel, Carboplatin + Paclitaxel) oder eine Chemotherapie mit Carboplatin alleine vorgesehen; bei Therapieversagen unter einer Paclitaxel-basierten Chemotherapie oder einer Chemotherapie mit Carboplatin alleine war eine Chemotherapie mit dem aktiven Metaboliten MTIC vorgesehen. Auf Empfehlung der FDA wurde Carboplatin als Monotherapie im Rahmen der Änderung 01 des Studienprotokolls am 22.04.2013 entfernt. Die Verteilung der Patienten auf die vom Studienarzt vor Randomisierung individuell bestimmten Chemotherapien war in beiden Studienarmen vergleichbar.</p>
3b	<p>Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung</p>	<p><u>Amendment 01 am 22.04.2013:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Änderung der Gesamtansprechrates vom primären zum sekundären Zielkriterium • Auswertungen zur Gesamtansprechrates, Gesamtüberleben und Krankheitskontrollrate („disease control rate“) in Woche 12 entfernt • „Ipilimumab-refraktär“ Definition unter den Einschlusskriterien bestimmt • Folgende Ein- und Ausschlusskriterien wurden angepasst: <ul style="list-style-type: none"> - nur radiologisch diagnostizierte Läsionen werden eingeschlossen - nur neu erhaltenes Tumorgewebe wird akzeptiert - Änderung des Alters ≥ 16 Jahren auf ≥ 18 Jahre - Ausschluss von Patienten, die Ipilimumab nur als adjuvante Therapie erhalten hatten • Optionen im Chemotherapie Behandlungsarm wurden reduziert: <ul style="list-style-type: none"> - Carboplatin als Monotherapie und Temozolomide i.v. wurden entfernt - Dosierungsvorgaben für die Chemotherapie-Optionen wurden spezifiziert • Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE): <ul style="list-style-type: none"> - Ein Fortschreiten der Krebserkrankung im Laufe der Studie wird nicht als SUE betrachtet, solange keine Hospitalisierung stattfindet. - Todesfälle, die nicht im Zusammenhang mit der Medikation stehen und auf eine Progression des Melanoms zurückzuführen sind, werden nicht als SUE betrachtet. - Todesfälle, die nicht im Zusammenhang mit der Medikation stehen und auf klinische Anzeichen oder Symptome für eine Progression des Melanoms zurückzuführen sind, werden als SUE berücksichtigt.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><u>Amendment 02 am 18.09.2013:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtansprechrates: ITT-Analyse wurde hinzugefügt • Durchführung einer zusätzlichen Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt „Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung“ unter Verwendung der „response assessment time“ • Änderung der Definition „Grad ≥ 2 unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse möglicher immunologischer Ätiologie“ zu „Grad ≥ 3 Diarrhöe und Grad ≥ 2 Colitis möglicher immunologischer Ätiologie“
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein- /Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p><u>Einschlusskriterien</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Histologisch oder zytologisch gesicherte Diagnose von nicht resezierbarem oder metastasierendem Melanom, welches der lokalen Therapie nicht zugänglich ist. <ul style="list-style-type: none"> ○ Patient darf keine Diagnose des Uvealmelanoms haben. 2. Patienten müssen refraktär gegenüber Ipilimumab sein, definiert als (Patienten müssen alle der folgenden Kriterien erfüllen): <ul style="list-style-type: none"> ○ Erhielten mindestens zwei Dosen von Ipilimumab 3 mg/kg alle drei Wochen ○ Fortschreitende Erkrankung nach Ipilimumab wird nach irRC (Immune-related response criteria) bewertet. Die ersten Hinweise auf eine fortschreitende Erkrankung müssen durch eine zweite Bewertung bestätigt werden, innerhalb von vier Wochen nach der ersten dokumentierten Krankheitsprogression und in Abwesenheit einer schnellen klinischen Progression. ○ Dokumentierte Krankheitsprogression innerhalb von 24 Wochen nach der letzten Ipilimumab Dosis. Patienten, die mit Ipilimumab erneut behandelt wurden und Patienten, bei denen eine Ipilimumab Behandlung aufrechterhalten wurde, wird die Teilnahme an der Studie erlaubt, solange es eine dokumentierte Krankheitsprogression innerhalb der 24 Wochen nach dem letzten Behandlungsdatum (mit Ipilimumab) gibt. ○ Ipilimumab muss nicht die letzte Therapie vor dem Eintritt in die aktuelle Studie sein, solange der Patient die oben beschriebenen Kriterien erfüllt. 3. Auflösung/Verbesserung der Ipilimumab-bezogenen unerwünschten Ereignisse (einschließlich der immunvermittelten unerwünschten Ereignisse) nach Grad 0-1 und ≤ 10 mg/Tag Prednison (oder äquivalente Dosis) für immunvermittelte unerwünschte Ereignisse für mindestens zwei Wochen vor der ersten Dosis der Studienmedikation. Zusätzlich gilt: <ul style="list-style-type: none"> ○ Keine CTCAE Grad 4 immunvermittelten unerwünschten Ereignisse von Ipilimumab in der Vorgeschichte ○ Keine CTCAE Grad 3 Ereignisse in der Vorgeschichte, welche eine Steroidbehandlung (> 10 mg/Tag Prednison oder äquivalente Dosis) für > 12 Wochen erfordern. ○ Minimum von vier Wochen (Auswaschphase) seit der letzten Ipilimumab Dosis 4. Patienten müssen einverstanden sein, ein neu gewonnenes Tumorgewebe (oder Probe, die innerhalb der 60 Tage vor der Zustimmung erhalten wurde) von einer Kern- oder Exzisionsbiopsie einer Tumorerkrankung die zuvor nicht bestrahlt wurde, für eine Biomarker-

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Analyse bereitzustellen:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Patient muss in der Lage sein, sich einer Tumorbiopsie zu unterziehen ○ Wenn es nicht möglich ist eine neue Biopsie zu gewinnen, benötigt der Patient die Zustimmung des Sponsors, um teilnahmeberechtigt zu sein. <ol style="list-style-type: none"> 5. BRAF V600E oder V600K Mutationsstatus muss zum Zeitpunkt des Screenings bekannt sein. Patienten mit BRAF-mutiertem Melanom müssen zuvor ein Behandlungsregime erhalten haben, welches Vemurafenib, Dabrafenib, oder einen zugelassenen BRAF und/oder MEK-Inhibitor enthält. 6. mindestens eine radiologisch messbare Läsion nach RECIST 1.1, definiert als eine Läsion, deren größter Durchmesser 10 mm beträgt oder Lymphknoten, deren kurze Achse 15 mm aufweist, abgebildet durch CT-Scans oder MRI 7. ≥ 18 Jahre am Tag der Unterzeichnung der Einverständniserklärung 8. ECOG-Leistungsstatus von 0 oder 1 9. Patient muss eine angemessene Organfunktion besitzen, wie es durch die folgenden Laborwerte angegeben ist: <ul style="list-style-type: none"> - Absolute Neutrophilenzahl: $\geq 1,500$ /mcL - Blutplättchen: $\geq 100,000$ /mcL - Hämoglobin: ≥ 9 g/dL oder ≥ 5.6 mmol/L (Kriterien müssen ohne eine Transfusion innerhalb von vier Wochen nach Erhalt der Probe erfüllt sein) - Serumkreatinin: ≤ 1.5 X Obergrenze des Normalwertes - Gesamt-Bilirubin: ≤ 1.5 X Obergrenze des Normalwertes ODER Direktes Bilirubin \leq Obergrenze des Normalwertes für Patienten mit Gesamt-Bilirubin-Levels > 1.5 Obergrenze des Normalwertes - Aspartat-Aminotransferase (AST) und Alanin-Aminotransferase (ALT): ≤ 2.5 X Obergrenze des Normalwertes ODER ≤ 5 X Obergrenze des Normalwertes für Patienten mit Lebermetastasen - Internationale Normalisierte Ratio (INR) oder Prothrombinzeit (PT): ≤ 1.5 X Obergrenze des Normalwertes (nur wenn keine Antikoagulanzen unter Verwendung sind) - Aktivierte Partielle Thromboplastinzeit (aPTT): ≤ 1.5 X Obergrenze des Normalwertes 10. Patient hat sich durch eine schriftliche Einverständniserklärung freiwillig zur Teilnahme an der Studie verpflichtet. 11. Weibliche Patienten im gebärfähigen Alter müssen einen negativen Urin- oder Serum-Schwangerschaftstest innerhalb von 72 Stunden vor Erhalt der ersten Dosis der Studienmedikation aufweisen. 12. Weibliche Patienten, die seit > 2 Jahren nicht frei von Menstruation sind, keine Hysterektomie /Oophorektomie hatten oder nicht chirurgisch sterilisiert wurden, müssen bereit sein, hormonelle Verhütungsmethode zu verwenden, um eine Schwangerschaft zu vermeiden. 13. Männliche Patienten müssen damit einverstanden sein, eine adäquate Verhütungsmethode ab Visite 1 bis 120 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation zu verwenden. <p><u>Ausschlusskriterien</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Chemotherapie, radioaktive oder biologische Krebstherapie innerhalb der vier Wochen vor der ersten Dosis der Studienmedikation <u>oder</u>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Patienten, bei denen eine Krebstherapie mehr als vier Wochen vorher verabreicht wurde und kein CTCAE Grad 1 oder besser bei den unerwünschten Ereignissen wiedererlangt werden konnte.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Die Anforderungen an die vorherige Ipilimumab Behandlung sind im Einschlusskriterium 2 aufgeführt. <ol style="list-style-type: none"> 2. Patienten, die Ipilimumab nur als adjuvante Therapie erhielten. 3. Patient ist derzeit an oder wurde in einer Studie mit einem Prüfpräparat beteiligt oder nutzt ein Prüfverfahren innerhalb der 30 Tage nach der ersten Dosis der Studienmedikation. 4. Antikrebstherapie während der Studie. 5. Patient ist auf chronisch systemischer Steroidtherapie (> 10 mg/Tag Prednison oder Äquivalent) innerhalb der zwei Wochen vor dem geplanten Termin für die erste Dosis der randomisierten Behandlung oder auf jeder anderen Form von Immunsuppressiva. (Patienten, die voraussichtlich eine Prämedikation mit Kortikosteroiden für MK-3475 benötigen, sind für eine Teilnahme an der Studie nicht geeignet.) 6. Vorgeschichte einer hämatologisch malignen Erkrankung, eines Sarkoms oder eines Malignoms des primären zentralen Nervensystems (ZNS) oder eines anderen primären soliden Tumors, 7. Patienten mit bekannten aktiven Metastasen des zentralen Nervensystems (ZNS) und/oder karzinomatöser Meningitis. Patienten mit zuvor behandelten Hirnmetastasen dürfen teilnehmen, vorausgesetzt sie erfüllen die folgenden Kriterien: <ul style="list-style-type: none"> - Inaktiv (ohne Nachweis einer Progression, welche durch CT oder MRI innerhalb von 4 Wochen vor dem geplanten Studienbehandlungsdatum dokumentiert ist), und - Auf ≤10 mg/Tag Prednison oder Äquivalent für mindestens zwei Wochen vor dem geplanten Studienbehandlungsdatum. 8. Patient, der zuvor eine schwere Überempfindlichkeitsreaktion auf die Behandlung mit einem anderen monoklonalen Antikörper hatte. 9. Aktive Autoimmunerkrankung in der Vorgeschichte, welche systemische Steroide oder Immunsuppressiva erfordern. Patienten mit Weißfleckenkrankheit oder gelöstem Asthma im Kindesalter/Atopie bilden eine Ausnahme von dieser Regel. 10. Patienten, die eine Behandlung mit Lebendimpfstoffen innerhalb von 30 Tagen vor der ersten Dosis der Studienmedikation erhielten. 11. Frühere Behandlung mit einem anderen anti-PD-1, PD-L1 oder PD-L2 Wirkstoff 12. Teilnahme in klinischen MK-3475 Studien 13. Aktive Infektionen. 14. Bekannte Vorgeschichte mit dem humanen Immundefizienz-Virus (HIV) 15. Aktive Virushepatitis B oder C. 16. Studienteilnahme des Patienten ist fraglich. 17. Bekannte psychiatrische Störungen oder Störungen aufgrund des Substanzmissbrauchs. 18. Aktiver Alkohol- oder Drogenmissbrauch. 19. Schwangere oder stillende Frauen.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	73 Studienzentren in 12 Ländern: USA (34 Zentren), Deutschland (11 Zentren), Frankreich (5 Zentren), Niederlande (4 Zentren), Spanien (4 Zentren), Schweiz (4 Zentren), Israel (3 Zentren), Italien (3 Zentren), Argentinien (2 Zentren), Australien (1 Zentrum), Norwegen (1 Zentrum), Schweden (1 Zentrum)
5	Interventionen Präzise Angaben zu	<p><u>Interventionsarm</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Pembrolizumab 2 mg/kg KG als 30-minütige intravenöse Infusion alle

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>drei Wochen</p> <ul style="list-style-type: none"> - Pembrolizumab 10 mg/kg KG: als 30-minütige intravenöse Infusion alle drei Wochen <p>Behandlung mit Pembrolizumab bis zum Fortschreiten der Krebserkrankung, Auftreten unzumutbarer Toxizität, Widerruf der Einverständniserklärung durch den Patienten, Therapieabbruch durch den Prüfarzt oder Studienabbruch durch Sponsor.</p> <p><u>Kontrollarm: Patientenindividuell bestimmte Chemotherapie</u></p> <p>Chemotherapie mit dem aktiven Metaboliten MTIC</p> <ul style="list-style-type: none"> - <i>Dacarbazin</i> 1000 mg/m² als intravenöse Infusion alle drei Wochen, jeweils am ersten Tag eines Zyklus - <i>Temozolomid</i> 200 mg/m² oral, einmal täglich an fünf aufeinander folgenden Tagen eines 28-tägigen Behandlungszyklus <p><i>Für Patienten, die in der Vorgeschichte ein Therapieversagen unter einer Chemotherapie mit dem aktiven Metaboliten MTIC hatten:</i></p> <p>Paclitaxel-basierte Chemotherapie</p> <ul style="list-style-type: none"> - <i>Paclitaxel</i> 175 mg/m² als intravenöse Infusion alle drei Wochen, jeweils am ersten Tag eines Zyklus - <i>Carboplatin plus Paclitaxel:</i> <p>Zyklus 1-4: AUC von 6 für Carboplatin und 225 mg/m³ für Paclitaxel</p> <p>Zyklus 5-10 (verbindliche Dosisreduktion): AUC von 5 für Carboplatin und 175 mg/m³ für Paclitaxel Jeweils als intravenöse Infusion alle drei Wochen, am ersten Tag eines Zyklus</p> <p>Patienten, die bereits während der Zyklen 1 bis 4 eine Dosisreduktion hatten, benötigen zum Zyklus 5 keine Dosisreduktion</p> <p>Carboplatin als Monotherapie wurde im Rahmen der Änderung 01 des Studienprotokolls am 22.04.2013 entfernt.</p> <p>Behandlung mit Pembrolizumab bis zum Fortschreiten der Krebserkrankung, Auftreten unzumutbarer Toxizität, Widerruf der Einverständniserklärung durch den Patienten, Therapieabbruch durch den Prüfarzt oder Studienabbruch durch Sponsor.</p>
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten	<p><u>Primäre Wirksamkeitszielkriterien:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung definiert nach RECIST-Kriterien Version 1.1 2. Gesamtüberleben <p><u>Sekundäre Wirksamkeitszielkriterien:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Gesamtansprechraten definiert nach RECIST-Kriterien Version 1.1

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p>2. Ansprechdauer</p> <p>3. Für die PD-L1 positiv exprimierende Subgruppe:</p> <ol style="list-style-type: none"> a. Gesamtansprechrates (definiert nach RECIST-Kriterien Version 1.1), b. Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung (definiert nach RECIST-Kriterien Version 1.1) c. Gesamtüberleben <p><u>Explorative Zielkriterien:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. EORTC QLQ-C30 in Woche 12 2. EQ-5D in Woche 12 3. Gesamtansprechrates in Woche 12 4. Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung in Woche 12 5. Gesamtüberleben in Woche 12 6. Ansprechrates nach Therapiewechsel in die Pembrolizumab-Arme 7. Ansprechdauer nach Therapiewechsel in die Pembrolizumab-Arme 8. Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung nach Therapiewechsel in die Pembrolizumab-Arme 9. Gesamtüberleben nach Therapiewechsel in die Pembrolizumab-Arme 10. Tumolvolumenänderungen in Woche 12 <p><u>Sicherheitszielkriterien:</u></p> <p>Tier 1:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Diarrhöe (CTCAE-Grad ≥ 3) und Colitis (CTCAE-Grad ≥ 2), mögliche immunologische Ätiologie 2. Hyperthyreose, Hypophysitis und Hypothyreose (CTCAE-Grad ≥ 3), mögliche immunologische Ätiologie 3. Pneumonitis (CTCAE-Grad ≥ 2), mögliche immunologische Ätiologie 4. Hautausschlag (CTCAE-Grad ≥ 3), mögliche immunologische Ätiologie <p>Tier 2:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Unerwünschte Ereignisse 2. Unerwünschte Ereignisse Grad 3-5 3. Schwere unerwünschte Ereignisse 4. Beginn und Dauer des ersten unerwünschten Ereignisses Grad 3-5 5. Therapieassoziierte unerwünschte Ereignisse 6. Therapieassoziierte schwere unerwünschte Ereignisse 7. Therapieassoziierte unerwünschte Ereignisse Grad 3-5 8. Dosisänderung wegen unerwünschtem Ereignis 9. Studienabbruch wegen unerwünschtem Ereignis 10. Todesfälle 11. Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (darunter ≥ 4 Patienten in einer der Behandlungsgruppen) <p>Tier 3:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (Inzidenz < 4

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Patienten in allen Behandlungsgruppen)</p> <p>2. Veränderung zum Ausgangswert-Ergebnis (Labor, EKG, Vitalparameter)</p>
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	<ul style="list-style-type: none"> • Änderung der Gesamtansprechrate vom primären zum sekundären Zielkriterium
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Die kalkulierte Fallzahl beträgt 170 Patienten pro Studienarm. Die Studie ist ereignisgesteuert hinsichtlich des Endpunkts Gesamtüberleben. Die Fallzahlberechnung basiert auf folgenden Annahmen:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Gesamtüberleben folgt einer Exponentialverteilung mit einem Median von 6 Monaten im Chemotherapie-Arm 2) HR = 0,65 (Pembrolizumab vs. Chemotherapie) 3) Rekrutierungszeitraum von 15 Monaten und mindestens neun Monate Nachbeobachtungszeit 4) Dropout-Rate von 2 % in 12 Monaten 5) Irrtumswahrscheinlichkeit 1. Art (α): 1 % 6) Bei 245 Todesfällen und einem HR von 0,65 beträgt die Power 85 %; bei einem HR von 0,60 beträgt die Power 95 %. <p>Bei 180 bis 200 Ereignissen für den Endpunkt Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung und einem HR von 0,55 beträgt die Power 88 % bis 92 % (einseitiger Test, $\alpha = 0,25$)</p>
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<p>Interimsanalyse I:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Analyse der Gesamtansprechrate (sobald 120 randomisierte Patienten mindestens drei Monate nachbeobachtet wurden: nach ca. 10 Monaten) <p>Es war nicht beabsichtigt, die Studie aufgrund fehlender Wirksamkeit zu stoppen.</p> <p>Interimsanalyse II:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Analyse der Endpunkte: Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung, Gesamtüberleben (Datenschnitt: 12.05.2014) <p>Vorzeitiger Studienabbruch bei Überlegenheit im Gesamtüberleben in beiden Pembrolizumab-Armen oder bei Unterlegenheit (HR für das Gesamtüberleben > 0,82 und keine statistische Signifikanz im Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung).</p>
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierung erfolgte telefonisch über ein Interaktives Voice Response System (IVRS).
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1), LDH-Wert (normal vs. erhöht [≥ 110 % ULN]) und BRAF-V600-Mutationsstatus (mutiert vs. Wildtyp) in drei Studienarme.
9	Randomisierung,	Die Patienten wurden zufällig einen der beiden Pembrolizumab-Arme

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	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	(doppel-verblindet gegenüber dem 2 mg/kg- oder dem 10 mg/kg-Arm) oder dem Chemotherapie-Arm zugeordnet und erhielten durch das IVRS eine Patientennummer. Jedem Patient wurde einmalig eine Patientennummer zugeordnet. Die Geheimhaltung war gewährleistet und konnte durch das IVRS nur im Falle einer Gefährdung der Patientensicherheit aufgehoben werden.
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?	Randomisierung durchgeführt von der Biostatistik-Abteilung des Sponsors mittels IVRS.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a+b) Untersucher und Patienten waren in beiden Pembrolizumab-Armen verblindet. Im Chemotherapie-Arm waren die Patienten und der Untersucher nicht verblindet. c) Der primäre Wirksamkeitsendpunkt „Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung“ wurde durch ein zentrales unabhängiges verblindetes Review Komitee beurteilt. Für den primären Wirksamkeitsendpunkt „Gesamtüberleben“ waren die Endpunkterheber nicht verblindet, da es sich bei den für die Nutzenbewertung relevanten Studienarmen um einen offenen Vergleich handelt. Das offene Studiendesign hat jedoch keinen Einfluss auf die Ergebnissicherheit dieses Endpunktes. Die Bewertung der weiteren patientenrelevanten Endpunkte wurde nicht verblindet beurteilt.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht zutreffend.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<u>Primäre Wirksamkeitszielkriterien:</u> Überlegenheit im Gesamtüberleben von Pembrolizumab versus patientenindividuell bestimmter Chemotherapie: <ul style="list-style-type: none"> - Analysepopulation: ITT-Population - Deskriptive Beschreibung über die Kaplan-Meier-Methode (medianes Überleben mit 95 %-KI) - Schätzung der Hazard Ratio inklusive zugehörigem 95 %-KI und p-Wert über ein Cox-Proportional-Hazard-Modell mit der Efron's

