

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Pembrolizumab (KEYTRUDA®)

MSD Sharp & Dohme GmbH

Modul 4 A

*Neoadjuvante und anschließende adjuvante Behandlung
des resezierbaren lokal fortgeschrittenen
Plattenepithelkarzinoms der Kopf-Hals-Region mit
PD-L1 exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 1)*

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Inhaltsverzeichnis.....	1
Tabellenverzeichnis.....	4
Abbildungsverzeichnis.....	10
Abkürzungsverzeichnis.....	16
4 Modul 4 – allgemeine Informationen.....	20
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	21
4.2 Methodik.....	35
4.2.1 Fragestellung.....	35
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....	39
4.2.3 Informationsbeschaffung.....	43
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	43
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche.....	43
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	44
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA.....	46
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien.....	47
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	48
4.2.5 Informationssynthese und -analyse.....	50
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....	50
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	50
4.2.5.2.1 Patientencharakteristika.....	51
4.2.5.2.2 Patientenrelevanz der Endpunkte.....	51
4.2.5.2.3 Verwendete statistische Methoden.....	66
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	70
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	72
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	73
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche.....	78
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....	80
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	80
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	80
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	80
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	82
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	83
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.....	85
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	86
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	87
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen.....	87
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	103
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	104

4.3.1.3.1	Endpunkte – RCT	105
4.3.1.3.1.1	Mortalität – RCT	109
4.3.1.3.1.1.1	Gesamtüberleben - RCT	109
4.3.1.3.1.2	Morbidität – RCT	113
4.3.1.3.1.2.1	Ereignisfreies Überleben – RCT.....	113
4.3.1.3.1.2.2	Zeit bis zur ersten Folgetherapie (oder Tod) - RCT	126
4.3.1.3.1.2.3	Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand - RCT.....	135
4.3.1.3.1.2.4	Ergänzende Morbiditätsendpunkte - RCT.....	170
4.3.1.3.1.3	Gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT	172
4.3.1.3.1.3.1.1	Gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT.....	172
4.3.1.3.1.4	Nebenwirkungen - RCT.....	183
4.3.1.3.1.4.1	Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten - RCT	183
4.3.1.3.1.4.2	Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT) - RCT 191	
4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT.....	246
4.3.1.3.2.1	Überblick über Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen.....	250
4.3.1.3.2.2	Ergebnisse für Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$).....	264
4.3.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien - RCT	294
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	295
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	295
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	295
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	295
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	296
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	296
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	298
4.3.2.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT ...	298
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien.....	299
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	299
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	299
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	300
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	300
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	301
4.3.2.2.4	Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien	302
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	302
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	302
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	303
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	303
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen	303
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen.....	304
4.3.2.3.4	Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen.....	304
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	305
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	305

4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	306
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	310
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	311
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	311
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	311
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	311
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	312
4.6	Referenzliste.....	314
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche		322
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....		326
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....		329
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken).....		330
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT		464
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten		474
Anhang 4-G : Weitere Ergebnisse		492

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für die Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen.....	22
Tabelle 4-2: Übersicht über die zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogenen Endpunkte der Studie KEYNOTE 689	25
Tabelle 4-3: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für die Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen.....	41
Tabelle 4-4: Übersicht zu den Endpunktkategorien und Endpunkten.....	52
Tabelle 4-5: Skalen des EORTC QLQ-H&N35.....	58
Tabelle 4-6: Systematik zur Darstellung des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT)	69
Tabelle 4-7: Sensitivitätsanalysen für Ereignisfreies Überleben gemäß BICR und Ereignisfreies Überleben gemäß Prüfarzt	72
Tabelle 4-8: Kriterien für die Berechnung der Interaktionstests in Anlehnung an das IQWiG-Methodenpapier 7.0	75
Tabelle 4-9: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	81
Tabelle 4-10: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	82
Tabelle 4-11: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	84
Tabelle 4-12: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	86
Tabelle 4-13: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	87
Tabelle 4-14: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	88
Tabelle 4-15: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	91
Tabelle 4-16: Charakterisierung der Teilpopulation mit PD-L1 CPS ≥ 1 – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	94
Tabelle 4-17: Charakterisierung der Teilpopulation mit PD-L1 CPS ≥ 1 (Therapieabbrüche, Studienabbrüche) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	96
Tabelle 4-18: Übersicht zu den Database Cutoff Dates für KEYNOTE 689.....	101
Tabelle 4-19: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	103
Tabelle 4-20: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	104

Tabelle 4-21: Operationalisierung des Endpunkts Gesamtüberleben	109
Tabelle 4-22: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesamtüberleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	109
Tabelle 4-23: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	110
Tabelle 4-24: Überlebensrate zu spezifischen Zeitpunkten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	111
Tabelle 4-25: Operationalisierung des Endpunkts Ereignisfreies Überleben	113
Tabelle 4-26: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Ereignisfreies Überleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	115
Tabelle 4-27: Ergebnisse für den Endpunkt Ereignisfreies Überleben gemäß BICR aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	116
Tabelle 4-28: Übersicht der Einzelkomponenten zum Endpunkt Ereignisfreies Überleben gemäß BICR aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	116
Tabelle 4-29: Kaplan-Meier-Raten für den Endpunkt Ereignisfreies Überleben gemäß BICR zu spezifischen Zeitpunkten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	116
Tabelle 4-30: Ergebnisse für den Endpunkt Ereignisfreies Überleben gemäß Prüfarzt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	118
Tabelle 4-31: Übersicht der Einzelkomponenten zum Endpunkt Ereignisfreies Überleben gemäß Prüfarzt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	119
Tabelle 4-32: Kaplan-Meier-Raten für den Endpunkt Ereignisfreies Überleben gemäß Prüfarzt zu spezifischen Zeitpunkten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	119
Tabelle 4-33: Ergebnisse für den Endpunkt Post-hoc adaptiertes Ereignisfreies Überleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	120
Tabelle 4-34: Übersicht der Einzelkomponenten zum Endpunkt Post-hoc adaptiertes Ereignisfreies Überleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	121
Tabelle 4-35: Kaplan-Meier-Raten für den Endpunkt Post-hoc adaptiertes Ereignisfreies Überleben zu spezifischen Zeitpunkten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	121
Tabelle 4-36: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt Ereignisfreies Überleben gemäß BICR aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	123
Tabelle 4-37: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt Ereignisfreies Überleben gemäß Prüfarzt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	124
Tabelle 4-38: Operationalisierung des Endpunkts Zeit bis zur ersten Folgetherapie (oder Tod)	126
Tabelle 4-39: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie (oder Tod) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	127
Tabelle 4-40: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	128
Tabelle 4-41: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	129