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>tie handling“ Methode, adjustiert nach ECOG-Leistungsstatus, LDH-Wert und BRAF-V600-Mutationsstatus.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Sensitivitätsanalysen: <ul style="list-style-type: none"> - Auswertung mit und ohne Zensierung der „Therapiewechsler - Rank-preserving-structural-failure-time (RPSFT)-Ansatz zur Adjustierung der Therapiewechsler - Zweistufiges Verfahren („2-stage Method“) zur Adjustierung der Therapiewechsler - Landmark Analyse nach Woche 12 - Für die vorliegende Nutzenbewertung wird der Zusatznutzen von den Ergebnissen der Adjustierung mittels zweistufigen Verfahrens abgeleitet; Ergebnisse der weiteren Analysen werden ergänzend dargestellt. <p>Überlegenheit im Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung von Pembrolizumab versus patientenindividuell bestimmter Chemotherapie:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Analysepopulation: ITT- Population - Deskriptive Beschreibung über die Kaplan-Meier-Methode (mediane Zeit bis zum Ereignis mit 95 %-KI) - Schätzung der Hazard Ratio inklusive zugehörigem 95 %-KI und p-Wert über ein Cox-Proportional-Hazard-Modell mit der „Efron`s tie handling Methode“ adjustiert nach ECOG-Leistungsstatus, LDH-Wert und BRAF-V600-Mutationsstatus. <p><u>Sekundäre Wirksamkeitszielkriterien:</u></p> <p>Überlegenheit in der Gesamtansprechrate von Pembrolizumab versus patientenindividuell bestimmter Chemotherapie:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Analysepopulation: ITT- und FAS-Population - Relative Risiken nach Miettinen und Nurminen Methode, mit 95 %-KI und p-Werte mit den Stratifizierungsfaktoren ECOG-Leistungsstatus, LDH-Wert und BRAF-V600-Mutationsstatus. <p>Ansprechdauer:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Deskriptive Beschreibung über die Kaplan-Meier-Methode. Nur Patienten mit einem vollständigen oder teilweisen Tumoransprechen werden in der Analyse berücksichtigt. <p><u>Explorative Zielkriterien:</u></p> <p>Vergleichbarkeit im EORTC QLQ-C30 und im EQ-5D von Pembrolizumab versus patientenindividuell bestimmter Chemotherapie:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Analysepopulation: FAS-Population nach ITT-Prinzip - Mittelwertdifferenz und zugehöriges 95 %-KI basierend auf dem cLDA Modell mit den Stratifikationsfaktoren ECOG-Leistungsstatus, LDH-Wert und BRAF-V600-Mutationsstatus als Kovariaten und dem Interaktionsterm aus Behandlungs-Arm und Visite. - Die primäre Analyse der EORTC QLQ-C30 Skalen der Behandlungseffekte über die Zeit basieren auf einem Mixed Effect Model unter der "missing at random" (MAR) Annahme.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> - Zwei Sensitivitätsanalysen mit Ersetzung der fehlenden Werte basierend auf „Missing not at random (MNAR)“ Annahme: <ul style="list-style-type: none"> o Imputation by missing reasons (Pattern-Mixture-Modell) o Control-based imputation - In der vorliegenden Nutzenbewertung wird der Zusatznutzen von den Ergebnissen des Pattern-Mixture-Modells abgeleitet. Die Ergebnisse der Analysen basierend auf der MAR-Annahme sowie der control-based Imputation unter der MNAR-Annahme werden ergänzend als Sensitivitätsanalysen herangezogen. <p><u>Sicherheitszielkriterien:</u></p> <p>Tier 1</p> <ul style="list-style-type: none"> - Analysepopulation: APaT-Population - Relative Risiken nach Miettinen und Nurminen Methode, mit 95 %-KI und p-Werte mit den Stratifizierungsfaktoren ECOG-Leistungsstatus, LDH-Wert und BRAF-V600-Mutationsstatus. <p>Tier 2</p> <ul style="list-style-type: none"> - Analysepopulation: APaT - Relative Risiken nach Miettinen und Nurminen Methode, mit 95 %-KI mit den Stratifizierungsfaktoren ECOG-Leistungsstatus, LDH-Wert und BRAF-V600-Mutationsstatus. <p>Tier 3</p> <ul style="list-style-type: none"> - Analysepopulation: APaT - Deskriptive Statistik <p>Für die vorliegende Nutzenbewertung werden unerwünschte Ereignisse gesamt, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, unerwünschte Ereignisse vom CTCAE-Grad ≥ 3 und unerwünschte Ereignisse die zu einem Therapieabbruch führten, dargestellt. Zusätzlich werden spezifische unerwünschte Ereignisse bewertet. Neben den immunvermittelten unerwünschten Ereignissen (Gesamtrate und Grade 3-5), die ausschließlich bei Patienten in den Pembrolizumab Studienarmen erhoben wurden und auf der Einschätzung des Prüfarztes beruhen, werden auch die typischen Nebenwirkungen der zweckmäßigen Vergleichstherapie unter dem Endpunkt Häufige unerwünschte Ereignisse abgebildet.</p> <p>Zu Monat drei wird für alle Kategorien das Relative Risiko als Effektschätzer berechnet. Bei Ereigniszahlen ≤ 1 % in mindestens einer Zelle wurde die Peto-Odds Ratio statt des Relativen Risikos angegeben. Die p-Werte wurden mit einem unbedingten exakten Test berechnet (CSZ-Methode). Das Ausmaß des Zusatznutzens für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse wurde zum Zeitpunkt des Beginns des erlaubten Therapiewechsels vom Chemotherapie-Arm zum Pembrolizumab-Arm (Monat drei) abgeleitet, da nur diese Effektschätzer für die vorliegende Nutzenbewertung interpretierbar sind.</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen	<p><u>Subgruppenanalysen</u></p> <p>Für die primären Wirksamkeitszielkriterien wurden folgende Subgruppen</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	und adjustierte Analysen	<p>analysiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Alter (<65 vs. ≥65 Jahre) - Geschlecht (Männer vs. Frauen) - Hautfarbe (Weiß vs. Nicht-Weiß) - ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1) - Baseline LDH-Wert (normal vs. erhöht [≥ 110 % ULN]) - BRAF-V600-Mutationsstatus (mutiert vs. Wildtyp) - Geografische Region (US vs. Ex-US) - Art der Chemotherapie im Kontrollarm (Dacarbazin, Temozolomid, Carboplatin + Paclitaxel, Paclitaxel) - PD-L1 Expression (hoch vs. niedrig) - Ansprechen auf die Ipilimumab - Vortherapie in den ersten drei Monaten (Vollständiges oder partielles Ansprechen oder stabile Erkrankung vs. Fortschreiten der Krebserkrankung) <p><u>Sensitivitätsanalysen</u></p> <p><u>Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung:</u></p> <p>Situation 1: keine Krankheitsprogression und kein Tod; neue Antikrebsbehandlung wird nicht initiiert</p> <ul style="list-style-type: none"> - Primäre Analyse: Zensiert zur letzten Krankheitsbewertung - Sensitivitätsanalyse 1: Zensiert zur letzten Krankheitsbewertung - Sensitivitätsanalyse 2: Zensiert zur letzten Krankheitsbewertung falls immer noch unter Studienbehandlung; sonst Progress bei Behandlungsabbruch <p>Situation 2: keine Krankheitsprogression und kein Tod; neue Antikrebsbehandlung wird initiiert</p> <ul style="list-style-type: none"> - Primäre Analyse: Zensiert zur letzten Krankheitsbewertung für neuer Antikrebsbehandlung - Sensitivitätsanalyse 1: Zensiert zur letzten Krankheitsbewertung für neuer Antikrebsbehandlung - Sensitivitätsanalyse 2: Progress zum Zeitpunkt der neuen Antikrebsbehandlung <p>Situation 3: Krankheitsprogression oder Tod, dokumentiert nach ≤1 verpasster Krankheitsbewertung</p> <ul style="list-style-type: none"> - Primäre Analyse: Fortschritt zum Zeitpunkt der dokumentierten Krankheitsprogression oder Tod - Sensitivitätsanalyse 1: Fortschritt zum Zeitpunkt der dokumentierten Krankheitsprogression oder Tod - Sensitivitätsanalyse 2: Fortschritt zum Zeitpunkt der dokumentierten Krankheitsprogression oder Tod <p>Situation 4: Krankheitsprogression oder Tod, dokumentiert nach ≥2 verpasster Krankheitsbewertungen</p> <ul style="list-style-type: none"> - Primäre Analyse: Fortschritt zum Zeitpunkt der dokumentierten Krankheitsprogression oder Tod - Sensitivitätsanalyse 1: Zensiert zur letzten Krankheitsbewertung vor ≥2 verpassten Krankheitsbewertungen - Sensitivitätsanalyse 2: Fortschritt zum Zeitpunkt der dokumentierten Krankheitsprogression oder Tod

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Die Sensitivitätsanalysen für weitere patientenrelevante Endpunkte siehe Punkt 12a.
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	siehe Abbildung am Ende des Dokumentes
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	<u>Pembrolizumab 2 mg/kg KG</u> a) n = 180 b) n = 178 c) n = 180 <u>Pembrolizumab 10 mg/kg KG</u> a) n = 181 b) n = 179 c) n = 181 <u>Patientenindividuell bestimmte Chemotherapie</u> a) n = 179 b) n = 171 c) n = 179
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<u>Pembrolizumab 2 mg/kg KG (n = 180):</u> Studienmedikation nicht erhalten (n = 2) Studienabbruch (n = 126) Krankheitsprogression (n = 89) Unerwünschtes klinisches Ereignis (n = 21) Tod (n = 0) Protokollverletzung (n = 1) Entscheidung des Prüfarztes (n = 6) Widerruf der Einwilligung (n = 9) Abbruch aus anderen Gründen (n = 0) <u>Pembrolizumab 10 mg/kg KG (n = 181):</u> Studienmedikation nicht erhalten (n = 2) Studienabbruch (n = 118) Krankheitsprogression (n = 76) Unerwünschtes klinisches Ereignis (n = 24) Tod (n = 1) Protokollverletzung (n = 0) Entscheidung des Prüfarztes (n = 7) Widerruf der Einwilligung (n = 9) Abbruch aus anderen Gründen (n = 1) <u>Patientenindividuell bestimmte Chemotherapie (n = 179):</u> Studienmedikation nicht erhalten (n = 8) Therapiewechsel zu Pembrolizumab (n = 86) Studienabbruch (n = 71) Krankheitsprogression (n = 42)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Unerwünschtes klinisches Ereignis (n = 18) Tod (n = 1) Protokollverletzung (n = 0) Entscheidung des Prüfarztes (n = 3) Widerruf der Einwilligung (n = 7) Abbruch aus anderen Gründen (n = 0)
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Der erste Patient wurde am 21. November 2012 in die Studie eingeschlossen. Die Studie läuft.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie läuft.
<p>a: nach CONSORT 2010. APaT: All Patients as Treated; AUC: Area under the curve; BRAF: Serine/threonine-protein kinase B-Raf (Rapidly Accelerated Fibrosarcoma – isoform B); cLDA: constrained longitudinal data analysis; CT: Computertomographie; CTCAE: Common Terminology Criteria of Adverse Events; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EKG: Elektrokardiogramm; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cancer-30; EQ-5D: EuroQoL-5 Dimensions (Patientenfragebogen zur Lebensqualität); FAS: Full Analysis Set; FDA: Food and Drug Administration; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; IVRS: Interaktives Voice Response System; KG: Körpergewicht; kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; LDH: Laktatdehydrogenase; MAR: missing at random; MEK: mitogen-activated extracellular signal-regulated kinase; mg: Milligramm; MNAR: missing not at random; MRI: Magnetic resonance imaging; MTIC: Monomethyl-triazenoimidazol-carboxamid; PD-1: programmed cell death 1; PD-L1: Ligand für PD-1; PD-L2: Ligand für PD-1; RECIST: Response Evaluation Criteria In Solid Tumors; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; ULN: upper limit of the normal range (obere Grenze des Normbereichs); US: United States.</p>		

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

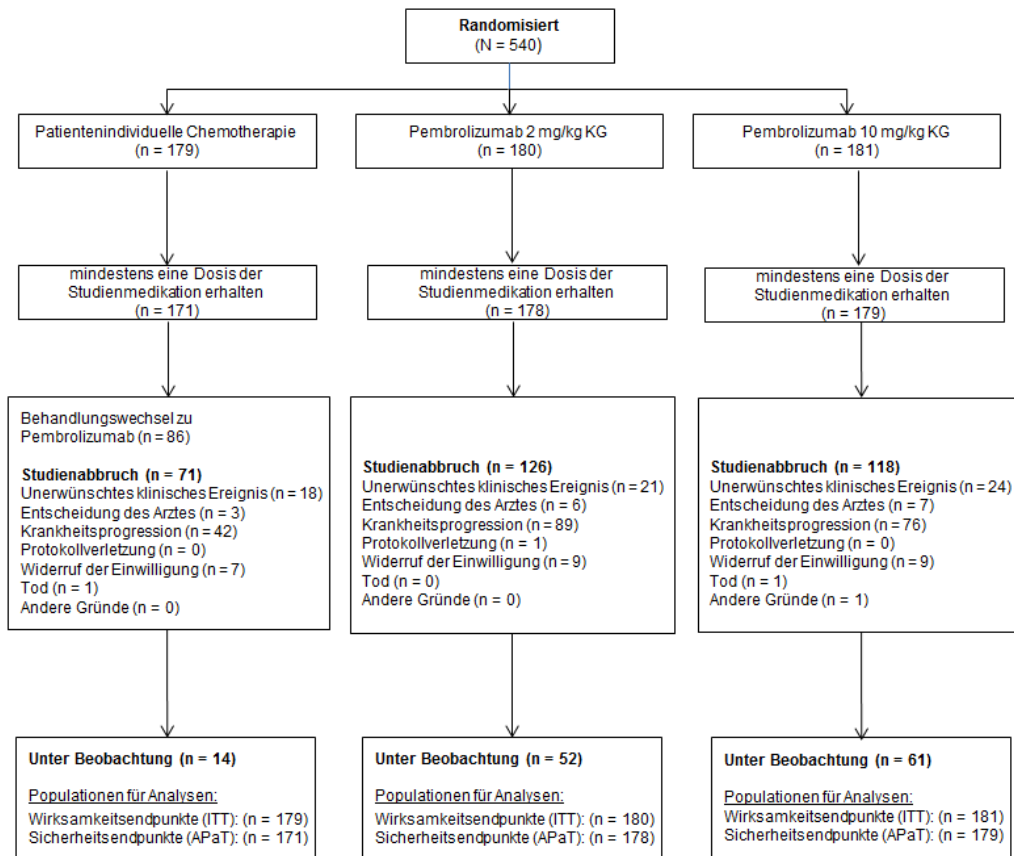


Abbildung 17: Flow-Chart für die KEYNOTE 002 Studie

Tabelle 4-92 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie KEYNOTE 001 (Kohorte B2)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Die KEYNOTE 001 Studie ist eine multizentrische, offene, Phase-Ib Zulassungsstudie mit elf Kohorten, die Pembrolizumab bei Patienten mit verschiedenen Krebserkrankungen in fortgeschrittenen Stadien untersucht. Die Studienbeschreibung für die vorliegende Nutzenbewertung relevante Kohorte B2 untersucht erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasierendem) Melanom, die mit einem BRAF-/MEK-Inhibitor und/oder einer Chemotherapie vorbehandelt sind und deren Krebserkrankung unter oder nach Ipilimumab fortschreitet. Die folgende Beschreibung des Studiendesigns und -methodik bezieht sich auf diese Kohorte.</p> <p>Primäre Studienziele:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Beurteilung der Verträglichkeit und Sicherheit von Pembrolizumab bei erwachsenen Patienten mit nicht resezierbarem fortgeschrittenen Karzinom (Melanom oder nicht kleinzelliges Lungenkarzinom (NSCLC)) <ul style="list-style-type: none"> <u>Hypothese:</u> Die Verabreichung von Pembrolizumab weist eine akzeptable Verträglichkeit und Sicherheit auf. - Beurteilung der Anti-Tumor-Aktivität nach RECIST Kriterien (Version 1.1) von Pembrolizumab bei Melanompatienten <ul style="list-style-type: none"> <u>Hypothese:</u> Pembrolizumab zeigt eine klinisch relevante Ansprechrate (Response Rate (RR)) nach RECIST 1.1 bei Melanompatienten, die mit einem BRAF-/MEK-Inhibitor und/oder einer Chemotherapie vorbehandelt sind und deren Krebserkrankung unter oder nach Ipilimumab fortschreitet. - Beurteilung der Anti-Tumor-Aktivität nach RECIST Kriterien (Version 1.1) von Pembrolizumab bei Melanompatienten, die mit Ipilimumab vorbehandelt sind und deren Tumore PD-L1 exprimieren. <ul style="list-style-type: none"> <u>Hypothese:</u> Pembrolizumab zeigt eine klinisch relevante Ansprechrate bzw. einen klinisch relevanten Anteil an Patienten mit entweder vollständigem Ansprechen, teilweisen Ansprechen oder stabiler Erkrankung (Disease Control Rate (DCR)) nach RECIST 1.1 bei Melanompatienten, die mit Ipilimumab vorbehandelt sind. Bei Melanompatienten, die mit Ipilimumab vorbehandelt sind und deren Tumore PD-L1 exprimieren, zeigt Pembrolizumab eine im Vergleich dazu ausgeprägtere, klinisch relevante RR oder DCR. <p>Weitere für die vorliegende Nutzenbewertung relevante Studienziele:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Beurteilung des Gesamtüberlebens bei Melanompatienten, die mit Pembrolizumab behandelt wurden.
Methoden		
3	Studiendesign	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Die KEYNOTE 001 Studie ist eine multizentrische, offene, Phase-I-Studie bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem Melanom und nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom. Die Studie besteht aus elf Kohorten. Kohorte B2: Patienten wurden in einem 1:1 Verhältnis in den 2 mg/kg KG alle drei Wochen oder 10 mg/kg KG alle drei Wochen Pembrolizumab-Arm randomisiert.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Amendment 05: <ul style="list-style-type: none"> Der Studienteil B2 wurde initiiert bei 60 Patienten, die mit Ipilimumab vorbehandelt sind und deren Krebserkrankung fortschreitet. Patienten wurden in einem 2:1 Verhältnis in den Pembrolizumab 2 mg/kg KG alle drei Wochen (n = 40) oder 10 mg/kg KG alle drei Wochen (n = 20) Arm randomisiert. Es wurden Patienten die mit Ipilimumab vorbehandelt sind und deren Krebserkrankung fortschreitet eingeschlossen. Diese mussten mindestens zwei Dosen Ipilimumab erhalten haben, um Patienten auszuschließen die eine nicht ausreichende Exposition zur Therapie hatten. Diese Patienten mussten eine dokumentierte Krankheitsprogression während der letzten 24 Wochen nach der Ipilimumab Behandlung haben. Somit wurden Patienten ausgeschlossen die nach einer langen Therapiepause eine Progression hatten (nachdem sie vorher eine dauerhafte Verbesserung hatten). Amendment 06: <ul style="list-style-type: none"> Mit dem Amendment 06 wurde die Kohorte B2 um weitere 100 Melanompatienten, die mit Ipilimumab vorbehandelt sind und deren Krebserkrankung fortschreitet, erweitert. Insgesamt soll die Kohorte B2 in einem Verhältnis von 1:1 randomisiert werden. Patienten wurden randomisiert zu 2 mg/kg KG alle drei Wochen oder 10 mg/kg KG alle drei Wochen, die Randomisierung erfolgt asymmetrisch damit nach Amendment 05 und 06 eine Randomisierung mit dem 1:1 Verhältnis besteht.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<u>Einschlusskriterien (Kohorte B2)</u> <ol style="list-style-type: none"> Histologisch oder zytologisch gesicherte Diagnose von nicht resezierbarem oder metastasierendem Melanom, welches der lokalen Therapie nicht zugänglich ist. Patienten müssen mit Ipilimumab vorbehandelt sein und deren Krebserkrankung muss unter oder nach Ipilimumab fortgeschritten sein. Patienten müssen alle der folgenden Kriterien erfüllen: <ul style="list-style-type: none"> Erhielten mindestens zwei Dosen von Ipilimumab 3 mg/kg alle drei Wochen Fortschreitende Erkrankung nach Ipilimumab wird nach irRC (Immune-related response criteria) bewertet. Dokumentierte Krankheitsprogression innerhalb von 24 Wochen nach letzter Ipilimumab Dosis. Patienten, die mit Ipilimumab erneut behandelt wurden und Patienten, bei denen eine Ipilimumab Behandlung aufrechterhalten wurde, wird die Teilnahme an der Studie erlaubt, solange es eine dokumentierte Krankheitsprogression innerhalb der 24 Wochen nach dem letzten Behandlungsdatum (mit

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p style="text-align: center;">Ipilimumab) gibt.</p> <ol style="list-style-type: none"> 3. Auflösung/Verbesserung der Ipilimumab-bezogenen unerwünschten Ereignisse (einschließlich der immunvermittelten unerwünschten Ereignisse) nach Grad 0-1 und ≤ 10 mg/Tag Prednison (oder äquivalente Dosis) für immunvermittelte unerwünschte Ereignisse für mindestens zwei Wochen vor der ersten Dosis der Studienmedikation. <ul style="list-style-type: none"> ○ Keine CTCAE Grad 4 immunvermittelten unerwünschten Ereignisse von Ipilimumab in der Vorgeschichte ○ Keine CTCAE Grad 3 Ereignisse in der Vorgeschichte, welche eine Steroidbehandlung (> 10 mg/Tag Prednison oder äquivalente Dosis) für > 12 Wochen erfordern. ○ Minimum von vier Wochen (Auswaschphase) seit der letzten Ipilimumab Dosis 4. Patienten müssen einverstanden sein, ein neu gewonnenes Tumorgewebe von einer Biopsie eines Gewebes, welches zuvor nicht bestrahlt wurde, für eine Biomarker-Analyse bereitzustellen. 5. Keine systemische antineoplastische Therapie zwischen Biopsie und erster Einnahme von Pembrolizumab 6. Wenn es nicht möglich ist eine neue Biopsie zu gewinnen, benötigt der Patient die Zustimmung des Sponsors, um teilnahmeberechtigt zu sein. 7. Patienten mit BRAF-mutiertem Melanom müssen zuvor ein Behandlungsregime erhalten haben, welches Vemurafenib, Dabrafenib, oder einen zugelassenen BRAF und/oder MEK-Inhibitor enthält. 8. Messbare Krankheit basierend auf der Einschätzung des Prüfarztes durch irRC: <ul style="list-style-type: none"> ○ Tumormasse: in zwei senkrechten Durchmessern genau messbar, sowohl in ihrem längsten Durchmesser als auch in ihrem längsten Lot, größer als oder gleich 10 mm oder das Zweifache der axialen Schichtdicke. Klinische Läsionen wurden als messbar betrachtet, wenn sie oberflächlich waren, wie beispielsweise auf der Haut oder tastbare Lymphknoten. ○ Maligne Lymphknoten: in zwei senkrechten Durchmessern messbar, sowohl in ihrem längsten Durchmesser als auch in ihrem längsten Lot, größer als oder gleich 15 mm oder das Zweifache der axialen Schichtdicke. 9. ≥ 18 Jahre am Tag der Unterzeichnung der Einverständniserklärung 10. ECOG-Leistungstatus von 0 oder 1 11. Patient muss eine angemessene Organfunktion besitzen, wie es durch die folgenden Laborwerte angegeben ist: <ul style="list-style-type: none"> - Absolute Neutrophilenzahl: $\geq 1,500$ /mcL - Blutplättchen: $\geq 100,000$ /mcL - Hämoglobin: ≥ 9 g/dL oder $\geq 5,6$ mmol/L - Serumkreatinin: $\leq 1,5$ X Obergrenze des Normalwertes - Gesamt-Bilirubin: $\leq 1,5$ X Obergrenze des Normalwertes ODER Direktes Bilirubin \leq Obergrenze des Normalwertes für Patienten mit Gesamt-Bilirubin-Levels $> 1,5$ Obergrenze des Normalwertes - Aspartat-Aminotransferase (AST) und Alanin-Aminotransferase (ALT): $\leq 2,5$ X Obergrenze des Normalwertes ODER ≤ 5 X Obergrenze des Normalwertes für Patienten mit Lebermetastasen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> - Internationale Normalisierte Ratio (INR) oder Prothrombinzeit (PT): $\leq 1,5$ X Obergrenze des Normalwertes (nur wenn keine Antikoagulanzen unter Verwendung sind) - Aktivierte Partielle Thromboplastinzeit (aPTT): $\leq 1,5$ X Obergrenze des Normalwertes <p>12. Patient hat sich durch eine schriftliche Einverständniserklärung freiwillig zur Teilnahme an der Studie verpflichtet.</p> <p>13. Weibliche Patienten im gebärfähigen Alter müssen einen negativen Urin- oder Serum-Schwangerschaftstest aufweisen.</p> <p>14. Weibliche Patienten, die seit > 2 Jahren nicht frei von Menstruation sind, keine Hysterektomie /Oophorektomie hatten oder nicht chirurgisch sterilisiert wurden, müssen bereit sein, hormonelle Verhütungsmethode zu verwenden, um eine Schwangerschaft zu vermeiden.</p> <p>15. Männliche Patienten müssen damit einverstanden sein, eine adäquate Verhütungsmethode ab Visite 1 bis 120 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation zu verwenden.</p> <p><u>Ausschlusskriterien</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Chemotherapie, radioaktive oder biologische Krebstherapie innerhalb der vier Wochen vor der ersten Dosis der Studienmedikation <u>oder</u> Patienten, bei denen eine Krebstherapie mehr als vier Wochen vorher verabreicht wurde und kein CTCAE Grad 1 oder besser bei den unerwünschten Ereignissen wiedererlangt werden konnte. 2. Patient ist derzeit an oder wurde in einer Studie mit einem Prüfpräparat beteiligt oder nutzt ein Prüfverfahren innerhalb von 30 Tagen nach der ersten Dosis der Studienmedikation. 3. Antikrebstherapie während der Studie 4. Patient ist auf chronisch systemischer Steroidtherapie oder auf jeder anderen Form von Immunsuppressiva. 5. Vorgeschichte einer hämatologisch malignen Erkrankung, eines Sarkoms oder eines Malignoms des primären zentralen Nervensystems (ZNS) oder eines anderen primären soliden Tumors. 6. Patient mit aktiven Metastasen des zentralen Nervensystems (ZNS) und/oder karzinomatöse Meningitis. Patienten mit zuvor behandelten Hirnmetastasen dürfen teilnehmen, sofern sie stabil sind (kein Hinweis auf Progression durch MRI innerhalb der 4 Wochen vor der ersten Dosis der Studienmedikation), kein Hinweis auf neue oder vergrößernde Hirnmetastasen besteht und für mindestens 7 Tage vor der ersten Pembrolizumab-Dosis frei von Steroiden sind. 7. Patient, der zuvor eine schwere Überempfindlichkeitsreaktion auf die Behandlung mit einem anderen monoklonalen Antikörper hatte. 8. Aktive Autoimmunerkrankung in der Vorgeschichte, welche systemische Steroide oder Immunsuppressiva erfordern. Patienten mit Weißfleckenkrankheit oder gelöstem Asthma im Kindesalter/Atopie bilden eine Ausnahme von dieser Regel. 9. Patienten, die eine Behandlung mit Lebensimpfstoffen innerhalb von 30 Tagen vor der ersten Dosis der Studienmedikation erhielten. 10. Frühere Behandlung mit einem PD-L1 oder CTLA (mit der Ausnahme von Ipilimumab) Wirkstoff 11. Teilnahme in klinischen MK-3475 Studien 12. Aktive Infektionen. 13. Bekannte Vorgeschichte mit dem humanen Immundefizienz-Virus

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		(HIV) 14. Aktive Virushepatitis B oder C. 15. Studienteilnahme des Patienten ist fraglich. 16. Bekannte psychiatrische Störungen oder Störungen aufgrund des Substanzmissbrauchs. 17. Aktiver Alkohol- oder Drogenmissbrauch. 18. Schwangere oder stillende Frauen. 19. Patient wies Risikofaktoren für Darmobstruktion oder Darmperforation auf. 20. Pneumonie oder interstitielle Lungenkrankheit in der Vorgeschichte. 21. Aszites oder Pleuraerguss.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	29 Studienzentren in 4 Ländern: USA (19 Zentren), Frankreich (6 Zentren), Australien (2 Zentren), Kanada (2 Zentren)
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Pembrolizumab 2 mg/kg KG als 30-minütige Infusion alle drei Wochen. Pembrolizumab 10 mg/kg KG als 30-minütige Infusion alle drei Wochen.
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	<u>Primäre Wirksamkeitszielkriterien:</u> Gesamtansprechrate definiert nach RECIST-Kriterien Version 1.1 durch unabhängiges Review Komitee (IRO: integrated radiology and oncology assessment) <u>Weitere für die vorliegende Nutzenbewertung relevante Wirksamkeitszielkriterien:</u> Gesamtüberleben <u>Sicherheitszielkriterien:</u> Die Sicherheitszielkriterien beinhalten alle Kategorien der unerwünschten Ereignisse.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Nicht zutreffend, da keine Änderung
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	In Kohorte B2 wurden insgesamt 173 Patienten in zwei Studienarme randomisiert. Es wurde vorab keine Fallzahl bestimmt.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Interimsanalyse: Datenschnitt 18.04.2014
8	Randomisierung, Erzeugung der	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierung der Patienten in die Studienarme der Kohorte B2 erfolgte über einen in-house vorbereiteten Zuteilungsplan.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Nicht zutreffend, die keine stratifizierte Randomisierung in Kohorte B2 erfolgte.
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 Patienten wurden zufällig einem der beiden Pembrolizumab-Arme (2 mg/kg KG alle drei Wochen oder 10 mg/kg KG alle drei Wochen) zugeordnet und erhielten durch einen in-house vorbereiteten Zuteilungsplan eine Patientennummer. Jedem Patient wurde einmalig eine Patientennummer zugeordnet.
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?	Randomisierung durchgeführt von der Biostatistik-Abteilung des Sponsors mittels eines in-house erzeugten Zuteilungsplans.
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?	Die Studie war eine offene Studie (open-label). a+b) Es handelt sich um eine offene Studie. Untersucher und Patienten waren nicht verblindet. c) Der primäre Wirksamkeitsendpunkt „Tumoransprechen“ wurde durch ein zentrales unabhängiges verblindetes Review Komitee beurteilt. Die Bewertung der weiteren patientenrelevanten Endpunkte wurde nicht verblindet beurteilt. Das offene Studiendesign hat jedoch keinen Einfluss auf die Ergebnissicherheit des patientenrelevanten Endpunkts „Gesamtüberleben“.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht zutreffend.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>Definitionen der Analyse-Populationen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Full Analysis Set (FAS): alle Patienten mit messbarer Erkrankung zu Baseline, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. • All patients as treated (APaT): alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben <p><u>Primäre Wirksamkeitszielkriterien:</u></p> <p>Gesamtansprechrate definiert nach RECIST Kriterien (Version 1.1), bestimmt durch IRO:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Analysepopulation: FAS- und APaT Population • Anzahl der Patienten mit Ansprechen für jeden Behandlungsarm • 95 %-KI für die Ansprechrate (basierend auf der exakten binomialen Konfidenzintervall-Methode) in jedem Behandlungsarm • Unterschied der Ansprechraten zwischen den Behandlungsarmen inkl. 95 %-KI für den Unterschied der Ansprechraten und p-Wert (zweiseitig) gemäß der Miettinen und Nurminen's Methode • Datenschnitt: 18. April 2014 <p><u>Weitere für die vorliegende Nutzenbewertung relevante Wirksamkeitszielkriterien:</u></p> <p>Gesamtüberleben:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Analysepopulation: APaT Population • Deskriptive Beschreibung über die Kaplan-Meier-Methode (medianes Überleben mit 95 %-KI) • Schätzung der Hazard Ratio inklusive zugehörigem 95 %-KI mittels Cox-Regressionsmodell • Zweiseitiger p-Wert (Wald-Statistik) • Gesamtüberleben-Rate zum Zeitpunkt 12 Monate und 18 Monate in % • Datenschnitt: 18. April 2014 <p><u>Sicherheitszielkriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Analysepopulation: APaT-Population • Deskriptive Statistik • Datenschnitt: 18. April 2014
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Subgruppen waren nur für den primären Wirksamkeitsendpunkt Gesamtansprechen präspezifiziert:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Geschlecht (Männer vs. Frauen) - Alter (<65 Jahre vs. ≥65 Jahre) - ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1) - Baseline LDH-Werte (normal vs. erhöht [≥ 110% ULN]) - Gehirnetastasen (ja vs. nein) - BRAF-V600-Mutationsstatus (mutiert vs. Wildtyp)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> - Ausmaß der Metastasierung (M0 vs. M1a vs. M1b vs. M1c) - Anzahl vorangegangener Therapielinien (0 vs. 1 vs. 2 vs. >2) - Vorhergehende systemische Therapie (Chemotherapie vs. Immuntherapie vs. BRAF/MEK Inhibitor) - Tumorgröße zur Baseline (< Median vs. ≥ Median) <p>Sensitivitätsanalysen wurden nur für den primären Endpunkt Gesamtansprechen durchgeführt.</p>
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	siehe Abbildung am Ende des Dokumentes
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>Insgesamt wurden 178 Patienten in der Kohorte B2 randomisiert.</p> <p><u>Pembrolizumab 2 mg/kg KG (n = 91)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> a) n = 91 b) n = 89 c) n = 89 (APaT-Population) <p><u>Pembrolizumab 10 mg/kg KG (n = 87)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> a) n = 87 b) n = 84 c) n = 84 (APaT-Population)
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<p><u>Pembrolizumab 2 mg/kg KG (n = 89); APaT-Population:</u></p> <p>Studienabbruch (n = 65)</p> <ul style="list-style-type: none"> Unerwünschtes klinisches Ereignis (n = 14) Lost follow-up (n = 2) Entscheidung des Prüfarztes (n = 6) Krankheitsprogression (n = 38) Protokollverletzung (n = 4) Widerruf der Einwilligung (n = 1) <p><u>Pembrolizumab 10 mg/kg KG (n = 84); APaT-Population</u></p> <p>Studienabbruch (n = 52)</p> <ul style="list-style-type: none"> Unerwünschtes klinisches Ereignis (n = 20) Lost to follow-up (n = 1) Entscheidung des Prüfarztes (n = 1) Krankheitsprogression (n = 28) Protokollverletzung (n = 0)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Widerruf der Einwilligung (n = 2)
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Der erste Patient wurde am 13. August 2012 in die Studie eingeschlossen. Die Studie läuft; finaler Studienbericht wird Q3 2015 erwartet.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Nicht zutreffend, da die Studie noch läuft.

a: nach CONSORT 2010.

APaT: All Patients as Treated; BRAF: Serine/threonine-protein kinase B-Raf (Rapidly Accelerated Fibrosarcoma – isoform B); CTCAE: Common Terminology Criteria of Adverse Events; CTLA: Anti-cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen; DCR: Disease Control Rate; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; FAS: Full Analysis Set; IRO: integrated radiology and oncology assessment; irRC: Immune-related response criteria; KG: Körpergewicht; kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; LDH: Laktatdehydrogenase; MEK: mitogen-activated extracellular signal-regulated kinase; mg: Milligramm; mm: Millimeter; MRI: magnetic resonance imaging; NSCLC: Nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-1: programmed cell death 1; PD-L1: Ligand für PD-1; RECIST: Response Evaluation Criteria In Solid Tumors; RR: Response Rate; ULN: upper limit of the normal range (obere Grenze des Normbereichs).

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

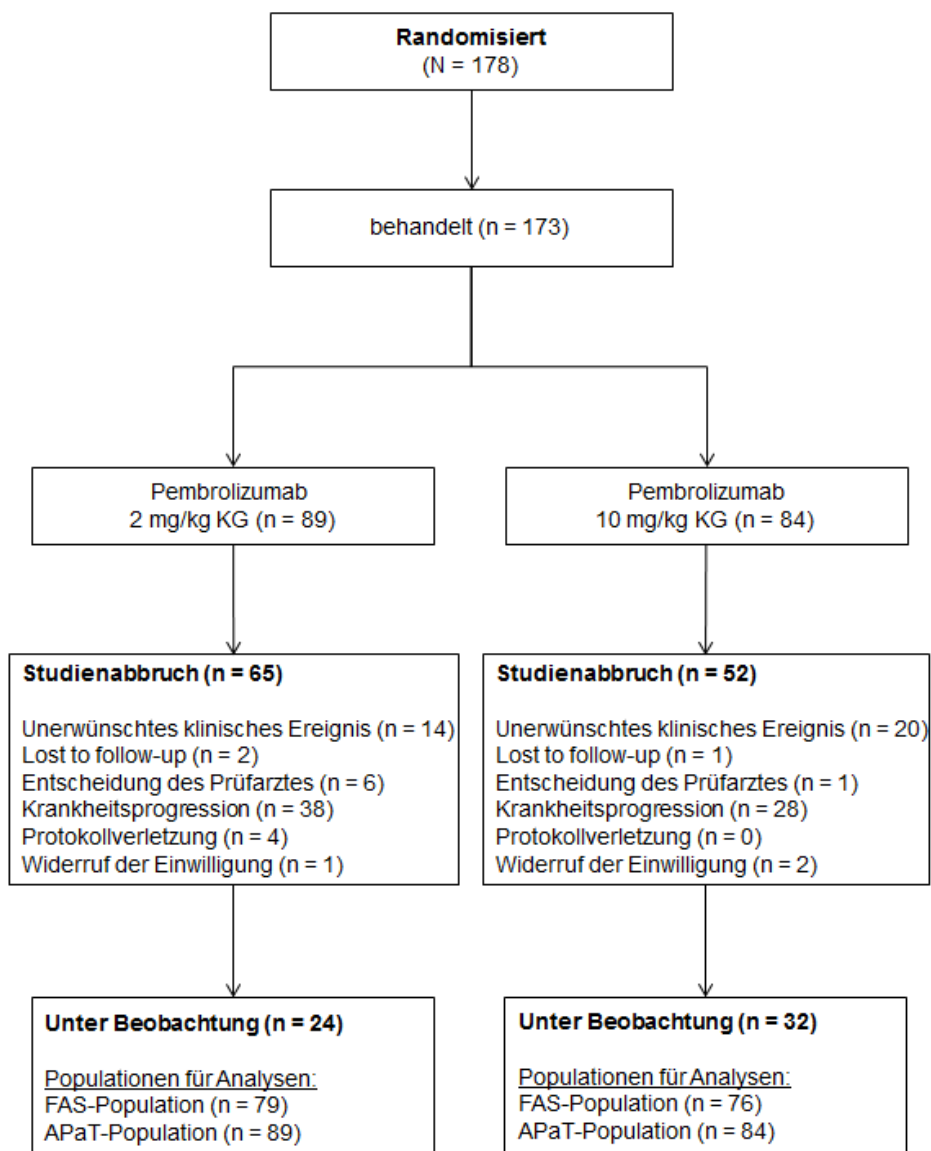


Abbildung 18: Flow-Chart für Kohorte B2 der KEYNOTE-001 Studie

Tabelle 4-93 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Patel 2011

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Untersuchung ob ein intensiviertes Behandlungsregime mit Temozolomid eine höhere Wirksamkeit zeigt als Dacarbazin, bei Behandlung von Patienten mit einem Stadium IV Melanom.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Randomisierte, offene, multizentrische, aktiv-kontrollierte, parallele, zweiarmige Phase III Studie.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Keine Angaben verfügbar.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Einschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> - Nicht resezierbares, histologisch bestätigtes Stadium IV Melanom - ≥ 18 Jahre - Auswertbare Erkrankung - Adäquater Leistungsstatus (ECOG 0-1 oder WHO) - Adäquate, hämatologische, renale und hepatische Organfunktion - Frühere adjuvante Zytokine oder Vakzine Therapie für resezierbare Stadium I-III Erkrankungen, palliative Operation für entfernte Metastasen und frühere Vakzine Therapie (außer Zytokine) für Stadium IV Erkrankungen und frühere Zytokine oder Chemotherapie für lokal-regionale Erkrankungen. - Erholung von großen Operationen oder früheren adjuvanten Therapien - Absetzen erlaubter Therapien mindestens vier Wochen vor Randomisierung - Patienten mit Haut- und Mucosa-Melanom <p>Ausschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> - Frühere Chemotherapie und Zytokine Therapie zur Behandlung von Stadium IV Erkrankungen - Schwangere und stillende Patientinnen - Patienten und Patientinnen mit früheren Krebserkrankungen in den letzten fünf Jahren vor Randomisierung (ausgenommen Patienten mit in situ Karzinom des Zervix, basalem oder Plattenepithelkarzinom) - Patienten mit klinisch nicht-kontrollierten infektiösen Erkrankungen - Patienten mit Hirnmetastasen - Patienten mit okulär Melanom
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	92 Studienzentren in 20 Ländern der Europäischen Union, Schweiz, USA, Südafrika und Lateinamerika.
5	Interventionen Präzise Angaben zu	Die in der Studie eingesetzte Studienmedikation war: <ul style="list-style-type: none"> - Temozolomid (150 mg/m², einmal täglich, oral)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>– Dacarbazin (1000 mg/m²; i.v.)</p> <p>Temozolomid wurde an sieben aufeinanderfolgenden Tagen in Intervallen von zwei Wochen verabreicht. Temozolomid-Behandlungszyklen waren als sechswöchige Perioden definiert. Dacarbazin wurde an Tag 1 alle drei Wochen verabreicht. Dacarbazin-Behandlungszyklen waren als dreiwöchige Perioden definiert.</p> <p>Die Behandlungszyklen wurden für beide Medikamente fortgesetzt bis zur Krankheitsprogression, Auftreten unakzeptabler Toxizität oder Entscheidung des Patienten bzw. des Prüfarztes die Behandlung nicht fortzusetzen.</p> <p>Kriterien für die Dosisreduktionen wegen hämatologischer oder nicht-hämatologischer Toxizität berücksichtigten die NCICTC-Kriterien. Die Verabreichung sonstiger chemotherapeutischer Wirkstoffe, immunologische oder biologische Therapie oder Strahlentherapie, sowie die Verabreichung weiterer experimenteller Medikamente, war im Verlauf der Studie untersagt.</p>
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>Primärer Endpunkt: Gesamtüberleben</p> <p>Der primäre Endpunkt war definiert als das Zeitintervall (in Monaten) zwischen der Randomisierung in die Studie und Tod. Die Analyse des primären Endpunkts erfolgte für die ITT-Population.</p> <p>Sekundärer Endpunkt: Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung</p> <p>Der sekundäre Endpunkt Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung war definiert als das Zeitintervall (in Monaten) zwischen Randomisierung und erster Krankheitsprogression oder Tod, je nachdem welches Ereignis früher eintrat. Die Analyse des sekundären Endpunktes erfolgte für die ITT-Population.</p> <p>Weitere sekundäre Endpunkte</p> <p>In der Studie wurden weitere Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte untersucht, die jedoch im Rahmen der Nutzenbewertung für Dabrafenib ohne Bedeutung sind. Diese Endpunkte wurden daher in Anhang 4 F nicht weiter betrachtet.</p>
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Keine Angaben verfügbar.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Die Kalkulation der Fallzahl erfolgte für den primären Endpunkt Gesamtüberleben (ITT-Analyse).</p> <p>Das primäre Ziel der Studie war der Nachweis eines Hazard Ratios von 0,77 welches, unter der Annahme einer exponentiellen Verteilung, für den Endpunkt mit einem Anstieg des medianen Gesamtüberlebens von 7,2 Monate auf 9,4 Monate und einem Anstieg des Zwei-Jahres-Überleben von 10 % auf 17 %, korrespondierte. Zum Nachweis einer solchen Differenz und bei Berücksichtigung eines zweiseitigen Log-Rank Tests, einem $\alpha = 0,05$ und einem $\beta = 0,10$ folgt die Notwendigkeit, insgesamt 616 Patienten bis zum Todeszeitpunkt zu dokumentieren.</p>
7b	Falls notwendig, Beschreibung von	Eine geplante Interimsanalyse nach 340 Todesfällen wurde nicht durchgeführt, da zu diesem Zeitpunkt bereits alle vorgesehen Patienten in