Tabelle 4-42: Übersicht der ersten onkologischen Folgetherapien aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	131
Tabelle 4-43: Übersicht der ersten onkologischen systemischen Folgetherapien aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	132
Tabelle 4-44: Übersicht der onkologischen systemischen Folgetherapien aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	133
Tabelle 4-45: Operationalisierung des Endpunkts Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand.....	135
Tabelle 4-46: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Endpunkte Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-H&N35) und Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	137
Tabelle 4-47: Ergebnisse für die Endpunkte Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-H&N35) und Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) zur post-adjuvanten CRT/RT Woche 51 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	139
Tabelle 4-48: Operationalisierung der ergänzenden Morbiditätsendpunkte	170
Tabelle 4-49: Bewertung des Verzerrungspotenzials der ergänzenden Morbiditätsendpunkte in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	171
Tabelle 4-50: Operationalisierung des Endpunkts Gesundheitsbezogene Lebensqualität.....	172
Tabelle 4-51: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	174
Tabelle 4-52: Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) zur post-adjuvanten CRT/RT Woche 51 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	176
Tabelle 4-53: Operationalisierung des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten ..	183
Tabelle 4-54: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	185
Tabelle 4-55: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	186
Tabelle 4-56: Operationalisierung des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT).....	191
Tabelle 4-57: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ...	192
Tabelle 4-58: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	193
Tabelle 4-59: Ergebnisse für den Endpunkt Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	228
Tabelle 4-60: Ergebnisse für den Endpunkt Schwere Unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	229
Tabelle 4-61: Ergebnisse für den Endpunkt Therapieabbruch wegen Unerwünschter Ereignisse (SOC und PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	243

Tabelle 4-62: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen.....	248
Tabelle 4-63: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen für den Endpunkt Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	253
Tabelle 4-64: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen für den Endpunkt Ereignisfreies Überleben gemäß BICR aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	254
Tabelle 4-65: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	255
Tabelle 4-66: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen für die Endpunkte Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-H&N35) und Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) zur post-adjuvanten CRT/RT Woche 51 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	256
Tabelle 4-67: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) zur post-adjuvanten CRT/RT Woche 51 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	258
Tabelle 4-68: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	259
Tabelle 4-69: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	260
Tabelle 4-70: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen für den Endpunkt Schwere Unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	263
Tabelle 4-71: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) für den Endpunkt Ereignisfreies Überleben gemäß BICR aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	265
Tabelle 4-72: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	266
Tabelle 4-73: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) für den Endpunkt Krankheitssymptomatik für die Symptomskala Erschöpfung des EORTC QLQ-C30 zur post-adjuvanten CRT/RT Woche 51 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	268
Tabelle 4-74: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) für den Endpunkt Krankheitssymptomatik für die Symptomskala Schlaflosigkeit des EORTC QLQ-C30 zur post-adjuvanten CRT/RT Woche 51 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	270
Tabelle 4-75: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) für den Endpunkt Krankheitssymptomatik für die Symptomskala Diarrhö des EORTC QLQ-C30 zur post-adjuvanten CRT/RT Woche 51 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ...	272

Tabelle 4-76: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) für den Endpunkt Krankheitssymptomatik für die Symptomskala Schlucken des EORTC QLQ-H&N35 zur post-adjuvanten CRT/RT Woche 51 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	275
Tabelle 4-77: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) für den Endpunkt Krankheitssymptomatik für die Symptomskala Gefühlsstörungen des EORTC QLQ-H&N35 zur post-adjuvanten CRT/RT Woche 51 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	277
Tabelle 4-78: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) für den Endpunkt Krankheitssymptomatik für die Symptomskala Sprachprobleme des EORTC QLQ-H&N35 zur post-adjuvanten CRT/RT Woche 51 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	279
Tabelle 4-79: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) für den Endpunkt Krankheitssymptomatik für die Symptomskala Verminderte Sexualität des EORTC QLQ-H&N35 zur post-adjuvanten CRT/RT Woche 51 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	281
Tabelle 4-80: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) für den Endpunkt Krankheitssymptomatik für die Symptomskala Klebriger Speichel des EORTC QLQ-H&N35 zur post-adjuvanten CRT/RT Woche 51 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	283
Tabelle 4-81: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität für die Funktionsskala Soziale Funktion des EORTC QLQ-C30 zur post-adjuvanten CRT/RT Woche 51 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	285
Tabelle 4-82: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	287
Tabelle 4-83: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) für SOC aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	288
Tabelle 4-84: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) für PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	289
Tabelle 4-85: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) für den Endpunkt Schwere Unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) für SOC aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	291
Tabelle 4-86: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) für den Endpunkt Schwere Unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) für PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	292
Tabelle 4-87: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	296
Tabelle 4-88: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	296

Tabelle 4-89: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	297
Tabelle 4-90: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	297
Tabelle 4-91: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	297
Tabelle 4-92: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	300
Tabelle 4-93: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien	300
Tabelle 4-94: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	300
Tabelle 4-95: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	301
Tabelle 4-96: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen	303
Tabelle 4-97: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	303
Tabelle 4-98: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	311
Tabelle 4-99 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie KEYNOTE 689	465
Tabelle 4-100 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie KEYNOTE 689	475

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Mehrstufiges Vorgehen zur Durchführung von Subgruppenanalysen und methodisches Vorgehen zur Bewertung möglicher Effektmodifikationen	75
Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	83
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesamtüberleben der Studie KEYNOTE 689	111
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Ereignisfreies Überleben gemäß BICR der Studie KEYNOTE 689	118
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Ereignisfreies Überleben gemäß Prüfarzt der Studie KEYNOTE 689	120
Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Post-hoc adaptiertes Ereignisfreies Überleben der Studie KEYNOTE 689	122
Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurve der Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt Ereignisfreies Überleben gemäß BICR der Studie KEYNOTE 689	123
Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurve der Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt Ereignisfreies Überleben gemäß Prüfarzt der Studie KEYNOTE 689	124
Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie der Studie KEYNOTE 689 SoC: Standard of Care	129
Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod der Studie KEYNOTE 689 SoC: Standard of Care	130
Abbildung 11: Auswertung über den Studienverlauf für die Symptomskala Erschöpfung des EORTC QLQ-C30 der Studie KEYNOTE 689	143
Abbildung 12: Auswertung über den Studienverlauf für die Symptomskala Übelkeit und Erbrechen des EORTC QLQ-C30 der Studie KEYNOTE 689	144
Abbildung 13: Auswertung über den Studienverlauf für die Symptomskala Schmerzen des EORTC QLQ-C30 der Studie KEYNOTE 689	145
Abbildung 14: Auswertung über den Studienverlauf für die Symptomskala Dyspnoe des EORTC QLQ-C30 der Studie KEYNOTE 689	146
Abbildung 15: Auswertung über den Studienverlauf für die Symptomskala Schlaflosigkeit des EORTC QLQ-C30 der Studie KEYNOTE 689	147
Abbildung 16: Auswertung über den Studienverlauf für die Symptomskala Appetitverlust des EORTC QLQ-C30 der Studie KEYNOTE 689	148
Abbildung 17: Auswertung über den Studienverlauf für die Symptomskala Verstopfung des EORTC QLQ-C30 der Studie KEYNOTE 689	149
Abbildung 18: Auswertung über den Studienverlauf für die Symptomskala Diarrhö des EORTC QLQ-C30 der Studie KEYNOTE 689	150
Abbildung 19: Auswertung über den Studienverlauf für die Symptomskala Schmerzen des EORTC QLQ-H&N35 der Studie KEYNOTE 689	151