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	die Studie eingeschlossen waren.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Minimierungstechnik: Sequentielle Behandlungsallokation unter Berücksichtigung von prognostischen Faktoren.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Randomisierung erfolgte zentral im EORTC Headquarter. Berücksichtigte Stratifizierungsvariablen waren: – Leistungsstatus (0 versus 1) zur Baseline
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	Keine Angaben verfügbar.
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?	Die Randomisierung erfolgte zentral im EORTC Headquarter.
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,	Randomisierte, offene, multizentrische, aktiv-kontrollierte, zweiarmige Phase III Studie.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	wie wurde die Verblindung vorgenommen?	
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Keine Angaben verfügbar
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>Primärer Endpunkt: Gesamtüberleben</p> <p>Für den primären Endpunkt wurde angenommen, dass das mediane Gesamtüberleben sechs bis neun Monate beträgt und dass die Zwei-Jahres-Überlebensrate 10 % ist. Ziel der Studie war der Nachweis eines Hazard Ratios von 0,77, was mit einem Anstieg des medianen Überlebens von 7,2 Monaten auf 9,4 Monaten und einem Anstieg der Überlebensrate von 10 % auf 17 % korrespondiert. Für die Analyse des Gesamtüberlebens wurde die ITT-Population berücksichtigt.</p> <p>Die Überlebensrate mit Standardfehler (SE) wurde mit der Kaplan-Meier-Methode dargestellt, unter Berücksichtigung der Greenwood-Formel. Die Berechnung des Hazard Ratios und 95 % Konfidenzintervalls erfolgte mit einem zweiseitigen Log-Rank Test und einem Cox-Proportional-Hazard-Modell unter Berücksichtigung des ECOG-Leistungsstatus zur Baseline als Stratifizierungsvariable. Zum Zweck der Bestätigung und Bewertung zusätzlicher prognostischer Faktoren zur Baseline wurde eine zusätzliche multivariante Analyse mit einem Cox-Proportional-Hazard-Modell durchgeführt.</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Explorative Subgruppenanalysen wurden durchgeführt zur Untersuchung des Effektes von prognostischen Faktoren zur Baseline auf den primären Endpunkt. Es wurde jeweils das Hazard Ratio und ein 99 % Konfidenzintervall bestimmt.
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	siehe Abbildung am Ende des Dokumentes
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	<p>Temozolomid</p> <p>a) n=429 b) n=420 c) n=429</p> <p>Dacarbazin</p> <p>a) n=430 b) n=421 c) n=430</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Zielkriteriums berücksichtigt wurden	
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<p>Temozolomid</p> <p>Von den 429 randomisierten Patienten erhielten 9 Patienten keine Studienmedikation verabreicht.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Frühe Krankheitsprogression n=3 - Ablehnung Studienmedikation n=2 - Entscheidung Prüfarzt n=1 - Protokollfehler n=1 - Sonstige Gründe n=2 <p>Für den Follow-Up Zeitraum waren von den 429 randomisierten Patienten:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Lost to follow-up n=1 - Aktive Studienmedikation n=8 - Verabreichung Studienmedikation beendet n=420 <ul style="list-style-type: none"> • Krankheitsprogression n= 334 • Toxizität n= 53 • Ablehnung durch den Patienten n= 14 • Tod n=1 • Medizinische Entscheidung n= 10 • Protokollverletzung n=2 • Sonstige Gründe n= 6 <p>Dacarbazin</p> <p>Von den 430 randomisierten Patienten erhielten 9 Patienten keine Studienmedikation verabreicht.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Frühe Krankheitsprogression n=3 - Ablehnung Studienmedikation n=5 - Sonstige Gründe n=1 <p>Für den Follow-Up Zeitraum waren von den 430 randomisierten Patienten:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Lost to follow-up n=1 - Aktive Studienmedikation n=12 - Verabreichung Studienmedikation beendet n=417 <ul style="list-style-type: none"> • Krankheitsprogression n= 348 • Toxizität n= 9 • Ablehnung durch den Patienten n= 22 • Tod n=3 • Medizinische Entscheidung n= 22 • Protokollverletzung n=0 • Sonstige Gründe n= 13
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Der Studieneinschluss von 859 Patienten erfolgte zwischen Oktober 2004 und Mai 2007.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde regulär beendet und publiziert.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
a: nach CONSORT 2010.		
ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NCICTC: National Cancer Institute Common Toxicity Kriterien; ITT: intention-to-treat; i.v.: intravenös; WHO: World Health Organization		

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

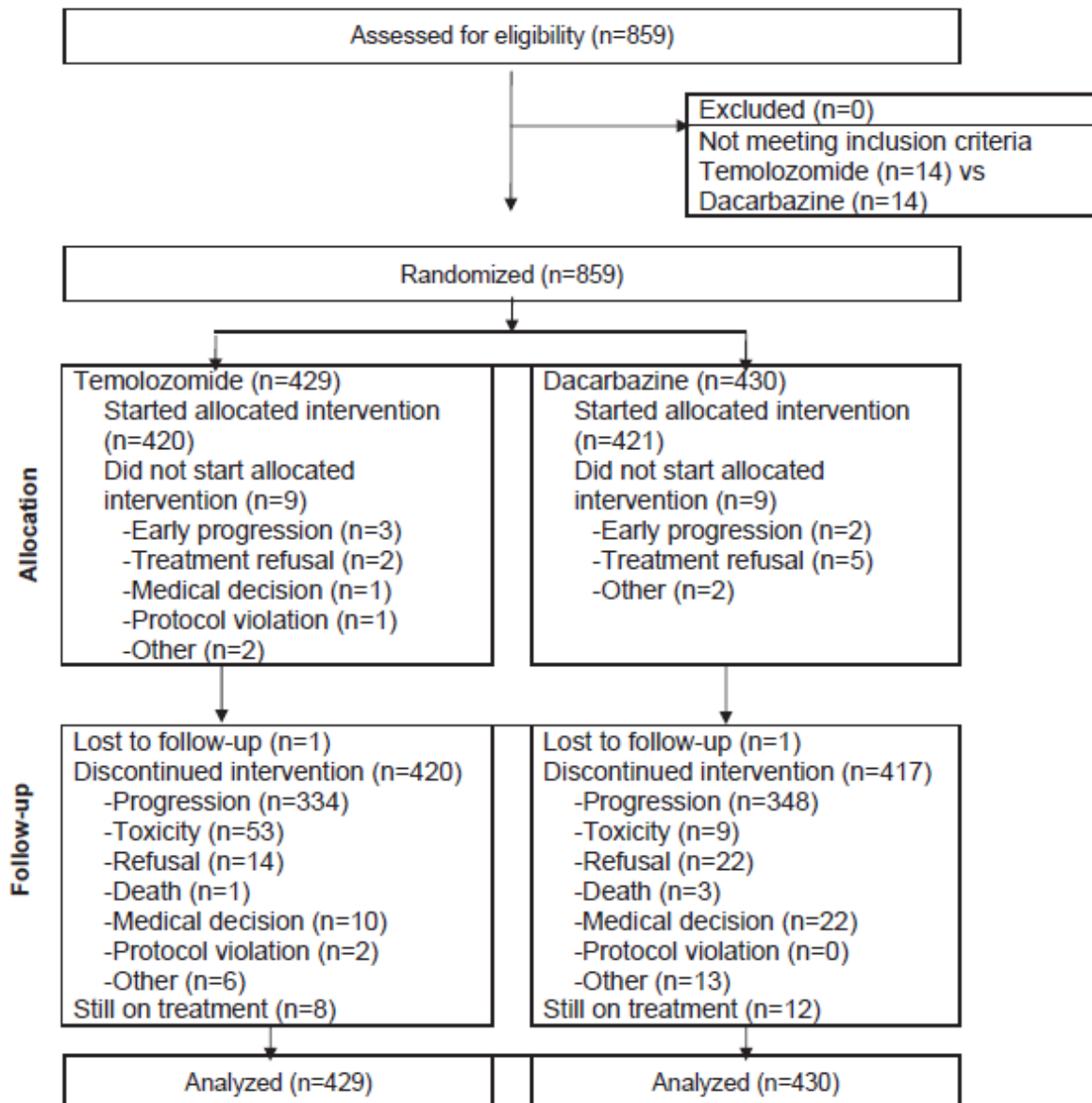


Abbildung 19: Flow-Chart für die Studie Patil 2011

Tabelle 4-94 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Middleton 2000

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Untersuchung der Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von Temozolomid versus Dacarbazin bei Patienten mit fortgeschrittenem metastasiertem Melanom.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Randomisierte, multizentrische Phase 3 Studie.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Keine Angaben enthalten.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Einschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ≥ 18 Jahre • Histologisch bestätigtes, nicht resezierbares metastasiertes Melanom • Diagnose des metastasierten malignen Melanoms innerhalb von 3 Monaten seit Beginn der Behandlung mit einer der beiden Studienmedikationen oder symptomatisches metastasiertes malignes Melanom oder dokumentierter Nachweis der Krankheitsprogression • Adäquater Leistungsstatus (WHO Status 0,1 oder 2) • Adäquate Nieren-, Leber-, und Knochenmarksfunktion • Patienten mit erneutem Ausbruch der Erkrankung, die systematische Chemotherapie benötigen nach isolierter Extremitätenperfusion (jedoch nicht mit Dacarbazin) • Vorbehandlung mit einem adjuvanten Biologikum • Vorbehandlung muss mindestens vier Wochen vor Studienbeginn abgeschlossen sein <p>Ausschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vorbehandlung gegen eine metastasierte Erkrankung, ausgenommen lokale Bestrahlung • Schwangere oder stillende Probanden • Patienten mit nicht messbarer Erkrankung • Okuläres Melanom • Metastasen des zentralen Nervensystems • Probanden die sich noch nicht von einer vorherigen Behandlung erholt haben oder die eine vorherige oder derzeitige bösartige Erkrankung an einer anderen Stelle hatten

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Probanden mit Störungen, die die orale Einnahme der Studienmedikation beeinträchtigen • Probanden mit Infektionen, die eine systemische antibiotische Therapie erfordern • andere Indikationen, die einen negativen Einfluss auf den Krankheitsverlauf haben
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Zwischen Juli 1995 und Februar 1997 wurden 305 Patienten in die Studie in 34 Studienzentren weltweit aufgenommen.
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>Temozolomid: Orale Gabe täglich an fünf aufeinanderfolgenden Tagen mit einer Anfangsdosis von 200 mg/m² (totale Dosis 1000 mg/m²). Medikament wurde nüchtern verabreicht. Behandlungszyklen waren als vierwöchige Perioden definiert.</p> <p>Dacarbazin: Intravenöse Gabe einer 30 minütigen Infusion, einmal täglich an 5 aufeinanderfolgenden Tagen mit einer Anfangsdosis von 250 mg/m². Behandlungszyklen waren als dreiwöchige Perioden definiert. Es waren bis zu zwölf Behandlungszyklen mit der Studienmedikation zugelassen.</p> <p>Dosisreduktion um 25 % bei einer Grad 3 oder 4 hämatologischen Toxizität (bei Patienten die mit Temozolomide behandelt wurden) oder bei einer Verzögerung des nächsten Behandlungszyklus von mehr als zwei Wochen (bei Patienten die mit Dacarbazin behandelt wurden). Bei einer Grad 3 oder nicht-hämatologischen Toxizität fand eine Dosisreduktion um 50 % statt. Patienten mit mehr als zwei Dosisreduktionen wurde aus der Studie ausgeschlossen.</p>
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>Primärer Endpunkt: Gesamtüberleben Vergleich des Gesamtüberlebens von Patienten mit fortgeschrittenem Melanom die mit Temozolomid oder Dacarbazin behandelt werden. Untersuchung der Sicherheit und Verträglichkeit von Temozolomid.</p> <p>Sekundärer Endpunkt: Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung Eine formale radiologische Bewertung der Krankheit wurde jeden zweiten Zyklus durchgeführt und anhand von WHO-Kriterien bewertet</p> <p>Weitere sekundäre Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • gesundheitsbezogene Lebensqualität • Ansprechrates
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Keine Angaben verfügbar
7	Fallzahl	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Fallzahlberechnung auf Grundlage einer Drei-Monats-Differenz in der medianen Überlebenszeit zwischen den Behandlungen, bei einer Power von 80 % und einem zweiseitigen Signifikanzniveau von 5 %, bei der Annahme einer mindestens sechsmonatigen medianen Überlebenszeit im Kontrollarm.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Keine Angaben verfügbar
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Patienten wurden in einem Verhältnis von 1:1 in die beiden Behandlungsgruppen randomisiert.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Stratifizierung nach: <ul style="list-style-type: none"> • Standort der Erkrankung • Geschlecht • Leistungsstatus
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	Keine Angaben verfügbar
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?	Keine Angaben verfügbar
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention /	Keine Angabe zur Verblindung bei a) + b) + c).

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Keine Angaben verfügbar
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Kaplan-Meier-Schätzer des Gesamtüberlebens wurden berechnet und Überlebenskurven wurden anhand des log-rank Tests verglichen. Die Zeit bis zur Krankheitsprogression wurde mit dem log-rank Test überprüft. Der Effekt von prognostischen Faktoren auf das Überleben und die Zeit bis zur Krankheitsprogression wurde anhand der Cox Regression untersucht. Der t-test wurde zur Untersuchung von Gruppenunterschieden zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität herangezogen. Zum Vergleich der Werte hinsichtlich der Anzahl der Patienten mit Erhaltung oder Verbesserung der Lebensqualität wurde der Chi ² -Test herangezogen.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Keine Angaben verfügbar
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	Temozolomid: a) n=156 b) n=144 c) n=156 Dacabazin: a) n=149 b) n=136 c) n=149

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Zielkriteriums berücksichtigt wurden	
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Informationen nur für beide Behandlungsarme gemeinsam: 18 Patienten die nach Randomisierung die Studie verlassen haben: <ul style="list-style-type: none"> • 5 ZNS Metastasen • 4 keine messbare metastasierte Erkrankung • 2 widerkehrende bösartige Tumore • 1 weiteres metastasiertes Melanom • 1 inadäquaten Leistungsstatus • 1 unzureichende diagnostische Daten
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	305 Patienten wurden zwischen dem 16.07.1995 und dem 25.02.1997 in die Studie aufgenommen.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Keine Angaben verfügbar
a: nach CONSORT 2010. WHO: World Health Organization; ZNS: zentrales Nervensystem		

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

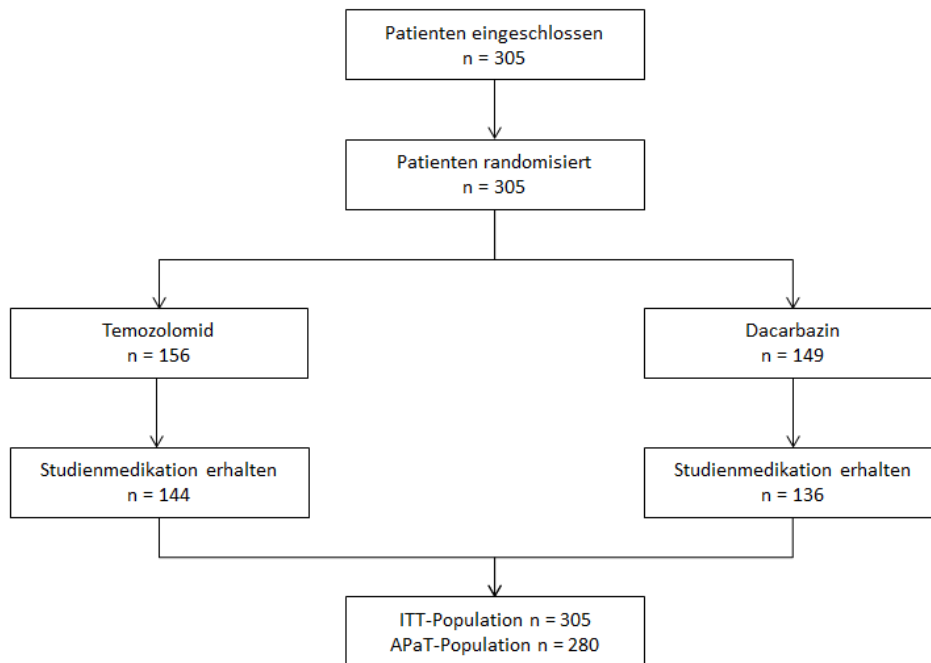


Abbildung 20: Flow-Chart für die Studie Middleton 2000

Tabelle 4-95 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Hersh 2012

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von nab-Paclitaxel im Vergleich zu Dacarbazin (DTIC) bei Patienten mit metastasiertem malignem Melanom (MMM).
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Offene, multizentrische, randomisierte, aktiv-kontrollierte, parallele Phase III Studie, um die Wirksamkeit von nab-Paclitaxel versus Dacarbazin (DTIC) bei Patienten mit einem metastasiertem malignem Melanom (MMM) zu untersuchen.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Keine Angaben verfügbar
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	Einschlusskriterien <ul style="list-style-type: none"> - Chemotherapie naive Patienten mit Stadium IV MMM - Keine Hirnmetastasen - LDH Level
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Die Studie war eine multizentrische Studie mit Studienzentren in Australien, Deutschland, Frankreich und USA.
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Die in der Studie eingesetzte Studienmedikation war: <ul style="list-style-type: none"> - nab-Paclitaxel (150 mg/m² an Tag 1, 8 und 15). nab-Paclitaxel wurde in Intervallen von vier Wochen verabreicht. - Dacarbazin (1000 mg/m²; i.v). Dacarbazin wurde in Intervallen von drei Wochen verabreicht.
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	<p>Primärer Endpunkt: Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung</p> <p>Der primäre Endpunkt Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung war definiert als Bewertung des Krankheitsfortschritts durch Auswertung von CT-Bildern im Abstand von acht Wochen.</p> <p>Sekundärer Endpunkt: Gesamtüberleben</p> <p>Eine Interimsanalyse des sekundären Endpunktes Gesamtüberleben erfolgte zum Zeitpunkt der Analyse des primären Endpunktes. Es sind keine weiteren Informationen zum Endpunkt verfügbar.</p> <p>Sekundäre Endpunkte:</p> <p>In der Studie wurden weitere Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte untersucht, die jedoch im Rahmen der STE-Analysen ohne Bedeutung sind.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Erhebungsinstrumenten	Diese Endpunkte wurden daher in Anhang 4F nicht weiter betrachtet.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Keine Angaben verfügbar
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Keine Angaben verfügbar
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Keine Angaben verfügbar
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Keine Angaben verfügbar
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Keine Angaben verfügbar
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	Keine Angaben verfügbar
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?	Keine Angaben verfügbar
11	Verblindung	
11a	Waren a) die	Die Studie war eine offene, multizentrische, aktiv-kontrollierte, zwei-

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	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?	armige Phase III Studie. Die Patienten, Prüferärzte und Studienpersonal waren nicht verblindet.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Keine Angaben verfügbar
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Keine Angaben verfügbar
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Keine Angaben verfügbar
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Die Angaben in der Publikation sind unzureichend um den Patientenfluss darzustellen.
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	nab-Paclitaxel a) n=264 b) n=257 c) n=264 Dacarbazin a) n=265 b) n=258 c) n=265

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<p>nab-Paclitaxel: Patienten, die die Studie nicht abgeschlossen haben:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Unerwünschtes Ereignis: 56 - Unerwünschtes Ereignis, therapieunabhängig: 3 - Anordnung des Arztes: 11 - Protokollverletzung: 0 - Lost-to-follow-up: 1 - Widerruf der Einwilligung: 18 - Tod: 1 - Noch in Behandlung: 2 - Nicht-behandelt: 7 <p>Dacarbazin: Patienten, die die Studie nicht abgeschlossen haben:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Unerwünschtes Ereignis: 11 - Unerwünschtes Ereignis, therapieunabhängig: 1 - Anordnung des Arztes: 15 - Protokollverletzung: 2 - Lost-to-follow-up: 1 - Widerruf der Einwilligung: 18 - Tod: 0 - Noch in Behandlung: 3 - Nicht-behandelt: 7
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Die Studie wurde zwischen April 2009 und Juni 2011 durchgeführt.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde beendet und als Abstract publiziert
<p>a: nach CONSORT 2010 CT: Computertomographie; DTIC: Dacarbazin; i.v.: intravenös; LDH: Laktatdehydrogenase; MMM: metastasiertes malignes Melanom; STE: Surrogate Threshold Effect</p>		

Stellen Sie den Patientenfluss in einem Flow-Chart je Studie dar

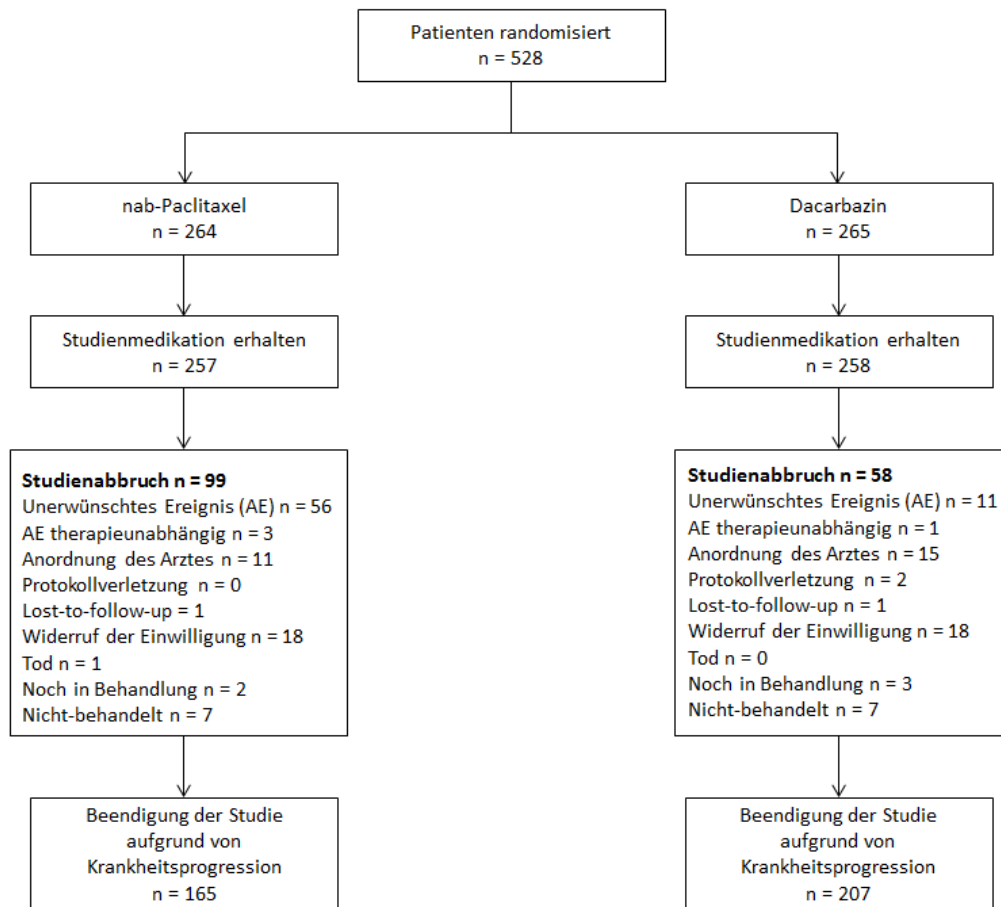


Abbildung 21: Flow-Chart der Studie Hersch 2012

Tabelle 4-96 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Chapman 2011

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Primäre Fragestellung</p> <p>Untersuchung der Fragestellung, ob eine Behandlung mit Vemurafenib zu einer Verlängerung des Gesamtüberlebens und des Überlebens ohne Fortschreiten der Krebserkrankung im Vergleich mit Dacarbazin führt, bei Patienten mit BRAF-V600E Mutation positivem metastasiertem Melanom.</p> <p>Weitere Fragestellungen</p> <p>Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit einer Behandlung mit Vemurafenib versus Dacarbazin bei Patienten mit BRAF-V600E Mutation positivem metastasiertem Melanom.</p>
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Randomisierte, offene, multizentrische, parallele, aktiv-kontrollierte Phase III Studie (BRIM-3) um die Aktivität von Vemurafenib versus Dacarbazin bei Patienten mit BRAF-V600E Mutation positivem metastasiertem Melanom zu untersuchen.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Im Verlauf der Studie kamen verschiedene Amendments zur Anwendung
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Einschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Nicht resezierbares, unbehandeltes Stadium IIIc oder Stadium IV BRAF-V600E Mutation positives metastasiertes Melanom. - ≥ 18 Jahre - Lebenserwartung ≥ 3 Monate - Leistungsstatus 0-1 der Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) - Adäquate hämatologische, hepatische und renale Organfunktion <p>Ausschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Frühere Krebserkrankungen in den letzten fünf Jahren mit Ausnahme von Basalzell- und Plattenepithelkarzinomen der Haut oder der Zervix. - Hirnmetastasen, außer die Metastasen wurden definitiv mehr als drei Monate zuvor behandelt, ohne dass eine erneute Progression auftrat und ohne Notwendigkeit einer kontinuierlichen Glukokortikoid-Behandlung. - Begleitmedikation mit jeglicher anderen Krebstherapie.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	104 Studienzentren in zwölf Ländern weltweit.
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur	Die Patienten wurden zufällig im Verhältnis 1:1 in eine der beiden Behandlungsgruppen randomisiert: <ul style="list-style-type: none"> - Vemurafenib (960 mg zweimal täglich, oral) versus - Dacarbazin (1000 mg/m²; i.v.) Dacarbazin wurde in Intervallen von drei Wochen verabreicht.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Administration etc.	<p>Präspezifiziert waren mögliche Dosisreduktionen für Vemurafenib und Dacarbazin bei Auftreten von nicht-tolerierbaren toxischen Effekten vom Grad 2 oder schwerer. Ein mögliches Auftreten von Plattenepithelkarzinomen erforderte keine Dosisanpassung.</p> <p>Im Fall von nicht-tolerierbaren toxischen Effekten wurde die Verabreichung von Vemurafenib unterbrochen, bis die toxischen Effekte sich auf Grad 1 oder geringer abgeschwächt hatten. Anschließend wurde die Verabreichung von Vemurafenib mit einer Dosierung von 720 mg zweimal täglich (480 mg zweimal täglich bei Grad 4) fortgesetzt. Falls der Schweregrad der toxischen Effekte sich nicht auf einen Grad 1 abschwächte, wurde die Studienmedikation abgesetzt.</p> <p>Die Verabreichung von Dacarbazin wurde bei toxischen Effekten vom Grad 3 und 4 unterbrochen. Sie konnte innerhalb einer Woche bei voller Dosierung (Abschwächung der toxischen Effekte auf Grad 1 oder weniger) oder 75 % der Dosierung bei Abschwächung der toxischen Effekte auf Grad 2, einer fiebrigen Neutropenie oder Neutropenie vom Grad 4, fortgesetzt werden.</p> <p>Die Studienmedikation wurde im Fall einer Krankheitsprogression abgesetzt, außer eine fortgesetzte Verabreichung war im besten Interesse des Patienten, nach Auffassung des Prüfarztes und des Sponsors der Studie.</p>
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>Primärer Endpunkt: Gesamtüberleben</p> <p>Der primäre Endpunkt Gesamtüberleben war definiert als das Zeitintervall (in Monaten) zwischen der Randomisierung in die Studie und Tod durch jegliche Ursache. Die Analyse des primären Endpunkts erfolgte für die ITT-Population.</p> <p>Primärer Endpunkt: Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung</p> <p>Der ko-primäre Endpunkt Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung war definiert als das Zeitintervall (in Monaten) zwischen der Randomisierung und dem Zeitpunkt einer Krankheitsprogression oder Tod durch jegliche Ursache, je nachdem welches Ereignis früher eintrat. Die Analyse des primären Endpunkts erfolgte für die ITT-Population.</p> <p>Sekundärer Endpunkt: Tumoransprechen</p> <p>Der sekundäre Endpunkt Tumoransprechen war repräsentiert durch:</p> <ol style="list-style-type: none"> Gesamtansprechrare Ansprechdauer Zeit bis zum Ansprechen <p><u>Beste Ansprechrare</u></p> <p>Definiert als vollständiges oder teilweises Tumoransprechen unter Berücksichtigung der RECIST v1.1 Kriterien. Das beste Gesamtansprechen wurde auf der Basis des bestätigten Tumoransprechens bei der letzten Tumorbeurteilung festgelegt. Auswertbare Patienten, die diesen Kriterien nicht entsprachen wurden als Responder gewertet. Dies schließt Patienten ein, die nie die Studienmedikation Vemurafenib erhielten sowie behandelte Patienten, bei denen nach Behandlungsbeginn keine Tumorbeurteilung erfolgte.</p> <p><u>Ansprechdauer</u></p> <p>Definiert als das Zeitintervall (in Monaten) zwischen dem frühesten</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>qualifizierten Ansprechen und dem Auftreten einer Krankheitsprogression oder Tod, unabhängig von der Todesursache. Patienten die nach dem Ansprechen auf die Therapie am Leben oder ohne Krankheitsprogression waren, wurden auf den Zeitpunkt der letzten Tumorbeurteilung nach dem Datenschnitt der Studie zensiert.</p> <p><u>Zeit bis zum Ansprechen</u> Die Zeit bis zum Ansprechen wurde bei den Patienten ausgewertet, die die Kriterien für beste Gesamtansprechrare erfüllten. Die Zeit bis zum Ansprechen war definiert als Zeitraum von der Randomisierung bis zum frühesten qualifizierten Ansprechen</p> <p>Sekundärer Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse Sekundärer Endpunkt, repräsentiert durch:</p> <ul style="list-style-type: none"> a) unerwünschte Ereignisse b) schwerwiegende unerwünschte Ereignisse c) Therapieabbruch durch unerwünschte Ereignisse d) sonstige, weitere spezifizierte unerwünschte Ereignisse. <p>Unerwünschte Ereignisse wurden gemäß dem Medical Dictionary für Regulatory Activities (MedDRA Version 13.1) kodiert. Die Daten zu den unerwünschten Ereignissen wurden nach Häufigkeit und nach NCI-CTCAE Grad, Version 4.0 dargestellt. Patienten, bei denen dasselbe Ereignis mehr als einmal auftrat, wurden bei der Berechnung der Häufigkeiten nur einmal mit dem höchsten NCI-CTCAE Grad gezählt.</p> <p>Die Auswertung des Endpunkts erfolgte unter Berücksichtigung der Studienmedikation, die die Patienten tatsächlich erhalten hatten (as treated). Das Monitoring wurde bis zu 28 Tage nach Verabreichung der letzten Dosis Studienmedikation fortgesetzt. In der Analyse berücksichtigt wurden 336 Patienten im Vemurafenib-Behandlungsarm und 282 Patienten im Dacarbazin-Behandlungsarm.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Der statistische Analyseplan wurde auf der Basis von Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten aus Phase I und Phase II Studien und nach Konsultation mit den regulatorischen Behörden abgeändert. Der revidierte statistische Analyseplan berücksichtigte das Gesamtüberleben und das Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung als ko-primäre Endpunkte.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die Studie sah die Randomisierung von insgesamt 680 Patienten vor. Bei einem zweiseitigen Signifikanzniveau von 0,045 und einer statistischen Power von 80 % ermöglichte die Fallzahl ein Hazard Ratio von 0,65 für den primären Endpunkt Gesamtüberleben. Diese Kalkulation berücksichtigte die Annahme eines Median für das Gesamtüberleben von acht Monaten für Dacarbazin und 12,3 Monaten für Vemurafenib. Für den ko-primären Endpunkt Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung resultierte aus einem zweiseitigen Signifikanzlevel von 0,05 und einer statistischen Power von 90 % ein Hazard Ratio von 0,55. Diese Kalkulation berücksichtigte die Annahme eines Median für das Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung von 2,5 Monaten für Dacarbazin und 4,5 Monaten für Vemurafenib.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Eine Interimsanalyse war geplant nach ca. 50 % der im Verlauf der Studie erwarteten Todesfälle. Die finale Analyse war geplant nach 196 Todesfällen. Zum Zeitpunkt der Interimsanalyse waren 118 Patienten gestorben.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Patienten wurden zufällig im Verhältnis 1:1 in die beiden Behandlungsarme randomisiert. Weitere Angaben zur Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung sind in der Publikation nicht verfügbar.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Patienten wurden im Verhältnis 1:1 in die beiden Behandlungsarme randomisiert. Es wurden vier Stratifizierungsvariablen berücksichtigt, um ein Ungleichgewicht zwischen den Behandlungsgruppen bei Randomisierung zu vermeiden: <ul style="list-style-type: none"> – Region (Nord-Amerika, West-Europa, Australien/Neuseeland, andere) – ECOG-Leistungsstatus bei Randomisierung (0,1) – Klassifikation von Lymphknotenbefall und Metastasierung bei Randomisierung (nicht resezierbares Stadium IIIC, M1b und M1c) – Serum LDH bei Randomisierung (normal, erhöht)
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B.	Die Randomisierung wurde von Almac Clinical Technologies, Yardley, PA mittels eines interaktiven Spracherkennungssystem (interactive voice response system (IVRS)) durchgeführt.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	
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?	Die Randomisierung wurde von Almac Clinical Technologies, Yardley, PA mittels eines interaktiven Spracherkennungssystem (interactive voice recognition system (IVRS) durchgeführt.
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?	Die Studie war eine offene, multizentrische, prospektive, aktiv-kontrollierte, Phase III Studie (BRIM-3). Die Patienten, Prüfärzte und Studienpersonal waren nicht verblindet
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Keine Angaben verfügbar
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Die finale Analyse war geplant nach 196 Todesfällen im Verlauf der Studie. Ein Vergleich des Gesamtüberlebens zwischen den beiden Behandlungsarmen wurde mit einem unstratifizierten, zweiseitigen Log- Rank Test durchgeführt. Das Hazard Ratios und das entsprechende 95 % Konfidenzintervall wurden über ein Cox-Regressionsmodell berechnet. Das mediane Gesamtüberleben wurde mit der Kaplan-Meier-Methode geschätzt. Alle berichteten p-Werte waren zweiseitig mit einem 95 % Konfidenzintervall. Unerwünschte Ereignisse wurden mittels deskriptiver Statistik dargestellt.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte	Für die ko-primären Endpunkte Gesamtüberleben und Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung wurden folgende Subgruppen analysiert: – Alter (< 65; ≥ 65 Jahre) – Altersgruppen (≤ 40; 41-54; 55-64; 65-74; ≥ 75 Jahre)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation																								
	Analysen	<ul style="list-style-type: none"> - Geschlecht (männlich; weiblich) - Region (Nordamerika; Westeuropa; Australien oder Neuseeland; sonstige) - ECOG Status (0,1) - Erkrankungsstadium (IIIc; M1a; M1b; M1c; IIIc, M1a oder M1b) - LDH Level (normal oder erhöht) 																								
Resultate																										
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	siehe Abbildung am Ende des Dokumentes																								
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	<table border="0" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: left; width: 30%;">Vemurafenib</th> <th style="text-align: center; width: 30%;">Gesamtüberleben</th> <th style="text-align: center; width: 30%;">Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>a)</td> <td style="text-align: center;">337</td> <td style="text-align: center;">337</td> </tr> <tr> <td>b)</td> <td style="text-align: center;">335</td> <td style="text-align: center;">335</td> </tr> <tr> <td>c)</td> <td style="text-align: center;">336</td> <td style="text-align: center;">275</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Dacarbazin</td> </tr> <tr> <td>a)</td> <td style="text-align: center;">338</td> <td style="text-align: center;">338</td> </tr> <tr> <td>b)</td> <td style="text-align: center;">290</td> <td style="text-align: center;">290</td> </tr> <tr> <td>c)</td> <td style="text-align: center;">336</td> <td style="text-align: center;">274</td> </tr> </tbody> </table> <p>In der Tabelle ist ein Patient, der in den Dacarbazin randomisiert wurde, aber Vemurafenib erhielt, weiterhin als Dacarbazin Patient berücksichtigt.</p>	Vemurafenib	Gesamtüberleben	Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung	a)	337	337	b)	335	335	c)	336	275	Dacarbazin			a)	338	338	b)	290	290	c)	336	274
Vemurafenib	Gesamtüberleben	Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung																								
a)	337	337																								
b)	335	335																								
c)	336	275																								
Dacarbazin																										
a)	338	338																								
b)	290	290																								
c)	336	274																								
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<p>Vemurafenib</p> <p>Minus zwei Patienten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ein Patient begann die Behandlung nicht, da der Hämoglobinwert bei Studienbeginn zu niedrig war. • Ein Patient wurde fälschlicherweise randomisiert (BRAF-V600 Mutation negativ). <p>Plus ein Patient:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Ein Patient der in den Dacarbazin-Arm randomisiert wurde, erhielt fälschlicherweise Vemurafenib aufgrund des Fehlers der Kommunikation zwischen dem IVRS Service Provider und dem Prüfzentrum. Dieser Patient wurde für die Wirksamkeitsanalyse in den Dacarbazin-Arm eingeschlossen, für die Analysen zu Exposition und Sicherheit aber im Vemurafenib-Arm berücksichtigt. <p>Dacarbazin:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 48 Patienten - 20 Patienten: Einverständnis zurückgezogen - 17 Patienten: Verweigerung der Behandlung - 3 Patienten: Krankheitsprogression - 1 Patient: Protokollverletzung 																								

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> - 7 Patienten andere Gründe <ul style="list-style-type: none"> • 1 Patient pulmonale Embolie • 1 Patient nicht geeignet aufgrund der Ausschlusskriterien • 1 Patient klinische Verschlechterung des Zustandes • 2 Patienten: Hirnmetastasen • 2 Patienten: nicht geklärt Behandlungsstatus
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Randomisierung von Januar 2010 bis Dezember 2010. Datenerhebung am 30. Dezember 2010.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde vorzeitig beendet und publiziert. Das Protokoll (Amendment C) und der statistische Analyseplan wurden im November 2010 geändert. Die geplante Interimanalyse des Gesamtüberlebens sowie die finale Analyse des Überlebens ohne Fortschreiten der Krebserkrankung fanden am 14. Januar statt. Datum für den Datenschnitt war der 30. Dezember 2010. Aufgrund der überzeugenden Ergebnisse der Interimsanalyse (ca. 63 % Reduktion des Todes-Hazards bei Vemurafenib gegenüber Dacarbazin) empfahl das DSMB die vorzeitige Beendigung der Studie wegen außerordentlicher Wirksamkeit
<p>a: nach CONSORT 2010. BRAF: Serine/threonine-protein kinase B-Raf (Rapidly Accelerated Fibrosarcoma – isoform B); CTCAE: Common Terminology Criteria of Adverse Events; DSMB: Data Safety and Monitoring Board; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; ITT: intention-to-treat; i.v.: intravenös; IVRS: Medical Dictionary for Regulatory Activities; LDH: Laktatdehydrogenase; NCI: National Cancer Institute; RECIST: Response Evaluation Criteria In Solid Tumors</p>		

Stellen Sie den Patientenfluss in einem Flow-Chart je Studie dar.