Abbildung 20: Auswertung über den Studienverlauf für die Symptomskala Schluckprobleme des EORTC QLQ-H&N35 der Studie KEYNOTE 689	152
Abbildung 21: Auswertung über den Studienverlauf für die Symptomskala Gefühlsstörungen des EORTC QLQ-H&N35 der Studie KEYNOTE 689	153
Abbildung 22: Auswertung über den Studienverlauf für die Symptomskala Sprachprobleme des EORTC QLQ-H&N35 der Studie KEYNOTE 689	154
Abbildung 23: Auswertung über den Studienverlauf für die Symptomskala Probleme in der Öffentlichkeit zu Essen des EORTC QLQ-H&N35 der Studie KEYNOTE 689	155
Abbildung 24: Auswertung über den Studienverlauf für die Symptomskala Probleme mit Sozialkontakten des EORTC QLQ-H&N35 der Studie KEYNOTE 689	156
Abbildung 25: Auswertung über den Studienverlauf für die Symptomskala Verminderte Sexualität des EORTC QLQ-H&N35 der Studie KEYNOTE 689	157
Abbildung 26: Auswertung über den Studienverlauf für die Symptomskala Zahnprobleme des EORTC QLQ-H&N35 der Studie KEYNOTE 689	158
Abbildung 27: Auswertung über den Studienverlauf für die Symptomskala Probleme beim Mundöffnen des EORTC QLQ-H&N35 der Studie KEYNOTE 689	159
Abbildung 28: Auswertung über den Studienverlauf für die Symptomskala Mundtrockenheit des EORTC QLQ-H&N35 der Studie KEYNOTE 689	160
Abbildung 29: Auswertung über den Studienverlauf für die Symptomskala Klebriger Speichel des EORTC QLQ-H&N35 der Studie KEYNOTE 689	161
Abbildung 30: Auswertung über den Studienverlauf für die Symptomskala Husten des EORTC QLQ-H&N35 der Studie KEYNOTE 689	162
Abbildung 31: Auswertung über den Studienverlauf für die Symptomskala Krankheitsgefühl des EORTC QLQ-H&N35 der Studie KEYNOTE 689	163
Abbildung 32: Auswertung über den Studienverlauf für die Symptomskala Schmerzmitteleinnahme des EORTC QLQ-H&N35 der Studie KEYNOTE 689	164
Abbildung 33: Auswertung über den Studienverlauf für die Symptomskala Nahrungsergänzungsmitteleinnahme des EORTC QLQ-H&N35 der Studie KEYNOTE 689	165
Abbildung 34: Auswertung über den Studienverlauf für die Symptomskala Ernährungssondeneinsatz des EORTC QLQ-H&N35 der Studie KEYNOTE 689	166
Abbildung 35: Auswertung über den Studienverlauf für die Symptomskala Gewichtsabnahme des EORTC QLQ-H&N35 der Studie KEYNOTE 689	167
Abbildung 36: Auswertung über den Studienverlauf für die Symptomskala Gewichtszunahme des EORTC QLQ-H&N35 der Studie KEYNOTE 689	168
Abbildung 37: Auswertung über den Studienverlauf für den Endpunkt Gesundheitszustand EQ-5D VAS der Studie KEYNOTE 689	169
Abbildung 38: Auswertung über den Studienverlauf für den globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 der Studie KEYNOTE 689	177
Abbildung 39: Auswertung über den Studienverlauf für die Funktionsskala Emotionale Funktion des EORTC QLQ-C30 der Studie KEYNOTE 689	178

Abbildung 40: Auswertung über den Studienverlauf für die Funktionsskala Kognitive Funktion des EORTC QLQ-C30 der Studie KEYNOTE 689.....	179
Abbildung 41: Auswertung über den Studienverlauf für die Funktionsskala Körperliche Funktion des EORTC QLQ-C30 der Studie KEYNOTE 689.....	180
Abbildung 42: Auswertung über den Studienverlauf für die Funktionsskala Rollenfunktion des EORTC QLQ-C30 der Studie KEYNOTE 689.....	181
Abbildung 43: Auswertung über den Studienverlauf für die Funktionsskala Soziale Funktion des EORTC QLQ-C30 der Studie KEYNOTE 689.....	182
Abbildung 44: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt der Studie KEYNOTE 689	187
Abbildung 45: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse der Studie KEYNOTE 689	188
Abbildung 46: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schwere Unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) der Studie KEYNOTE 689	189
Abbildung 47: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Therapieabbruch wegen Unerwünschter Ereignisse der Studie KEYNOTE 689	190
Abbildung 48: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 689	199
Abbildung 49: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Anämie für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 689.....	200
Abbildung 50: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Endokrine Erkrankungen für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 689.....	201
Abbildung 51: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Hyperthyreose für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 689.....	202
Abbildung 52: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Hypothyreose für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 689.....	203
Abbildung 53: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 689.....	204
Abbildung 54: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Diarrhö für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 689.....	205
Abbildung 55: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Mundtrockenheit für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 689.....	206

Abbildung 56: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Dysphagie für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 689.....	207
Abbildung 57: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Übelkeit für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 689.....	208
Abbildung 58: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Stomatitis für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 689.....	209
Abbildung 59: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Asthenie für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 689.....	210
Abbildung 60: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Fieber für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 689.....	211
Abbildung 61: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Pneumonie für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 689.....	212
Abbildung 62: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 689.....	213
Abbildung 63: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Strahlenmukositis für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 689.....	214
Abbildung 64: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Hautschädigung durch Strahlen für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 689.....	215
Abbildung 65: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Untersuchungen für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 689.....	216
Abbildung 66: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Gamma-Glutamyltransferase erhöht für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 689.....	217
Abbildung 67: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Neutrophilenzahl erniedrigt für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 689.....	218
Abbildung 68: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Thrombozytenzahl vermindert für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 689.....	219
Abbildung 69: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Leukozytenzahl erniedrigt für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 689.....	220

Abbildung 70: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 689.....	221
Abbildung 71: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Erkrankungen des Nervensystems für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 689	222
Abbildung 72: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Dysgeusie für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 689.....	223
Abbildung 73: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Schlaflosigkeit für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 689.....	224
Abbildung 74: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Erythem für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 689.....	225
Abbildung 75: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Juckreiz für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 689.....	226
Abbildung 76: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Ausschlag für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 689.....	227
Abbildung 77: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems für den Endpunkt Schwere Unerwünschte Ereignisse gesamt (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 689.....	231
Abbildung 78: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Anämie für den Endpunkt Schwere Unerwünschte Ereignisse gesamt (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 689	232
Abbildung 79: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Stomatitis für den Endpunkt Schwere Unerwünschte Ereignisse gesamt (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 689.....	233
Abbildung 80: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Pneumonie für den Endpunkt Schwere Unerwünschte Ereignisse gesamt (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 689	234
Abbildung 81: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen für den Endpunkt Schwere Unerwünschte Ereignisse gesamt (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 689.....	235
Abbildung 82: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Hautschädigung durch Strahlen für den Endpunkt Schwere Unerwünschte Ereignisse gesamt (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 689	236

Abbildung 83: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Untersuchungen für den Endpunkt Schwere Unerwünschte Ereignisse gesamt (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 689	237
Abbildung 84: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Lymphozytenzahl erniedrigt für den Endpunkt Schwere Unerwünschte Ereignisse gesamt (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 689	238
Abbildung 85: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Neutrophilenzahl erniedrigt für den Endpunkt Schwere Unerwünschte Ereignisse gesamt (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 689	239
Abbildung 86: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Gewicht erniedrigt für den Endpunkt Schwere Unerwünschte Ereignisse gesamt (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 689	240
Abbildung 87: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Leukozytenzahl erniedrigt für den Endpunkt Schwere Unerwünschte Ereignisse gesamt (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 689	241
Abbildung 88: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Hypophosphatämie für den Endpunkt Schwere Unerwünschte Ereignisse gesamt (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 689	242
Abbildung 89: Flow-Chart der Studie KEYNOTE 689	473

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
5-FU	5-Fluorouracil
Abs.	Absatz
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AMIce	Arzneimittel-Informationssystem
AMIS	Arzneimittel-Informationssystem
AMNOG	Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz
APaT	All-Participants-as-Treated
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
BICR	Blinded Independent Central Review (Verblindetes, unabhängiges, zentrales Review-Komitee)
BIPR	Blinded Independent Pathologist Review (Verblindete:r, unabhängige:r Pathologin/Pathologe)
CD	Cluster of Differentiation
CINAHL	Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature
cLDA	Constrained Longitudinal Data Analysis
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
COVID-19	Coronavirus Disease 2019
CPS	Combined Positive Score
CRT	Chemoradiotherapy (Radiochemotherapie)
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CTIS	Clinical Trials Information System
CTLA-4	Cytotoxic T-Lymphocyte-Associated Protein 4
dFDR	Double False Discovery Rate
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EFS	Event Free Survival (Ereignisfreies Überleben)
EG	Europäische Gemeinschaft
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor (Epidermal Wachstumsfaktor-Rezeptor)
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittelbehörde)
EMBASE	Excerpta Medica Database

Abkürzung	Bedeutung
EORTC QLQ-C30	European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30
EORTC QLQ-H&N35	European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire (Head and Neck Cancer Module) – Core 35 items
EQ-5D	EuroQoL-5 Dimensions
EU-CTR	European Union Clinical Trials Register
EudraCT	European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials
FAS	Full-Analysis-Set
FDR	False Discovery Rate
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
Gy	Gray
HNSCC	Head and Neck Squamous-Cell Carcinoma (Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region)
HPV	Humanes Papillomavirus
HR	Hazard Ratio
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use
INV	Investigator (Prüfarzt)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention-To-Treat
i.v.	Intravenös
IVRS	Interaktives Voice Response System
IWRS	Interaktives Web Response System
KI	Konfidenzintervall
KOF	Körperoberfläche
Max	Maximum
MEDLINE	Medical Literature Analyses and Retrieval System Online
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
m ²	Quadratmeter
mg	Milligramm
MID	Minimal Important Difference
Min	Minimum

Abkürzung	Bedeutung
mm	Millimeter
MMRM	Mixed-Effect Model Repeated Measure
MRD	Minimal Residual Disease
MTC	Mixed Treatment Comparison
N	Anzahl der Patient:innen
n	Patient:innen mit Ereignis
n.c.	Not calculated (nicht berechnet)
NCT	National Clinical Trial
n.p.	Not performed (nicht durchgeführt)
n.s.	Nicht signifikant
PD-1	Programmed Cell Death 1
PD-L1	Programmed Cell Death-Ligand 1
PRO	Patient Reported Outcomes (Patientenberichtete Endpunkte)
PT	Preferred Terms
Q1	Erstes Quartil
Q3	Drittes Quartil
RCT	Randomized Controlled Trial (Randomisierte kontrollierte Studie)
(ir)RECIST	(Immune-related) Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
RT	Radiotherapie
SAP	Statistical Analysis Plan
SCC	Squamous Cell Carcinoma (Plattenepithelkarzinom)
SD	Standard Deviation (Standardabweichung)
SE	Standard Error (Standardfehler)
SGB	Sozialgesetzbuch
SMD	Standardisierte Mittelwertdifferenz
SoC	Standard of Care
SOC	System Organ Class (Systemorganklasse)
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes Unerwünschtes Ereignis
TPS	Tumor Proportion Score

Abkürzung	Bedeutung
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
TTE	Time-To-Event
UE	Unerwünschtes Ereignis
USA	United States of America (Vereinigte Staaten von Amerika)
VAS	Visual Analogue Scale (Visuelle Analogskala)
VerfO	Verfahrensordnung
WHO	World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

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

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

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

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

Fragestellung

Das Ziel der vorliegenden Untersuchung ist die Ermittlung des Ausmaßes des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens von Pembrolizumab als Monotherapie zur neoadjuvanten Behandlung und anschließend zur adjuvanten Behandlung in Kombination mit Strahlentherapie mit oder ohne begleitende Cisplatin-Therapie und dann als Monotherapie, für die bessere Lesbarkeit im Folgenden als Behandlung mit „Pembrolizumab“ genannt, im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) bei erwachsenen Patient:innen mit resezierbarem lokal fortgeschrittenen Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region (Head and Neck Squamous-Cell Carcinoma, HNSCC) mit Programmed Cell Death-Ligand 1 (PD-L1) exprimierenden Tumoren (Combined Positive Score [CPS] ≥ 1).