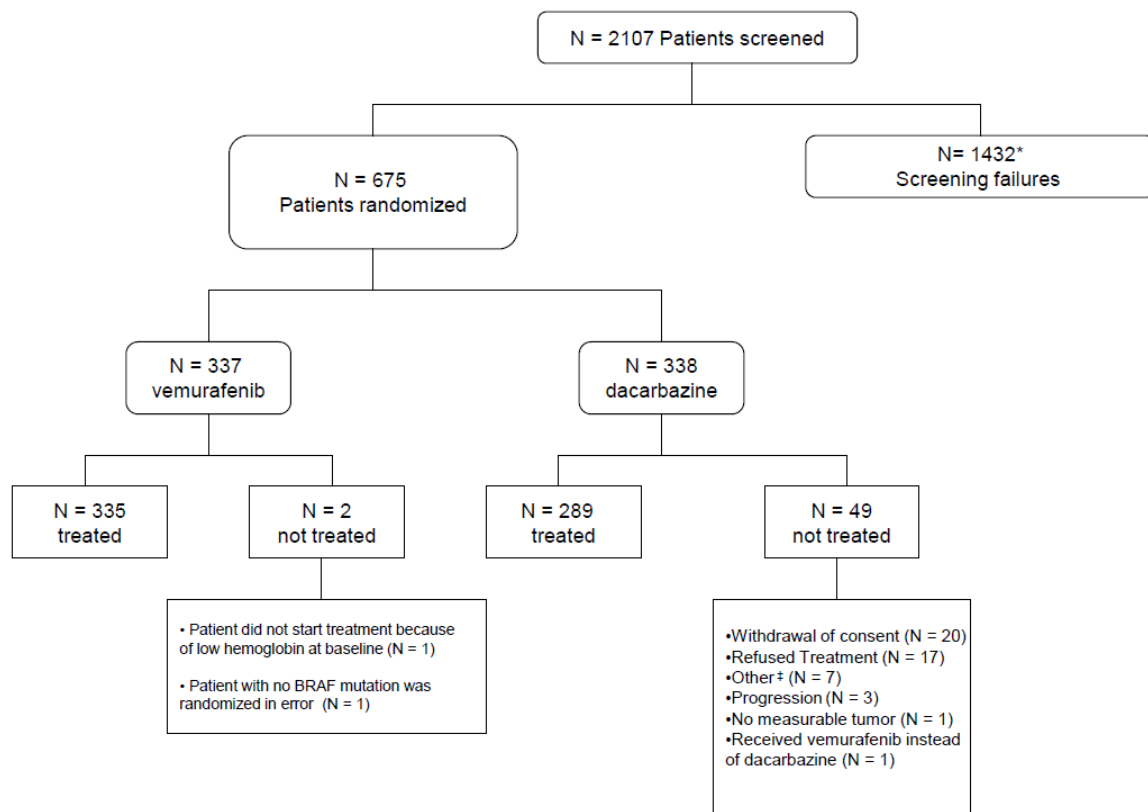


Abbildung 22: Flow-Chart der Studie Chapman 2011

Tabelle 4-97 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Robert 2015

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Untersuchung der Wirksamkeit einer Behandlung mit Nivolumab versus Dacarbazin bei Patienten mit fortgeschrittenem Melanom ohne BRAF Mutation.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Checkmate 066 ist eine randomisierte, doppelblinde, parallele multizentrische, kontrollierte Phase 3 Studie.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Amendment zum Datenschnitt am 24.Juni 2014: Ein unabhängiges Monitoring Komitee hat aufgrund von Daten aus einer ungeplanten Interimsanalyse zum Gesamtüberleben beschlossen die Studie zu entblinden und aufgrund eines Überlebensvorteils der Patienten im Nivolumab-Arm den Patienten im Dacarbazin-Arm erlaubt zur Nivolumab Therapie zu wechseln. Die analysierten Daten sind vor der Entblindung erhoben wurden.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Einschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Männer/ Frauen \geq 18 Jahre - ECOG-Leistungsstatus 0 oder 1 - Unbehandeltes, histologisch bestätigtes nicht resezierbares Stadium 3 oder 4 Melanom, nach dem AJCC System - Messbare Erkrankung nach RECIST 1.1 - Tumorgewebeprobe einer nicht resezierbaren oder metastasierten Stelle für Biomarker Analyse - BRAF Wildtyp nach regional akzeptiertem V600 Mutationsstatus-Test <p>Ausschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Aktive Hirn- oder leptomeningeale Metastasen - Okuläres Melanom - Aktive Autoimmunerkrankung
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	518 Patienten wurden in 80 Studienzentren eingeschlossen: Europa, Israel, Australien, Kanada, Südamerika.
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>Nivolumab: Nivolumab 3 mg/kg als Lösung zur Injektion, i.v. alle zwei Wochen und als Placebo Dacarbazin 0 mg/m² Lösung zur Injektion, i.v. alle drei Wochen bis zum Fortschreiten der Krebserkrankung, Abbruch wegen Toxizität, Rücknahme der Zustimmung oder Studienende.</p> <p>Dacarbazin: Dacarbazin 1000 mg/m² Lösung zur Injektion, i.v. alle drei Wochen und als Placebo Nivolumab 0 mg/kg Lösung zur Injektion, i.v. alle zwei Wochen bis zum Fortschreiten der Krebserkrankung, Abbruch wegen Toxizität, Rücknahme der Zustimmung oder Studienende.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
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>Primärer Endpunkt: Gesamtüberleben Der primäre Endpunkt Gesamtüberleben war definiert als das Zeitintervall von der Randomisierung bis zum Tod. Bei Personen von denen der Zeitpunkt des Todes nicht bekannt war, wurde das Gesamtüberleben zum Zeitpunkt des letzten Kontakts zensiert. Die Analyse des Endpunkts wurde im Abstand von drei Monaten durchgeführt.</p> <p>Sekundärer Endpunkt: Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung ist definiert als Zeitintervall vom Datum der Randomisierung bis zum Zeitpunkt einer Krankheitsprogression oder des Todes durch jegliche Ursache, je nachdem welches Ereignis früher stattfand. Die Einstufung der Krankheitsprogression erfolgte unter Anwendung der RECIST v1.1 Kriterien. Sie erfolgte neun Wochen nach Randomisierung, dann alle sechs Wochen im ersten Jahr und anschließend alle zwölf Wochen bis zur Krankheitsprogression oder bis Therapieabbruch.</p> <p>Analysen zu Sicherheitsendpunkten wurden mit allen Patienten durchgeführt die mindestens eine Studiendosis erhielten. Bewertung erfolgte nach NCICTC, Version 4.0.</p>
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Keine Änderung der Zielkriterien nach Beginn der Studie.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Keine detaillierte Beschreibung zur Fallzahlberechnung. Angabe, dass mit einer Randomisierung von 410 Patienten in einem 1:1 Ratio geplant wurde.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Keine Angaben vorhanden
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Patienten wurden zufällig im Verhältnis 1:1 in die beiden Behandlungsarme randomisiert. Die stratifizierte Randomisierung erfolgte mittels eines vollautomatischen, interaktiven Sprachausgabe Systems (IVRS).
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Stratifizierung nach: <ul style="list-style-type: none"> - Tumor PD-L1 Status (positiv, negativ, unklar) - Ausmaß der Metastasierung nach TNM Klassifikation der AJCC (M0, M1a, M1b, M1c)
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment)	Die Randomisierung erfolgte mittels eines vollautomatischen, interaktiven Sprachausgabe Systems (IVRS)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	
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?	Keine Angaben verfügbar
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?	Es handelt sich um eine randomisierte, doppelblinde, multizentrische Phase 3 Studie. Beim hier verwendeten Datenschnitt waren Patienten, Prüfärzte und Studienpersonal verblindet. Nach dem Amendment (24. Juni 2014) wurde die Studie entblindet.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Keine Angaben verfügbar
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>Gesamtüberleben und Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung wurden mit einem zweiseitigen log-rank Test stratifiziert nach PD-L1 Status (positiv vs. negativ oder unklar) und Ausmaß der Metastasierung (M0, M1a, or M1b vs. M1c) analysiert.</p> <p>Die Hazard Ratios und die dazugehörigen Konfidenzintervalle für den Nivolumab-Arm wurden mit einem stratifizierten proportionalen Hazard Modell berechnet. Überlebenskurven für beide Behandlungsgruppen wurden anhand der Kaplan-Meier-Methode erstellt. Raten zu bestimmten Zeitpunkten wurden den Kaplan-Meier-Schätzern und den korrespondierenden log-log- transformierten Konfidenzintervallen entnommen.</p> <p>Die objektive Ansprechrate zwischen den beiden Behandlungsgruppen</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>wurde mit Hilfe des zweiseitigen Mantel-Haenszel Tests verglichen.</p> <p>Alle Wirksamkeitsanalysen wurden mit der Intention-to-treat Population durchgeführt.</p> <p>Alle Sicherheitsanalysen wurden mit der Population durchgeführt die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatte.</p> <p>Zum Zeitpunkt der Datenanalysen gab es 146 Todesfälle. Die Grenze für statistische Signifikanz, basierend auf der LanDeMets alpha-spending Funktion mit O'Brien und Fleming-type Grenzen, benötigte ein log-rank p-Wert < 0.0021, korrespondierend mit einem Konfidenzintervall von 99,97 %.</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Subgruppenanalysen nach den Stratifizierungsvariablen für die Randomisierung: PD-L1 Status und Ausmaß der Metastasierung. Weitere Subgruppenanalysen nach Alter, Geschlecht, ECOG-Leistungsstatus, vorherigen Hirnmetastasen, Laktatdehydrogenase und geographischer Region wurden durchgeführt.
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>Nivolumab:</p> <p>a) n=210 b) n=206 c) n=210</p> <p>Dacarbazin:</p> <p>a) n=208 b) n=205 c) n=208</p>
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<p>Nivolumab:</p> <p>Patienten die nicht weiter behandelt werden: 111</p> <ul style="list-style-type: none"> - Krankheitsfortschreiten: 96 - Toxizität der Studienmedikation: 5 - Tod: 0 - Unerwünschtes Ereignis, nicht im Zusammenhang mit Studienmedikation: 2 - Wunsch des Patienten: 5 - Widerruf der Einwilligung: 2 - Lost-to-follow-up: 0 - Maximaler klinischer Nutzen: 1 - Andere: 0

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Dacarbazin: Patienten die nicht weiter behandelt werden: 192 <ul style="list-style-type: none"> - Krankheitsfortschreiten: 175 - Toxizität der Studienmedikation: 7 - Tod: 0 - Unerwünschtes Ereignis, nicht im Zusammenhang mit Studienmedikation: 3 - Wunsch des Patienten: 2 - Widerruf der Einwilligung: 3 - Lost-to-follow-up: 0 - Maximaler klinischer Nutzen: 1 - Andere: 1
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Im Zeitraum von Januar 2013 bis Februar 2014 wurden 518 Patienten in die Studie eingeschlossen, von denen 418 randomisiert wurden.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Analysen beruhen auf den Daten, die doppelblind erhoben wurden vor dem Amendment zum Datenschnitt am 24. Juni 2014 aufgrund einer Interimsanalyse.
a: nach CONSORT 2010 AJCC: American Joint Committee on Cancer; BRAF: Serine/threonine-protein kinase B-Raf (Rapidly Accelerated Fibrosarcoma – isoform B); ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; i.v.: intravenös; IVRS: Medical Dictionary for Regulatory Activities; NCICTC: National Cancer Institute Common Toxicity Kriterien; PD-L1: Programmed death-ligand; RECIST: Response Evaluation Criteria In Solid Tumors		

Stellen Sie den Patientenfluss in einem Flow-Chart je Studie dar

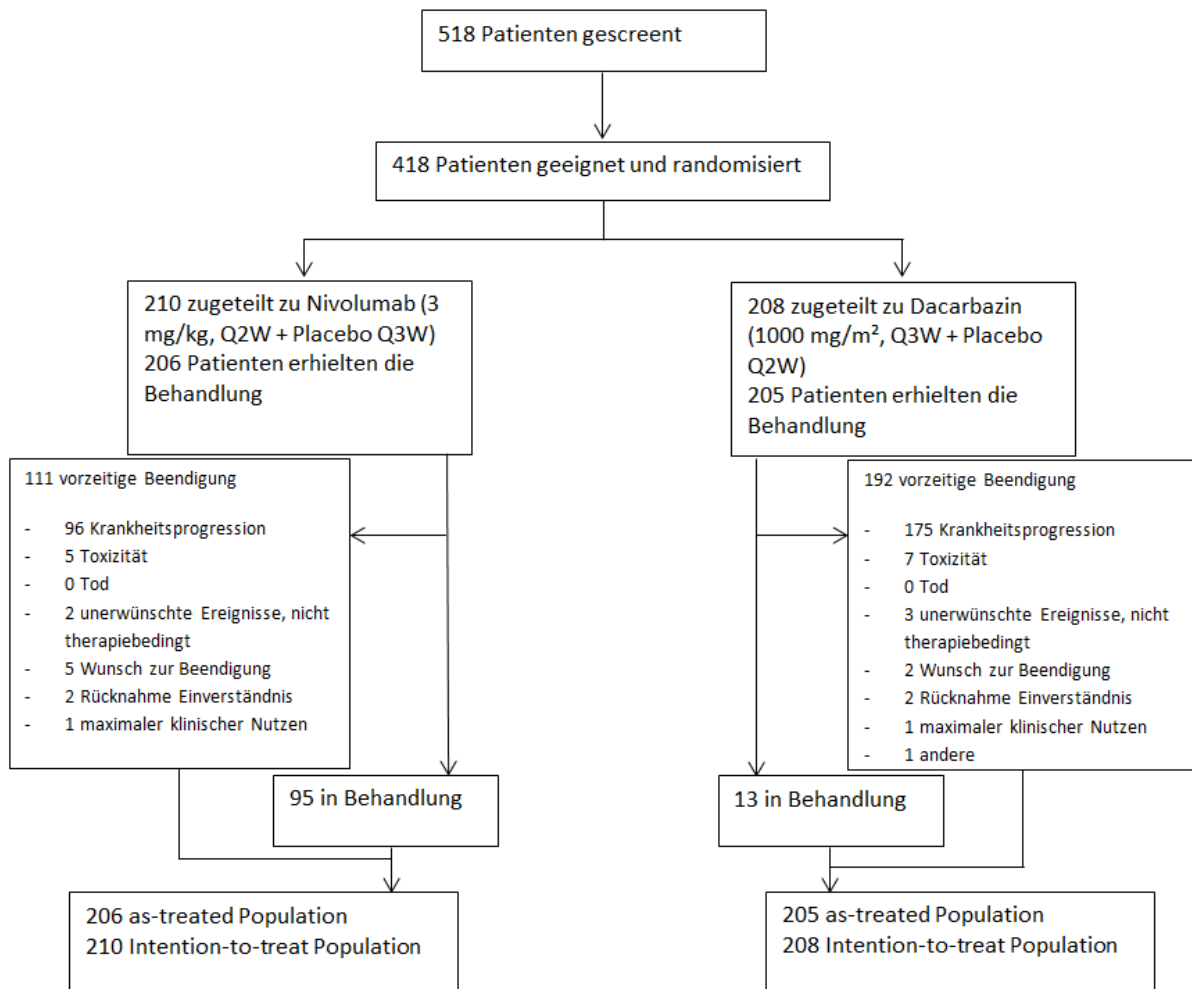


Abbildung 23: Flow-Chart der Studie Robert 2015

Tabelle 4-98 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Petrella 2013

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Primäre Studienziele: Untersuchung der Wirksamkeit von rIL21 (engl. recombinant interleukin-21) versus Dacarbazin bei Patienten mit metastasiertem Melanom</p> <p>Sekundäre Studienziele: Untersuchung der Toxizität und der Blutkonzentration von rIL21. Tumorgewebe-Untersuchung soll die Patienten klassifizieren, die am meisten von der Behandlung profitieren.</p>
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Randomisierte, multizentrische, parallele, offene Phase 2 Studie, um die Wirksamkeit, von rIL21 versus Dacarbazin bei Patienten mit metastasiertem Melanom zu untersuchen.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Einschlusskriterien: Erkrankungscharakteristika:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Histologisch bestätigtes kutanes bösartiges Melanom: wiederkehrende oder metastasierte Erkrankung die nicht resezierbar ist - kürzlich entnommene Tumor-Gewebeprobe des primären und/ oder metastasierten Tumors zur Beurteilung von molekularen Markern verfügbar (Paraffin konserviert oder ungefärbte Probe) - Klinisch und/ oder radiologisch bestätigte Erkrankung, an mindestens einer Ausprägung messbar als: <ul style="list-style-type: none"> o Röntgenaufnahme des Brustraums > 20 mm o CT Scan (mit < 5mm Schnittbreite) > 10 mm längsten Durchmesser o Physische Untersuchung > 10 mm o Lymphknoten bei CT Scan > 15 mm kurze Achse o Alle radiologischen Untersuchungen müssen während der letzten 21 Tage vor Randomisierung abgeschlossen werden (Ausnahme: während der letzten 28 Tage, falls sie negativ ausfallen) - Patienten mussten eine maximale Läsion ≤ 50 mm aufweisen oder falls die Läsion > 50 mm musste der LDH Wert bei ≤ 2.5 mal ULN sein <p>Patientencharakteristika:</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> - Männer/ Frauen ≥ 18 Jahre - ECOG-Leistungsstatus: 0-1 - Lebenserwartung ≥ 12 Wochen - Absolute Granulozytenanzahl $\geq 1500/\text{mm}^3$ - Thrombozytenanzahl $\geq 100.000/\text{mm}^3$ - Bilirubin normal - Serum Kreatinin $\leq 1,5$ mal der oberen Grenze des Normalbereichs (ULN) - AST und ALT $\leq 2,5$ mal ULN - LDH $\leq 2,5$ mal ULN - Negativer Schwangerschaftstest während der letzten 7 Tage vor Einschluss in die Studie - Fruchtbare Probanden müssen effektive Empfängnisverhütung während der Studie praktizieren - Wohnhaft höchstens eine zweistündige Fahrt entfernt vom Studienzentrum - In Übereinstimmung mit den NCIC CTG Richtlinien muss die Therapie spätestens fünf Tage nach der Randomisierung beginnen <p>Vorhergehende Therapien:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Mindestens ein Monate seit vorheriger adjuvanter Immunotherapie für wiederkehrendes Melanom: keine vorherige Immunotherapie für eine metastasierte Erkrankung - keine vorherige Chemotherapie (auch keine regionale Therapie). rIL-21 oder Dacarbazin müssen die erste systemische Therapie sein (ausgenommen: RAF und MEK-Inhibitoren) - Letzter großer chirurgischer Eingriff liegt mindestens vier Wochen zurück - Vorherige Radiotherapie (ausgenommen niedrig-dosierte nicht myelosuppressive Radiotherapie) liegt mindestens vier Wochen zurück (ausgenommen: Radiotherapie für Hirnmetastasen). Patienten müssen sich erholt haben von den toxischen Effekten der Radiotherapie <p>Ausschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> - HIV, Hepatitis B oder C Infektion - Andere bösartige Tumore, ausgenommen: adäquat behandelte Hauttumore, kurativ behandelte Karzinome in Situ des Zervix, oder andere kurativ behandelte solide Tumore ohne eindeutigen Nachweis der Erkrankung seit mindestens Jahren - Unkontrollierte oder interkurrente Erkrankung, wie beispielsweise (nicht ausschließlich): andauernde Infektion, symptomatische kongestive Herzinsuffizienz, instabile Angina Pectoris, Herzrhythmusstörung, psychiatrische Erkrankung oder soziale Situation, die die Compliance mit der Studienmedikation beeinflussen würde - Keine andere Therapie mit einer Studienmedikation während der letzten 28 Tage und keine simultane Therapie mit anderen Krebsmedikamenten während der Teilnahme an der Studie - Hirnmetastasen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> - Schwangere oder stillende Mütter - Gleichzeitige Gabe systemischer Kortikosteroide (z.B. Prednisolon oder Dexamethasone), aber gleichzeitige Gabe von topischen Steroiden ist erlaubt
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Multizentrische Studie in den USA und Kanada.
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>Interleukin 21: Patienten erhalten Interleukin 21 (30 µg/kg/Tag) intravenös an den Tagen 1, 3 und 5 in einem achtwöchigen Behandlungszyklus bis zum Auftreten einer Progression oder nicht akzeptablen Toxizität.</p> <p>Dacarbazin: Patienten erhalten Dacarbazin (1000 mg/m²) intravenös alle drei Wochen bis zum Auftreten einer Progression oder nicht akzeptablen Toxizität.</p>
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>Primärer Endpunkt: Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung Zeitspanne von der Randomisierung bis zum Fortschreiten der Krebserkrankung oder Tod jeglicher Ursache, bis zu 22 Monate. Ein Patient der die Studienbehandlung abbricht und mit einer alternativen Therapie behandelt wird bevor es zu einer Progression kommt, wird zu dem Zeitpunkt zensiert zu dem er die alternative Therapie begonnen hat.</p> <p>Sekundärer Endpunkt: Gesamtüberleben Zeit von der Randomisierung bis zum Tod jeglicher Ursache. Falls ein Patient überlebt, wird Überleben zensiert zum letzten Zeitpunkt an dem von dem Patienten bekannt ist das er noch lebt.</p> <p>Sekundärer Endpunkt: Gesamtansprechrare Zeitspanne von Beginn der Studie bis zum Ende der Behandlung, vor Krankheitsprogression. Die Ansprechrare wird nach RECIST v 1.1 bewertet. <u>Vollständiges Ansprechen:</u> Wegfall der Läsionen und Normalisierung der Tumormarker. Pathologische Lymphknoten müssen < 10mm in (short axis measures). Restläsionen (andere als Lymphknoten < 10mm) sollten unter weiterer Beobachtung (zytologisch oder mit PET Scans) stehen bevor ein vollständiges Ansprechen angenommen wird. Eine Bestätigung des vollständigen Ansprechens ist in dieser Studie nicht notwendig. <u>Partielles Ansprechen:</u> Mindestens eine 30 % Reduktion in der Summe der Messungen (größter Diameter bei Tumorknoten und short axis measure bei Lymphknoten) im Vergleich zum Baseline-Wert der Läsionen. Eine Bestätigung des partiellen Ansprechens ist in dieser Studie nicht notwendig. <u>Gesamtansprechrare</u> = vollständiges + partielles Ansprechen</p> <p>Sekundärer Endpunkt: Sicherheits- und Toxizitätsprofil Patienten mit unerwünschtem Ereignis vom Grad 3, 4 oder 5. Gemessen wird mit der CTC Version 4.0 für unerwünschte Ereignisse.</p>
6b	Änderungen der	<p>Weitere ursprünglich sekundäre Endpunkte waren:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Ansprechdauer