MSD Sharp & Dohme GmbH (nachfolgend als MSD bezeichnet) folgt der Entscheidung des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) hinsichtlich der festgelegten zVT und wählt ein Therapieschema bestehend aus einer Operation gefolgt von einer patientenindividuellen Therapie unter Auswahl von adjuvanter Radiotherapie und adjuvanter Radiochemotherapie mit Cisplatin unter Berücksichtigung des postoperativen Risikoprofils für die im vorliegenden Anwendungsgebiet betrachtete Patientenpopulation (siehe auch Abschnitt 3.1.2 im Modul 3). Im Folgenden wird diese Behandlung als Standard of Care (SoC) benannt. Der Nachweis des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens von Pembrolizumab gegenüber der vom G-BA definierten zVT erfolgt auf Basis einer randomisierten kontrollierten Studie (Randomized Controlled Trial, RCT) (siehe Abschnitt 4.3.1.3).

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

Datenquellen

Neben der Suche in internen Informationssystemen und Datenbanken wurde eine systematische Literaturrecherche innerhalb externer Datenbanken durchgeführt. Die systematische bibliografische Literaturrecherche erfolgte in den Datenbanken Medical Literature Analyses and Retrieval System Online (MEDLINE), Excerpta Medica Database (EMBASE) und Cochrane Central Register of Controlled Trials. Zudem wurde eine systematische Suche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, European Union Clinical Trials Register (EU-CTR) und im Clinical Trials Information System (CTIS) durchgeführt. Des Weiteren wurden die Internetseite des G-BA, das Suchportal der Europäischen Arzneimittelbehörde (European Medicines Agency, EMA) sowie das Arzneimittel-Informationssystem (AMIce) nach bewertungsrelevanten Dokumenten durchsucht. Mit der Suche in den herangezogenen Datenquellen konnte die Zulassungsstudie KEYNOTE 689 identifiziert werden. Diese dient als Grundlage für den Nachweis des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens im vorliegenden Anwendungsgebiet.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

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

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

Einschlusskriterien		Ausschlusskriterien
E1 Patientenpopulation	Erwachsene Patient:innen mit resezierbarem lokal fortgeschrittenem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS $\geq$ 1)	Nicht E1
E2 Prüfintervention	<u>Neoadjuvante Phase:</u> Pembrolizumab (KEYTRUDA®) 2 x 200 mg i.v. alle 21 Tage oder 1 x 400 mg i.v. alle 42 Tage als 30-minütige Infusion (1) <u>Adjuvante Phase:</u> Pembrolizumab (KEYTRUDA®) 3 x 200 mg i.v. alle 21 Tage oder 2 x 400 mg i.v. alle 42 Tage als 30-minütige Infusion in Kombination mit Strahlentherapie mit oder ohne Cisplatin ^a und anschließend als Monotherapie 12 x 200 mg i.v. alle 21 Tage oder 6 x 400 mg i.v. alle 42 Tage oder bis zu einem Rezidiv oder bis zum Auftreten unzumutbarer Toxizität (1)	Nicht E2
E3 Vergleichsintervention	<u>Neoadjuvante Phase:</u> Keine neoadjuvante Therapie <u>Adjuvante Phase:</u> Strahlentherapie mit oder ohne Cisplatin ^a	Nicht E3
E4 Patientenrelevante Endpunkte	Erhebung von mindestens einem patientenrelevanten Endpunkt aus den folgenden Endpunktkategorien: • Mortalität • Morbidität • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Nebenwirkungen	Nicht E4
E5 Studiendauer	Keine Einschränkungen	
E6 Studientyp	Randomisierte kontrollierte Studien	Nicht E6
E7 Publikationstyp	Vollpublikation, Ergebnisbericht aus einem Studienregister bzw. Studienbericht verfügbar	Nicht E7 ^b

Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
a: Die Gabe von Cisplatin im Rahmen der Studie in der neoadjuvanten Phase erfolgte ausschließlich an Patient:innen, die sowohl für eine Cisplatin-Therapie geeignet waren als auch von den lokalen Patholog:innen als Patient:innen mit hohem postoperativen Risikoprofil eingestuft wurden, sowie an Patient:innen ohne chirurgische Resektion oder mit unvollständiger Resektion, definiert als verbleibende makroskopische Erkrankung. Ein hohes postoperatives Risikoprofil wurde anhand positiver Resektionsränder (< 1 mm im primären Resektionspräparat) oder einer extranodalen Ausdehnung bestimmt, wobei letztere als jede Ausdehnung des Plattenepithelkarzinoms (SCC) über die Lymphknotenkapsel hinaus in das umgebende Bindegewebe definiert ist. b: Nicht E7 sowie jeglicher Publikationstyp, in welchem keine zusätzlichen Informationen (zu bereits identifizierten Informationsquellen) dargestellt werden. Dies beinhaltet auch in der bibliografischen Literaturrecherche identifizierte Studienregistereinträge, welche ebenfalls in der Studienregistersuche identifiziert werden CPS: Combined Positive Score; i.v.: intravenös; mg: Milligramm; mm: Millimeter; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; SCC: Plattenepithelkarzinom	

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

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

Zur Charakterisierung der Studienpopulation werden sowohl demografische als auch krankheitsspezifische Merkmale betrachtet. Für RCT werden Analysen bezüglich der Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen durch adäquate Effektschätzer mit zugehörigem 95 %-Konfidenzintervall (KI) und p-Werten angegeben. Die Analysemethoden unterscheiden sich abhängig von der gemessenen Skala des jeweiligen Endpunkts und wird unter Abschnitt 4.2.5.2.3 beschrieben. Geeignete Sensitivitätsanalysen und ergänzende Analysen auf Endpunktebene werden neben den primären Analysen berichtet.

Zur Bestimmung möglicher Effektmodifikatoren werden ergänzend zu den Ergebnissen der zulassungsrelevanten Teilpopulation der Patient:innen mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 1) auch die Ergebnisse der Subgruppenanalysen dargestellt. Für die patientenrelevanten Endpunkte aus den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen werden entsprechend der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA Subgruppen zu Alter, Geschlecht, Krankheitsschwere und Region, sowie Subgruppen zu den im Studienprotokoll festgelegten Stratifizierungsfaktoren dargestellt.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Daten zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen von Pembrolizumab stehen in Form der direkt mit der zVT vergleichenden Studie KEYNOTE 689 zur Verfügung. Bei der Studie KEYNOTE 689 handelt es sich um eine laufende offene, multizentrische, randomisierte

und aktiv-kontrollierte Phase-III-Studie. Untersucht wird dabei die Wirksamkeit und Sicherheit von Pembrolizumab als Monotherapie zur neoadjuvanten Behandlung und anschließend als postoperative adjuvante Behandlung in Kombination mit Strahlentherapie mit oder ohne Cisplatin weitergeführt als Monotherapie gegenüber des Therapieschemas bestehend aus einer Operation gefolgt von einer patientenindividuellen Therapie unter Auswahl von adjuvanter Radiochemotherapie mit Cisplatin und adjuvanter Radiotherapie unter Berücksichtigung des postoperativen Risikoprofils (Rezidivrisiko) bei erwachsenen Patient:innen mit resezierbarem lokal fortgeschrittenem HNSCC. In die Studie KEYNOTE 689 wurden sowohl Patient:innen mit PD-L1-Expression als auch Patient:innen ohne PD-L1-exprimierende Tumoren eingeschlossen. Für diese Nutzenbewertung wird gemäß der Zulassung die Teilpopulation der Patient:innen mit PD-L1-exprimierenden Tumoren ($\text{CPS} \geq 1$) herangezogen.

Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach der Lokalisation des Primärtumors (Oropharynx/Mundhöhle vs. Larynx vs. Hypopharynx), Tumorstadium (III vs. IVA) und PD-L1 Tumor Proportion Score (TPS) Status ($\text{TPS} \geq 50\%$ vs. $\text{TPS} < 50\%$) in die beiden Studienarme.

Die Studie KEYNOTE 689 berichtet die für die vorliegende Nutzenbewertung patientenrelevanten Endpunkte der Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen. Für die vorliegende Nutzenbewertung wird das aktuellste verfügbare Database Cutoff Date vom 25. Juli 2024 (Interimsanalyse 1 – präspezifiziert) zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

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

Tabelle 4-2: Übersicht über die zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogenen Endpunkte der Studie KEYNOTE 689

Studie: KEYNOTE 689 ^a	Pembrolizumab ^b			SoC ^c			Pembrolizumab ^b vs. SoC ^c	
	N ^d	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereignis- zeit ^{e,f} [95 %-KI]	N ^d	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereignis- zeit ^{e,f} [95 %-KI]	Hazard Ratio ^g [95 %-KI]	p-Wert ^{g,h}
Mortalität								
Gesamtüberleben	347	106 (30,5)	Nicht erreicht [-; -]	335	128 (38,2)	61,8 [49,2; -]	0,72 [0,56; 0,94]	0,014
Morbidität								
Ereignisfreies Überleben								
Ereignisfreies Überleben gemäß BICR	347	128 (36,9)	59,7 [37,9; -]	335	156 (46,6)	29,6 [19,5; 41,9]	0,70 [0,55; 0,89]	0,003
Zeit bis zur ersten Folgetherapie (oder Tod)								
Zeit bis zur ersten Folgetherapie	347	76 (21,9)	Nicht erreicht [-; -]	335	84 (25,1)	Nicht erreicht [-; -]	0,85 [0,62; 1,15]	0,292
Studie: KEYNOTE 689 ^a	N ⁱ	Mittelwert zu Baseline (SD)	N ⁱ	Mittelwert zur post-adjuvanten CRT/RT Woche 51 (SD)	N ^j	Mittlere Änderung von Baseline zur post- adjuvanten CRT/RT Woche 51 [95 %-KI] ^k	Pembrolizumab ^b vs. SoC ^c	
							Mittelwert- differenz zur post- adjuvanten CRT/RT Woche 51 [95 %-KI] ^k	Standardisierte Mittelwert- differenz zur post- adjuvanten CRT/RT Woche 51 [95 %-KI] ^l p-Wert
Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand								
EORTC QLQ-C30 Symptomskalen								
Erschöpfung								
Pembrolizumab ^b	324	25,93 (22,48)	139	25,90 (18,75)	340	2,85 [-0,35; 6,04]	2,66 [-1,63; 6,96]	0,223
SoC ^c	265	27,71 (25,97)	125	24,00 (21,28)	291	0,18 [-3,17; 3,54]		-
Übelkeit und Erbrechen								
Pembrolizumab ^b	324	4,68 (12,42)	139	4,08 (12,18)	340	1,71 [-0,33; 3,74]	-0,04 [-2,88; 2,79]	0,977
SoC ^c	265	4,72 (11,78)	125	5,33 (13,82)	291	1,75 [-0,38; 3,87]		-
Schmerzen								
Pembrolizumab ^b	324	32,46 (29,15)	139	18,71 (20,80)	340	-10,29 [-14,01; -6,58]	-0,69 [-5,45; 4,07]	0,775
SoC ^c	265	33,71 (28,20)	125	19,73 (21,52)	291	-9,60 [-13,47; -5,73]		-
Atemnot (Dyspnoe)								
Pembrolizumab ^b	324	14,61 (23,44)	139	14,87 (20,53)	340	2,46 [-0,88; 5,81]	1,35 [-3,19; 5,89]	0,558
SoC ^c	265	13,46 (24,08)	125	14,67 (22,16)	291	1,11 [-2,42; 4,64]		-

Studie: KEYNOTE 689 ^a							Pembrolizumab ^b vs. SoC ^c		
		Mittelwert zu Baseline (SD)	N ⁱ	Mittelwert zur post-adjuvanten CRT/RT Woche 51 (SD)	N ⁱ	Mittlere Änderung von Baseline zur post- adjuvanten CRT/RT Woche 51 [95 %-KI] ^k	Mittelwert- differenz zur post- adjuvanten CRT/RT Woche 51 [95 %-KI] ^k	p-Wert	Standardisierte Mittelwert- differenz zur post- adjuvanten CRT/RT Woche 51 [95 %-KI] ^l
Schlaflosigkeit									
Pembrolizumab ^b	324	33,44 (31,64)	139	21,82 (26,23)	340	-9,81 [-14,02; -5,60]	-4,44 [-9,99; 1,10]	0,116	-
SoC ^c	265	34,21 (32,10)	125	25,87 (26,05)	291	-5,37 [-9,81; -0,93]			
Appetitverlust									
Pembrolizumab ^b	324	19,96 (26,87)	139	16,31 (23,18)	340	-2,03 [-6,13; 2,07]	2,58 [-2,87; 8,02]	0,352	-
SoC ^c	265	25,28 (32,08)	125	16,53 (25,62)	291	-4,61 [-8,90; -0,31]			
Verstopfung									
Pembrolizumab ^b	324	15,53 (26,53)	139	8,63 (18,10)	340	-4,62 [-8,14; -1,10]	-2,14 [-6,64; 2,35]	0,349	-
SoC ^c	265	15,85 (24,28)	125	12,53 (21,86)	291	-2,48 [-6,19; 1,23]			
Diarrhö									
Pembrolizumab ^b	324	7,20 (16,88)	139	8,63 (20,20)	340	2,60 [-0,28; 5,48]	0,49 [-3,49; 4,47]	0,807	-
SoC ^c	265	5,16 (14,89)	125	8,00 (16,06)	291	2,11 [-0,96; 5,17]			
EORTC QLQ-H&N35 Symptomskalen									
Schmerzen									
Pembrolizumab ^b	324	32,74 (26,26)	139	16,13 (17,06)	340	-15,03 [-18,17; -11,88]	-3,03 [-7,03; 0,96]	0,136	-
SoC ^c	265	35,31 (26,50)	125	19,87 (21,03)	291	-11,99 [-15,26; -8,72]			
Schluckprobleme									
Pembrolizumab ^b	324	25,33 (27,85)	139	23,50 (23,10)	340	1,25 [-2,46; 4,95]	-0,22 [-5,22; 4,78]	0,931	-
SoC ^c	265	26,26 (27,15)	125	22,93 (23,92)	291	1,47 [-2,45; 5,38]			
Gefühlsstörungen									
Pembrolizumab ^b	324	10,24 (18,75)	139	24,34 (26,10)	340	15,25 [11,33; 19,16]	1,82 [-3,59; 7,23]	0,508	-
SoC ^c	265	9,31 (17,51)	125	22,40 (24,87)	291	13,43 [9,34; 17,51]			
Sprachprobleme									
Pembrolizumab ^b	324	25,62 (27,85)	139	28,78 (26,91)	340	6,10 [2,27; 9,92]	0,99 [-4,23; 6,21]	0,709	-
SoC ^c	265	25,20 (27,27)	125	27,20 (24,05)	291	5,10 [1,10; 9,11]			

Studie: KEYNOTE 689 ^a							Pembrolizumab ^b vs. SoC ^c		
	Mittelwert zu Baseline (SD) N ⁱ		Mittelwert zur post-adjuvanten CRT/RT Woche 51 (SD) N ⁱ		Mittlere Änderung von Baseline zur post- adjuvanten CRT/RT Woche 51 [95 %-KI] ^k N ⁱ		Mittelwert- differenz zur post- adjuvanten CRT/RT Woche 51 [95 %-KI] ^k p-Wert	Standardisierte Mittelwert- differenz zur post- adjuvanten CRT/RT Woche 51 [95 %-KI] ^l	
Probleme in der Öffentlichkeit zu Essen									
Pembrolizumab ^b	324	28,25 (30,36)	139	27,70 (27,44)	340	4,05 [0,14; 7,95]	1,19 [-4,10; 6,47]	0,660	-
SoC ^c	265	26,59 (27,96)	125	26,87 (25,42)	291	2,86 [-1,26; 6,99]			
Probleme mit Sozialkontakten									
Pembrolizumab ^b	324	14,69 (21,95)	139	17,84 (22,27)	340	6,70 [3,58; 9,83]	2,25 [-2,13; 6,63]	0,313	-
SoC ^c	265	15,09 (21,69)	125	16,96 (20,35)	291	4,45 [1,14; 7,77]			
Verminderte Sexualität									
Pembrolizumab ^b	321	23,36 (33,14)	135	20,99 (29,01)	340	2,45 [-2,19; 7,09]	-2,62 [-8,87; 3,63]	0,410	-
SoC ^c	264	25,63 (34,02)	125	26,80 (30,22)	290	5,07 [0,21; 9,93]			
Zahnprobleme									
Pembrolizumab ^b	324	27,06 (36,04)	139	24,94 (34,07)	340	-0,64 [-6,25; 4,97]	0,49 [-6,86; 7,85]	0,895	-
SoC ^c	265	24,28 (32,72)	125	24,27 (32,07)	291	-1,13 [-6,96; 4,69]			
Probleme beim Mundöffnen									
Pembrolizumab ^b	324	24,18 (32,68)	139	26,14 (29,97)	340	3,48 [-0,89; 7,86]	-2,40 [-8,26; 3,46]	0,420	-
SoC ^c	265	27,04 (33,87)	125	28,00 (29,45)	291	5,89 [1,30; 10,48]			
Mundtrockenheit									
Pembrolizumab ^b	324	23,87 (28,73)	139	41,25 (34,89)	340	19,51 [14,28; 24,73]	6,64 [-0,26; 13,55]	0,059	-
SoC ^c	265	21,51 (29,35)	125	35,73 (31,45)	291	12,87 [7,45; 18,28]			
Klebriger Speichel									
Pembrolizumab ^b	324	28,81 (34,00)	139	35,97 (34,07)	340	9,52 [4,18; 14,86]	3,43 [-3,53; 10,39]	0,333	-
SoC ^c	265	27,80 (33,50)	125	32,80 (29,93)	291	6,09 [0,53; 11,65]			
Husten									
Pembrolizumab ^b	324	21,50 (25,03)	139	19,90 (23,30)	340	-0,81 [-4,88; 3,27]	-0,10 [-5,59; 5,38]	0,971	-
SoC ^c	265	24,65 (27,45)	125	21,33 (24,83)	291	-0,71 [-4,94; 3,53]			