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	<ul style="list-style-type: none"> - Pharmakogenome Analysen - Prätherapeutische Marker Keine Begründung verfügbar.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Bei einer Power von 80 % wird eine statistische Signifikanz bei einem einseitigen α -Level von 0,1 erreicht, wenn die wahre Hazard Ratio 1,75 beträgt. 58 Progressionsevents wurden benötigt.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Keine Angaben verfügbar
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Keine Angaben verfügbar
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Keine Angaben verfügbar
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	Keine Angaben verfügbar
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?	Keine Angaben verfügbar
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten	a)+b)+c) Es handelt sich um eine randomisierte, offene Phase 2 Studie. Patienten, Prüfarzte und Studienpersonal waren nicht verblindet.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	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?	
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Keine Angaben verfügbar.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Keine Angaben verfügbar.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Keine Angaben verfügbar
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	siehe Abbildung am Ende des Dokumentes
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	rIL-21: a) n=32 b) n=32 c) n=32 DTIC: a) n=32 b) n=28 c) n=28
13b	Für jede Gruppe:	Interleukin-21:

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Anzahl Patienten, die in den Behandlungsarm randomisiert wurden: n=32 Anzahl Patienten, die Studienmedikation erhielten: n=32 Anzahl Patienten, die keine Studienmedikation erhielten: n=0 Lost-to-follow-up-Patienten: n=0 Patienten, die während der Follow-Up Phase aus der Studie ausschieden: n=0 Dacarbazin: Anzahl Patienten, die in den Behandlungsarm randomisiert wurden: n=32 Anzahl Patienten, die Studienmedikation erhielten: n=31 Anzahl Patienten, die keine Studienmedikation erhielten: n=1 Lost-to-follow-up-Patienten: n=0 Patienten, die während der Follow-Up Phase aus der Studie ausschieden: n=3, davon: o Rücknahme Einverständniserklärung: n=3
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Die Studie wurde zwischen Juni 2010 und März 2013 durchgeführt.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde im März 2013 mit der Datensammlung zum primären Endpunkt abgeschlossen.
a: nach CONSORT 2010		
ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase; CT: Computertomographie; CTC: Common Terminology Criteria; DTIC: Dacarbazin; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; HIV: human immunodeficiency virus; LDH: Laktatdehydrogenase; MEK: Mitogen-activated extracellular signal-regulated kinase; NCIC CTG: National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group; PD-L1: Programmed death-ligand; PET: Positron Emission Tomography; RAF: Rapidly Accelerated Fibrosarcoma; RECIST: Response Evaluation Criteria In Solid Tumors; rIL21: recombinant interleukin-21; ULN: Upper limit of the normal range		

Stellen Sie den Patientenfluss in einem Flow-Chart je Studie dar.

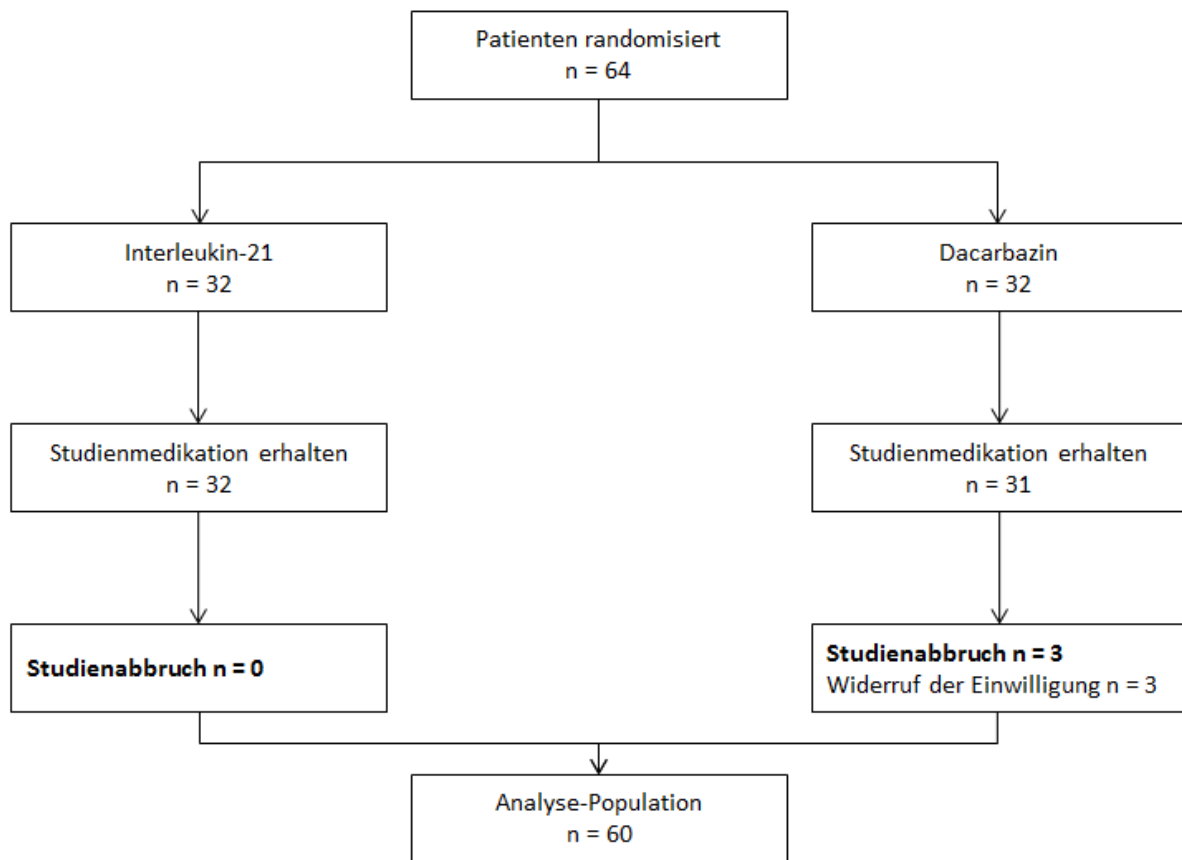


Abbildung 24: Flow-Chart der Studie Petrella 2013

Tabelle 4-99 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Hamid 2014

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Tasisulam Sodium versus Paclitaxel als Zweitlinientherapie bei Patienten mit metastasiertem Melanom.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Randomisierte, offene, parallele multizentrische Phase 3 Studie.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Keine Angaben verfügbar.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Einschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> - ≥ 18 Jahre - Diagnose des AJCC metastasierendem Melanom, Stadium IV - Diagnose nach Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (Version 1.0) - ECOG Status von 0 oder 1 - Krankheitsprogression nach einer vorherigen systemischen Therapie mit Dacarbazin oder Temozolomid - Vorherige Therapien wurden spätestens 30 Tage vor Studieneinschluss beendet - Adäquate Knochenmarks-, Leber- und Nierenfunktion - Serum albumin Level $\geq 3,0$g/dL <p>Ausschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Aktive Metastasen des zentralen Nervensystems - Primäres okuläres Melanom - Mukosales Melanom - Einnahme von Warfarin (oder Analogika) oder nicht-steroidalen Medikamenten oder Protonenpumpen-Inhibitoren.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Die Studie wurde im Dezember 2009 in 92 Studienzentren in 16 Ländern initiiert.
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>Tasisulam:</p> <p>Zwei Stunden Infusion i.v. an Tag 1 des vierwöchigen Behandlungszyklus. Individuelle Dosisberechnung nach „Lean-Body-Weight-Algorithmus“ (Körpergewicht minus Körperfett) und vordosierter Serumalbumin-Menge um eine Albumin-korrigierte Expositionsspanne (AUC_{alb}) von 1200-6400 h.µg/mL zu erreichen.</p> <p>Anschließend wurde aufgrund der langen Halbwertszeit von Tasisulam eine</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>chronische Dosis von 65-90 % der ersten Dosis für die weiteren Zyklen verabreicht.</p> <p>Paclitaxel: Dosis 80 mg/m² an den Tagen 1, 8 und 15 des vierwöchigen Behandlungszyklus.</p> <p>Dosisanpassungen konnten nach dem ersten Behandlungszyklus erfolgen.</p> <p>Die Dosis von Tasisulam konnte auf 75 % der berechneten Dosis herabgesetzt werden, bei Probanden mit folgenden unerwünschten Ereignissen: Neutrophile (Grad 4), Reduzierung der Blutplättchen (\geq Grad 3) oder jegliche nicht-hämatologische unerwünschte Nebenwirkung (\geq Grad 3).</p> <p>Die Dosis von Paclitaxel konnte auf 70 mg/m² reduziert werden, wenn Probanden eine Unverträglichkeit vom Grad 3/4 hatten und, wenn notwendig, auf 60 mg/m² wenn es zu einer weiteren Episode einer Unverträglichkeit vom Grade 3/4 kam.</p>
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>Primärer Endpunkt: Gesamtüberleben Zeitintervall vom Datum der Randomisierung bis zum Tod durch jegliche Ursache. Bei Patienten die nicht innerhalb des Beobachtungszeitraums verstorben waren, wurde das Gesamtüberleben zum Zeitpunkt des letzten Kontakts zensiert.</p> <p>Sekundärer Endpunkt: Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung Zeitintervall vom Datum der Randomisierung bis zum Zeitpunkt einer Krankheitsprogression oder des Todes durch jegliche Ursache. Die Einstufung der Krankheitsprogression erfolgte unter Anwendung der RECIST Kriterien. Patienten bei denen innerhalb des Beobachtungszeitraums keine Krankheitsprogression beobachtet wurde, wurde das Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung zum Zeitpunkt des letzten Kontakts zensiert.</p> <p>Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung wurde zu jedem Zyklus bewertet, zum Zeitpunkt des Behandlungsabbruchs und ungefähr 60 Tage danach bis zur Krankheitsprogression.</p> <p>Weitere Endpunkte: ECOG-Leistungsstatus, Unerwünschte Ereignisse nach medDRA Terms, Unverträglichkeit durch Behandlung</p>
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Keine Angaben verfügbar
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Bei einer Power von 80 % wird eine statistische Signifikanz bei einem einseitigen α Level von 0,025 erreicht, wenn die wahre Hazard Ratio von Tasisulam vs. Paclitaxel 0,75 beträgt.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Nach Einschluss von 336 Patienten wurde die Studie eingestellt. Grund für den Studienabbruch war ein, vom externen Data-Monitoring-Komitee festgestelltes, Ungleichgewicht hinsichtlich der Todesfälle, die vermeintlich durch die Behandlung verursacht wurden. Bei einer vorläufigen Untersuchung der Todesfälle wurde festgestellt, dass Komplikationen von, durch Tasisulam hervorgerufener, Myelosuppression

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		zu einer erhöhten Sterberate führten. Alle bis zu diesem Zeitpunkt eingeschlossenen Probanden wurden untersucht. Jedoch wurde die Futilitäts-Test-Grenze (futility test boundary) beim Endpunkt PFS nicht erreicht. Eine Überlegenheit von Tasisulam gegenüber Paclitaxel konnte folglich nicht festgestellt werden. Aus diesem Grund wurde die Studie vorzeitig beendet.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Patienten wurden in einem Verhältnis von 1:1 in die beiden Behandlungsgruppen randomisiert
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Stratifizierung nach: <ul style="list-style-type: none"> - Laktatdehydrogenase (LDH): baseline LDH; ≤ 240 U/L vs. > 240 U/L - Vorherige Immuntherapie (≥ 1 Behandlung ohne anderen Wirkstoff vs. keine vorherige Immuntherapie, oder ≥ 1 Behandlung mit anderem Wirkstoff) - Krankheitsstadium (M1a/ M1b/ M1c) - Alter (< 60 Jahre/ ≥ 60 Jahre) - Geschlecht
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	Keine Angaben verfügbar
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?	Keine Angaben verfügbar

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?	Die Studie war eine offene Phase 3 Studie. Patienten, Prüfarzte und Studienpersonal waren nicht verblindet.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Wirksamkeits- und Sicherheitsanalysen beruhen auf der Intention-to-treat Population. Kaplan-Meier-Analysen wurden für die Endpunkte Gesamtüberleben und Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung durchgeführt. Unterschiede zwischen den Armen wurden anhand eines stratifizierten log-rank Tests überprüft. Unterschiede zwischen den Behandlungen im Rahmen von Sicherheitsanalysen wurden mit einem nicht adjustierten Exakten Test nach Fisher untersucht. Alle Tests mit Bezug zu Behandlungseffekten wurden mit einem einseitigen α -Level von 0,025 oder zweiseitigen α -Level von 0,05 durchgeführt. Alle Konfidenzintervalle basieren auf einem zweiseitigem 95 %-Level. Die „Futilitäts-Analyse“ bei Abbruch der Studie wurde veranlasst um die Notwendigkeit für eine weitere Beobachtung der Patienten zu beurteilen. Diese Analyse beruhte auf dem Endpunkt Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung (Studienabbruch bei einem log-rank P value > 0,208).
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Subgruppenanalysen wurden entsprechend der Stratifizierungsfaktoren durchgeführt (siehe 8b).
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Die Angaben in der Publikation sind nicht ausreichend um den Patientenfluss darzustellen.
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung	Tasisulam: a) n=168 b) n=164 c) n=168

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	Paclitaxel: a) n=168 b) n=161 c) n=168
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Keine Angaben verfügbar
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Die Studie wurde im Dezember 2009 initiiert und nach der Rekrutierung von 406 Patienten, von denen 336 randomisiert wurden, vorzeitig beendet.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Siehe 7b: Nach Einschluss von 336 Patienten wurde die Studie eingestellt. Grund für den Studienabbruch war ein, vom externen Data-Monitoring-Komitee festgestelltes, Ungleichgewicht hinsichtlich der Todesfälle, die vermeintlich durch die Behandlung verursacht wurden. Bei einer vorläufigen Untersuchung der Todesfälle wurde festgestellt, dass Komplikationen von, durch Tasisulam hervorgerufener, Myelosuppression zu einer erhöhten Sterberate führten. Alle bis zu diesem Zeitpunkt eingeschlossenen Probanden wurden untersucht. Jedoch wurde die Futilitäts-Test-Grenze (futility test boundary) beim Endpunkt Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung nicht erreicht. Eine Überlegenheit von Tasisulam gegenüber Paclitaxel konnte folglich nicht festgestellt werden. Aus diesem Grund wurde die Studie vorzeitig beendet.
<p>a: nach CONSORT 2010 AJCC: American Joint Committee on Cancer; AUCalb: Albumin-korrigierte Expositionsspanne; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; LDH: Laktatdehydrogenase; medDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; RECIST: Response Evaluation Criteria In Solid Tumor</p>		

Stellen Sie den Patientenfluss in einem Flow-Chart je Studie dar.

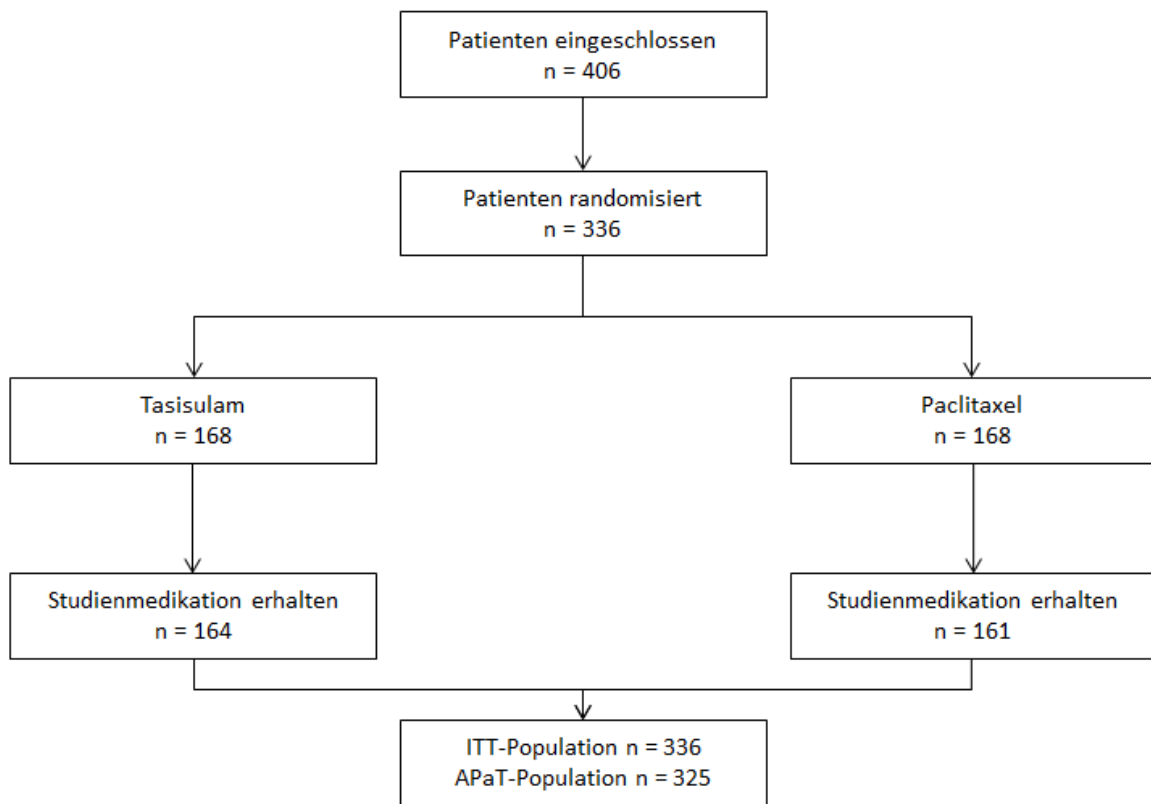


Abbildung 25: Flow-Chart der Studie Hamid 2014

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 4-100 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie KEYNOTE 002

Studie: **KEYNOTE 002**

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Clinical Study Report zur Studie KEYNOTE 002 wird im Modul 5 übermittelt	P002

A: Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein: → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Es handelt sich um eine randomisierte Studie.

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

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

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja **unklar** **nein**

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

2.

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

ja **unklar** **nein**

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

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

ja unklar nein

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

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene, teilweise verblindete Studie; Die Patienten waren in beiden Pembrolizumab-Armen verblindet; Im Chemotherapie-Arm waren die Patienten nicht verblindet.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene, teilweise verblindete Studie; Die behandelnden Personen waren in beiden Pembrolizumab-Armen verblindet; Im Chemotherapie-Arm waren die behandelnden 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:

In der KEYNOTE 002 Studie waren Patienten und behandelnde Personen nicht verblindet. Ein Therapiewechsel aufgrund von Krankheitsprogression war ab Monat drei erlaubt; eine Auswertung vor und nach erlaubtem Therapiewechsel ist somit möglich. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren wurden nicht identifiziert. Somit ist das Verzerrungspotenzial 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

Die Endpunkterheber waren nicht verblindet, da es sich bei den für die Nutzenbewertung relevanten Studienarmen um einen offenen Vergleich handelt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

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

Begründung für die Einstufung:

Da es sich bei den für die Nutzenbewertung relevanten Studienarmen um einen offenen Vergleich handelt, waren die Endpunkterheber nicht verblindet. Das offene Studiendesign hat jedoch keinen Einfluss auf diesen Endpunkt. Wegen der Verwendung geeigneter Methoden zur Adjustierung des Effektschätzers des Endpunkts „Gesamtüberleben“ hinsichtlich des Einflusses eines Therapiewechsels, wurde das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig bewertet.

Endpunkt: Krankheitssymptomatik**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Endpunkterheber waren nicht verblindet, da es sich bei den für die Nutzenbewertung relevanten Studienarmen um einen offenen Vergleich handelt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

Die primäre Analyse basiert auf den Daten aller randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation verabreicht bekommen hatten und für die wenigstens eine Erhebung patientenberichteter Endpunkte vorlag (FAS-Population für patientenberichtete Endpunkte)

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:

Da die Einschätzung der Krankheitssymptomatik durch den unverblindeten Patienten erfolgte und die Rücklaufquote zu Woche 12 unter 70 % liegt, wurde das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt als hoch eingestuft.

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Da die Einschätzung der Krankheitssymptomatik durch den unverblindeten Patienten erfolgte und die Rücklaufquote zu Woche 12 unter 70 % liegt, wurde das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt als hoch eingestuft.

Endpunkt: Lebensqualität (EORTC QOL-C30)**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Endpunkterheber waren nicht verblindet, da es sich bei den für die Nutzenbewertung relevanten Studienarmen um einen offenen Vergleich handelt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

Die primäre Analyse basiert auf den Daten aller randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation verabreicht bekommen hatten und für die wenigstens eine Erhebung patientenberichteter Endpunkte vorlag (FAS-Population für patientenberichtete Endpunkte)

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:

Da die Einschätzung der Lebensqualität durch den unverblindeten Patienten erfolgte und die Rücklaufquote zu Woche 12 unter 70 % liegt, wurde das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt als hoch eingestuft.