Studie: KEYNOTE 689 ^a	Mittelwert zu Baseline (SD) N ⁱ		Mittelwert zur post-adjuvanten CRT/RT Woche 51 (SD) N ⁱ		Mittlere Änderung von Baseline zur post- adjuvanten CRT/RT Woche 51 [95 %-KI] ^k N ⁱ		Pembrolizumab ^b vs. SoC ^c		
							Mittelwert- differenz zur post- adjuvanten CRT/RT Woche 51 [95 %-KI] ^k	p-Wert	Standardisierte Mittelwert- differenz zur post- adjuvanten CRT/RT Woche 51 [95 %-KI] ^l
Krankheitsgefühl									
Pembrolizumab ^b	324	22,63 (28,41)	139	17,27 (22,47)	340	-3,88 [-7,76; -0,00]	1,42 [-3,65; 6,50]	0,581	-
SoC ^c	265	26,92 (31,60)	125	15,73 (22,63)	291	-5,31 [-9,40; -1,22]			
Schmerzmittleinnahme									
Pembrolizumab ^b	324	22,33 (15,70)	139	10,79 (15,65)	340	-9,65 [-12,23; -7,06]	3,01 [-0,48; 6,51]	0,091	-
SoC ^c	265	23,14 (15,39)	125	9,07 (14,89)	291	-12,66 [-15,39; -9,93]			
Nahrungsergänzungsmittleinnahme									
Pembrolizumab ^b	324	8,44 (14,52)	139	7,43 (13,93)	340	-0,57 [-2,80; 1,66]	-0,76 [-3,82; 2,30]	0,625	-
SoC ^c	265	9,31 (14,98)	125	8,27 (14,45)	291	0,19 [-2,18; 2,56]			
Ernährungssondeneinsatz									
Pembrolizumab ^b	324	2,47 (8,74)	139	5,52 (12,43)	340	5,57 [3,67; 7,47]	2,98 [0,30; 5,65]	0,029	0,24 [0,02; 0,45]
SoC ^c	265	2,26 (8,40)	125	3,47 (10,22)	291	2,59 [0,54; 4,65]			
Gewichtsabnahme									
Pembrolizumab ^b	324	15,43 (16,65)	139	8,63 (14,66)	340	-6,33 [-8,96; -3,69]	3,93 [0,67; 7,19]	0,018	0,29 [0,05; 0,54]
SoC ^c	265	15,47 (16,66)	125	5,07 (12,02)	291	-10,26 [-12,99; -7,53]			
Gewichtszunahme									
Pembrolizumab ^b	324	4,22 (11,10)	139	11,27 (15,83)	340	7,09 [4,23; 9,95]	-2,33 [-6,25; 1,58]	0,241	-
SoC ^c	265	4,53 (11,44)	125	14,13 (16,54)	291	9,42 [6,44; 12,41]			
EQ-5D VAS									
Pembrolizumab ^b	325	71,78 (19,94)	140	76,91 (15,00)	340	2,42 [-0,22; 5,06]	-0,08 [-3,49; 3,33]	0,963	-
SoC ^c	265	70,10 (20,06)	125	76,40 (17,22)	290	2,50 [-0,27; 5,27]			
Gesundheitsbezogene Lebensqualität									
Globaler Gesundheitsstatus									
Pembrolizumab ^b	324	63,73 (20,36)	139	70,44 (18,18)	340	4,00 [1,14; 6,86]	-0,29 [-4,12; 3,54]	0,881	-
SoC ^c	265	62,52 (21,69)	125	70,93 (18,83)	291	4,29 [1,29; 7,29]			

Studie: KEYNOTE 689 ^a							Pembrolizumab ^b vs. SoC ^c		
	Mittelwert zu Baseline (SD) N ⁱ	Mittelwert zur post-adjuvanten CRT/RT Woche 51 (SD) N ⁱ	Mittlere Änderung von Baseline zur post- adjuvanten CRT/RT Woche 51 [95 %-KI] ^k N ^j	Mittelwert- differenz zur post- adjuvanten CRT/RT Woche 51 [95 %-KI] ^k p-Wert	Standardisierte Mittelwert- differenz zur post- adjuvanten CRT/RT Woche 51 [95 %-KI] ^l				
EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen									
Emotionale Funktion									
Pembrolizumab ^b	324	74,13 (21,51)	139	81,18 (19,54)	340	5,43 [2,55; 8,31]	1,25 [-2,72; 5,22]	0,537	-
SoC ^c	265	71,35 (22,27)	125	79,00 (20,89)	291	4,18 [1,16; 7,21]			
Kognitive Funktion									
Pembrolizumab ^b	324	87,91 (19,38)	139	88,49 (15,52)	340	-1,38 [-3,89; 1,12]	2,45 [-1,00; 5,90]	0,163	-
SoC ^c	265	87,30 (18,24)	125	85,73 (17,16)	291	-3,83 [-6,47; -1,19]			
Körperliche Funktion									
Pembrolizumab ^b	324	86,38 (17,24)	139	84,12 (15,28)	340	-6,87 [-9,32; -4,43]	-1,76 [-5,20; 1,67]	0,314	-
SoC ^c	265	86,42 (17,67)	125	85,12 (17,02)	291	-5,11 [-7,69; -2,54]			
Rollenfunktion									
Pembrolizumab ^b	324	80,56 (25,41)	139	79,26 (22,77)	340	-5,94 [-9,72; -2,16]	0,05 [-5,06; 5,15]	0,985	-
SoC ^c	265	82,52 (25,34)	125	79,47 (21,81)	291	-5,99 [-9,95; -2,02]			
Soziale Funktion									
Pembrolizumab ^b	324	80,81 (24,35)	139	83,69 (20,51)	340	-2,29 [-5,82; 1,24]	0,90 [-3,90; 5,69]	0,714	-
SoC ^c	265	79,62 (25,04)	125	80,13 (22,57)	291	-3,19 [-6,93; 0,55]			
Studie: KEYNOTE 689 ^a	Pembrolizumab ^b			SoC ^c			Pembrolizumab ^b vs. SoC ^c		
	N ⁿ	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereignis- zeit ^{e,f} [95 %-KI]	N ⁿ	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereignis- zeit ^{e,f} [95 %-KI]	Hazard Ratio ^m [95 %-KI]	p-Wert ^{h,m}	
Nebenwirkungen									
Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten									
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	345	171 (49,6)	37,0 [24,9; -]	300	112 (37,3)	Nicht erreicht [30,9; -]	1,14 [0,89; 1,45]	0,307	
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)	345	263 (76,2)	11,9 [9,3; 14,0]	300	224 (74,7)	9,0 [6,4; 10,0]	0,64 [0,54; 0,78]	< 0,001	
Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse	345	85 (24,6)	Nicht erreicht [-; -]	300	45 (15,0)	Nicht erreicht [28,0; -]	1,01 [0,68; 1,49]	0,970	
a: Database Cutoff Date: 25. Juli 2024									
b: Pembrolizumab als Monotherapie zur neoadjuvanten Behandlung und anschließend zur adjuvanten Behandlung in Kombination mit Strahlentherapie mit oder ohne begleitende Cisplatin-