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Da die Einschätzung der Lebensqualität durch den unverblindeten Patienten erfolgte und die Rücklaufquote zu Woche 12 unter 70 % liegt, wurde das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt als hoch eingestuft.

Endpunkt: Lebensqualität (EuroQol-5D)**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Endpunkterheber waren nicht verblindet, da es sich bei den für die Nutzenbewertung relevanten Studienarmen um einen offenen Vergleich handelt.

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:

Unterschied zwischen den beiden Rücklaufquoten im Pembrolizumab-Arm und Chemotherapie-Arm > 15%

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Da die Einschätzung der Lebensqualität durch den unverblindeten Patienten erfolgte und eine teilweise geringe Rücklaufquote zu Woche 12 zu beobachten ist, wurde das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt als hoch eingestuft.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Endpunkterheber waren nicht verblindet, da es sich bei den für die Nutzenbewertung relevanten Studienarmen um einen offenen Vergleich handelt

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

Der Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ wurde innerhalb der APaT-Population ausgewertet. Diese umfasst alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten – daher kein Verzerrungspotential. Die APaT-Population stimmt zu mehr als 95 % mit der ITT-Population überein (Pembrolizumab-Arm: ITT: 180 Patienten; APaT-Population: 178 Patienten; Chemotherapie-Arm: ITT: 179 Patienten; APaT-Population: 171 Patienten).

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

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

ja nein

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

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die relativen Risiken des Endpunkts „Unerwünschte Ereignisse“ zum Zeitpunkt des Beginns des erlaubten Therapiewechsels vom Chemotherapie-Arm zum Pembrolizumab-Arm (Monat drei) sind interpretierbar und somit für die vorliegende Nutzenbewertung verwertbar. Es liegen keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ zu Monat drei ist somit als niedrig einzustufen.

Tabelle 4-101 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie KEYNOTE 001 (Kohorte B2)

Studie: **KEYNOTE 001: Kohorte B2**

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Clinical Study Report zur Studie KEYNOTE 001 wird im Modul 5 übermittelt	P001

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:

Die Patienten wurden in einem 1:1 Verhältnis in die Kohorte B2 randomisiert.

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

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

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja **unklar** **nein**

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

2.

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

ja **unklar** **nein**

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

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

ja unklar nein

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

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie; Die Patienten waren nicht verblindet.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie; Die behandelnden Personen waren 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 KEYNOTE 001 Studie war eine offene Studie. Patienten und behandelnde Personen waren nicht verblindet. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige, das

Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren wurden nicht identifiziert. Somit ist das Verzerrungspotenzial für KEYNOTE 001 Studie ist 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

Die Endpunkterheber waren nicht verblindet, da es sich bei den für die Nutzenbewertung relevanten Studienarmen um einen offenen Vergleich handelt

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

Der Endpunkt „Gesamtüberleben“ wurde innerhalb der All-Patient-as-Treated-Population (APaT; alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben) ausgewertet. Die APaT-Population stimmt zu mehr als 98 % mit dem randomisierten Analyse-Set überein – daher kein Verzerrungspotential.

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:

Wegen der obigen Kriterien und der Tatsache, dass keine Verzerrung des Effektschätzers durch einen

erlaubten Therapiewechsel vom Kontrollarm in den Interventionsarm bei einer Krankheitsprogression vorlag, wurde das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt als niedrig bewertet.

Tabelle 4-102 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Patel 2011

Studie: EORTC 18032

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
<u>Vollpublikation:</u> Patel PM, Suci S, Mortier L et al. Extended schedule, escalated dose temozolomide versus dacarbazine in stage IV melanoma: Final results of a randomized phase III study (EORTC 18032). European Journal of Cancer 2011; 47, 1476 – 1483.	Patel 2011 (49)
<u>Studienregister:</u> NCT00091572 Temozolomide Versus Dacarbazine in Stage IV Metastatic Melanoma (Study P03267)	(48)
<u>Nutzenbewertung nach § 35a SGB:</u> Dabrafenib (Tafinlar®). Modul 4A. 20. September 2013	(63)

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:

Die Studie Patel 2011 war eine randomisierte, offene multizentrische Phase III Studie.

1.

für randomisierte Studien:

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

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

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja **unklar** **nein**

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

2.

für randomisierte Studien:**Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

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

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

Die Studie Patel 2011 war eine randomisierte, offene multizentrische Phase III Studie.

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

Die Studie Patel 2011 war eine randomisierte, offene multizentrische Phase III Studie.

4. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung 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:

B: Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt**Endpunkt:** Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Studie Patel 2011 war eine randomisierte, offene multizentrische Phase III Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analyse des sekundären Endpunkts Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung erfolgte für die ITT-Population, es wurden alle randomisierten Patienten berücksichtigt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Studie Patel 2011 war eine randomisierte, offene multizentrische Phase III Studie. Da keine verblindete Erhebung des Endpunkts Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung erfolgte, ist der Endpunkt möglicherweise verzerrt.

B: Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt**Endpunkt: Gesamtüberleben****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Studie Patel 2011 war eine randomisierte, offene multizentrische Phase III Studie. Für den Endpunkt Gesamtüberleben ist keine Verblindung erforderlich, da eine Verblindung keinen Einfluss auf den Endpunkt hat.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar nein.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analyse des sekundären Endpunkts Gesamtüberleben erfolgte für die ITT-Population, es wurden alle randomisierten Patienten berücksichtigt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Umsetzung des ITT-Prinzips erfolgte adäquat und die Berichterstattung ergebnisunabhängig. Beim Endpunkt Gesamtüberleben stellt die fehlende Verblindung der Endpunkterheber keinen Grund für die Einstufung des Verzerrungspotentials als hoch dar.

Tabelle 4-103 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Middleton 2000

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Middleton, M. R. et al.: Randomized Phase III Study of Temozolomide versus Dacarbazine in the Treatment of Patients with advanced metastatic malignant Melanoma – J Clin Oncol 18: 158 – 166	Middleton 2000 (50)

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:

Middleton 2000 ist eine randomisierte, multizentrische Phase III Studie.

1.

für randomisierte Studien:**Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

ja **unklar** **nein**

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

für nicht randomisierte Studien:**Zeitliche Parallelität der Gruppen**

ja **unklar** **nein**

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

2.

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

ja **unklar** **nein**

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

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

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

Es sind keine Angaben zur Verblindung der Patienten verfügbar

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

Es sind keine Angaben zur Verblindung der behandelnden Personen verfügbar

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

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

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Vollpublikation für die Studie Middleton 2010 enthält nur eine begrenzte Anzahl Informationen zur Studie. Die vorliegenden Informationen lassen jedoch nicht auf ein hohes Verzerrungspotential schließen.

B: Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt**Endpunkt:** Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Es sind keine Angaben zum Endpunkt Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung bzgl. der Verblindung der Endpunkterheber verfügbar.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Vollpublikation zur Studie Middleton 2010 enthält keine Informationen darüber, ob die Endpunkterheber verblindet waren. Es erfolgte eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips und es ist von einer ergebnisunabhängigen Berichterstattung auszugehen. Die vorliegenden Informationen lassen nicht auf ein hohes Verzerrungspotential schließen.

B: Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt**Endpunkt: Gesamtüberleben****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Es sind keine Angaben zum Endpunkt Gesamtüberleben bzgl. der Verblindung der Endpunkterheber verfügbar.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Es erfolgte eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips und eine ergebnisunabhängige Berichterstattung. Daher ist von einem niedrigen Verzerrungspotential auszugehen.

Tabelle 4-104 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Hersh 2012

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
<u>Abstract</u> : Hersh, E., et al. Phase 3, randomized, open-label, multicenter trial of nabpaclitaxel (nab-P) versus dacarbazine (DTIC) in previously untreated patients with metastatic malignant melanoma (MMM). <i>Pigment Cell Melanoma Res</i> 25.6 (2012): 863.	Hersh 2012 (52)
<u>Studienregister</u> : NCT00864253 A Trial of ABI-007 Versus Dacarbazine in Previously Untreated Patients With Metastatic Malignant Melanoma	(51)
<u>Nutzenbewertung nach § 35a SGB</u> : Dabrafenib (Tafinlar®). Modul 4A. 20. September 2013	(63)

A: Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

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

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

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

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja **unklar** **nein**

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

2.

für randomisierte Studien:**Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie Hersh 2012 war eine randomisierte, offene Phase III Studie. Details bezüglich der Verdeckung der Gruppenzugehörigkeit sind nicht verfügbar.

für nicht randomisierte Studien:**Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:3. **Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie Hersh 2012 war eine randomisierte, offene Phase III Studie.

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

Die Studie Hersh 2012 war eine randomisierte, offene Phase III Studie.

4. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

ja nein

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

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Es liegt nur eine begrenzte Anzahl an Informationen zur Studie Hersh 2012 vor. Die verfügbaren Informationen lassen jedoch nicht auf ein hohes Verzerrungspotential schließen.

B: Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt**Endpunkt: Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Erhebung des Endpunkts Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung basierte auf einer verblindeten Auswertung von CT Scans, die im Abstand von 8 Wochen erhoben wurden.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar nein.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Erhebung des Endpunkts basierte auf einer verblindeten Auswertung von CT Scans, die Umsetzung des ITT-Prinzips erfolgte adäquat und die Berichterstattung ergebnisunabhängig.

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

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Studie Hersh 2012 war eine offene, randomisierte Studie. Patienten und Behandler waren nicht verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

Für den Endpunkt Gesamtüberleben wurden die Ergebnisse einer Interimsanalyse präsentiert. Es sind keine weiteren Angaben verfügbar.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

Für den Endpunkt Gesamtüberleben wurden die Ergebnisse einer Interimsanalyse präsentiert. Es sind keine weiteren Angaben verfügbar.

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

ja nein

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

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die verfügbaren Quellen zur Studie Hersh 2012 enthalten nur eine begrenzte Anzahl Informationen zur Studie. Die vorliegenden Informationen lassen jedoch nicht auf ein hohes Verzerrungspotential schließen.

Tabelle 4-105 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Chapman 2011

Studie: **BRIM-3**

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
<u>Vollpublikation:</u> Chapman PB, Hauschild A, Robert C et al. Improved survival with Vemurafenib in melanoma with BRAF V600E Mutation. N Engl J Med 2011; 364, 2507 – 2516.	Chapman 2011 (BRIM-3) (54)
<u>Studienregister:</u> NCT01006980 A Study of RO5185426 in Comparison With Dacarbazine in Previously Untreated Patients With Metastatic Melanoma (BRIM 3)	(53)
<u>Nutzenbewertung nach § 35a SGB:</u> Dabrafenib (Tafinlar®). Modul 4A. 20. September 2013	(63)
<u>Nutzenbewertung nach § 35a SGB:</u> Vemurafenib (Zelboraf®). Modul 4A. 17. Februar 2012	(64)

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:

Die Studie Chapman 2011 (BRIM-3) war eine offene, randomisierte, multizentrische Phase III Studie.

1.

für randomisierte Studien:

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja: **unklar:** **nein:**

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

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja **unklar** **nein**

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

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“) ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

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

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

Die Studie Chapman 2011 (BRIM-3) war eine offene, randomisierte, multizentrische Studie. Patienten und Behandler waren nicht verblindet. Die unterschiedlichen Nebenwirkungsprofile zwischen beiden Wirkstoffen machten eine Verblindung obsolet.

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

Die Studie Chapman 2011 (BRIM-3) war eine offene, randomisierte, multizentrische Studie. Patienten und Behandler waren nicht verblindet. Die unterschiedlichen Nebenwirkungsprofile zwischen beiden Wirkstoffen machten eine Verblindung obsolet.

4. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung 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:

B: Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt**Endpunkt: Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Studie Chapman 2011 (BRIM-3) war eine offene, randomisierte, multizentrische Studie. Patienten und Behandler waren nicht verblindet. Die unterschiedlichen Nebenwirkungsprofile zwischen beiden Wirkstoffen machten eine Verblindung obsolet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Studie Chapman 2011 (BRIM-3) war eine offene, randomisierte, multizentrische Studie. Patienten und Behandler waren nicht verblindet. Die Analyse der Wirksamkeitsendpunkte zum Zeitpunkt der Interimsanalyse erfolgte durch ein unabhängiges Datenreview-Komitee. Der Endpunkt ist möglicherweise verzerrt, da kein verblindetes Verfahren für die Endpunkterheber (z.B. adjudication board) durchgeführt wurde.

Endpunkt: Gesamtüberleben**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Studie Chapman 2012 (BRIM-3) war eine offene, randomisierte Studie. Patienten und Behandler waren nicht verblindet. Das unterschiedliche Nebenwirkungsprofil zwischen beiden Wirkstoffen machte eine Verblindung obsolet. Für den Endpunkt Gesamtüberleben ist keine Verblindung erforderlich, da eine Verblindung keinen Einfluss auf den Endpunkt hat.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In der ITT-Analyse zum klinischen Datenschnitt am 30. Dezember 2010 wurden alle randomisierten Patienten in beiden Behandlungsgruppen berücksichtigt. Im Vemurafenib-Behandlungsarm wurden 336 von 337 Patienten (>99%) berücksichtigt, im Dacarbazin-Behandlungsarm wurden 336 von 338 (>99%) berücksichtigt. Die Analyse berücksichtigte alle Patienten, die mindestens 2 Wochen vor Datenschnitt in die Studie randomisiert worden waren.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotential für den Endpunkt Gesamtüberleben zum 30. Dezember 2010, dem Datum des klinischen Datenschnitts, wird als niedrig eingestuft. Die Analyse erfolgte für die ITT-Population und es wurden > 99% der randomisierten Patienten in der Analyse berücksichtigt.

Der Datenschnitt vom 30. Dezember 2010 entsprach dem Datum für die geplante Interimsanalyse. Aufgrund der überzeugenden Ergebnisse der Interimsanalyse zu diesem Zeitpunkt empfahl das DSMB die vorzeitige Beendigung der Studien und für alle Patienten im Dacarbazin-Behandlungsarm die Möglichkeit, die Behandlung mit Vemurafenib fortzusetzen (Therapiewechsel). In der Analyse zum 30. Dezember 2010 wurden keine Patienten mit Therapiewechsel berücksichtigt, da bis zu diesem Zeitpunkt kein Therapiewechsel stattgefunden hatte.

Tabelle 4-106 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Robert 2015

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
<u>Vollpublikation:</u> Robert, C. et.al.: Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF Mutation. N Engl J Med 2015; 372:320-30.	Robert 2015 (56)
<u>Studienregister:</u> NCT01721772 Study of BMS-936558 vs. Dacarbazine in Untreated, Unresectable or Metastatic Melanoma (CheckMate 066)	(55)

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:

Robert 2015 ist eine randomisierte, doppelblinde, multizentrische, kontrollierte Phase 3 Studie.

1.

für randomisierte Studien:**Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

ja **unklar** **nein**

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

Die Patienten wurden zufällig im Verhältnis 1:1 in die beiden Behandlungsarme randomisiert.
Die stratifizierte Randomisierung erfolgte mittels eines vollautomatischen, interaktiven Sprachausgabe Systems (IVRS)

für nicht randomisierte Studien:**Zeitliche Parallelität der Gruppen**

ja **unklar** **nein**

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

2.

für randomisierte Studien:**Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die stratifizierte Randomisierung erfolgte mittels eines vollautomatischen, interaktiven Sprachausgabe Systems (IVRS).

für nicht randomisierte Studien:**Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:3. **Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Robert 2015 ist eine randomisierte, doppelblinde, multizentrische, kontrollierte Phase 3 Studie.

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

Robert 2015 ist eine randomisierte, doppelblinde, multizentrische, kontrollierte Phase 3 Studie.

4. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Robert 2015 ist eine randomisierte, doppelblinde, multizentrische, kontrollierte Phase 3 Studie bei der kein Hinweis auf eine mögliche Verzerrung vorliegt. In der Studie werden die, für den primären Endpunkt Gesamtüberleben adjustierten, Ergebnisse zum Datenschnitt am 24. Juni 2014 berichtet, bevor die Studie aufgrund einer Interimsanalyse entblindet wurde.

B: Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt**Endpunkt: Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Es handelt sich um eine Phase III, kontrollierte, randomisierte, doppelblinde multizentrische Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Hinsichtlich des Endpunkts Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung fand eine Verblindung der Endpunkterheber statt, die Umsetzung des ITT-Prinzips erfolgte adäquat und es kann von einer ergebnisunabhängigen Berichterstattung ausgegangen werden. Daher wird das Verzerrungspotential als niedrig eingestuft.

B: Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt**Endpunkt: Gesamtüberleben****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Es handelt sich um eine Phase III, kontrollierte, randomisierte, doppelblinde multizentrische Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

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

Begründung für die Einstufung:

Hinsichtlich des Endpunkts Gesamtüberleben fand eine Verblindung der Endpunkterheber statt, die Umsetzung des ITT-Prinzips erfolgte adäquat und es kann von einer ergebnisunabhängigen Berichterstattung ausgegangen werden. Daher wird das Verzerrungspotential als niedrig eingestuft.

Tabelle 4-107 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Petrella 2013

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
<u>Vollpublikation:</u> Petrella, T.M. et al. Final efficacy results of NCIC CTG IND.202: A randomized phase II study of recombinant interleukin-21 (rIL21) in patients with recurrent or metastatic melanoma. Journal of Clinical Oncology, 2013 ASCO Annual Meeting Abstracts. Vol.31, No15_suppl 2013:9032	Petrella 2013 (59)
<u>Studienregister:</u> NCT01152788 Phase II Study of Interleukin-21 (rIL-21) vs Dacarbazine (DTIC) in Patients With Metastatic or Recurrent Melanoma	(58)

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:

Petrella 2013 ist eine randomisierte, multizentrische Phase 2 Studie.

1.

für randomisierte Studien:**Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

ja **unklar** **nein**

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

für nicht randomisierte Studien:**Zeitliche Parallelität der Gruppen**

ja **unklar** **nein**

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

2.

für randomisierte Studien:**Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Gruppenzuteilung ist unzureichend beschrieben.

für nicht randomisierte Studien:**Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:3. **Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Petrella 2013 war eine randomisierte, multizentrische, offene Phase 2 Studie.

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

Petrella 2013 war eine randomisierte, multizentrische, offene Phase 2 Studie.

4. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Primärer vorsezifizierter Endpunkt wird trotz nicht signifikantem Ergebnis berichtet. Keine genaue Beschreibung der Endpunkte im Ergebnisteil lediglich Tabelle mit Ergebnissen, Konfidenzintervallen und p-Werten

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung 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:

Der verfügbaren Quellen zur Studie Petrella 2013 enthalten nur eine begrenzte Anzahl an Informationen zur Studie. Die vorliegenden Informationen lassen jedoch nicht auf ein hohes Verzerrungspotential schließen.

B: Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt**Endpunkt:** Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Petrella 2013 war eine randomisierte, multizentrische, offene Phase 2 Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Es erfolgte keine Verblindung der Endpunkterheber. Dies lässt im Hinblick auf den Endpunkt Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung auf ein hohes Verzerrungspotential schließen.

B: Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt**Endpunkt: Gesamtüberleben****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Petrella 2013 war eine randomisierte, multizentrische, offene Phase 2 Studie.**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Beim Endpunkt Gesamtüberleben stellt die fehlende Verblindung der Endpunkterheber keinen Grund für die Einstufung des Verzerrungspotentials als hoch dar.

Tabelle 4-108 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Hamid 2014

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
<u>Vollpublikation:</u> Hamid, O. et al. A randomized, open-label clinical trial of tasisulam sodium versus paclitaxel as second-line treatment in patients with metastatic melanoma. <i>Cancer</i> 120.13 (2014): 2016-2024.	Hamid 2014 (61)
<u>Studienregister:</u> NCT01006252 A Study of Tasisulam Versus Paclitaxel as Treatment for Metastatic Melanoma (SUMMIT-1).	(60)

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:

Patienten wurden im Verhältnis 1:1 in die Therapiearme Tasisulam oder Paclitaxel randomisiert.
Detaillierte Angaben bzgl. der Verdeckung der Gruppenzugehörigkeit wurden nicht genannt.

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:

Die Studie Hamid 2014 war eine randomisierte, offene und multizentrische Phase III Studie.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie Hamid 2014 war eine randomisierte, offene und multizentrische Phase III Studie.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

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

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung 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 Vollpublikation für die Studie Hamid 2014 enthält nur eine begrenzte Anzahl Informationen zur Studie. Die vorliegenden Informationen lassen jedoch nicht auf ein hohes Verzerrungspotential schließen.

B: Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt**Endpunkt:** Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Studie Hamid 2014 war eine randomisierte, offene und multizentrische Phase III Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Aufgrund der fehlenden Verblindung der Endpunkterheber wird dem Endpunkt Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung ein hohes Verzerrungspotential beigemessen.

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

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Studie Hamid 2014 war eine randomisierte, offene und multizentrische Phase III Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein.

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

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

ja nein

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

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Beim Endpunkt Gesamtüberleben stellt die fehlende Verblindung der Endpunkterheber keinen Grund für die Einstufung des Verzerrungspotentials als hoch dar.
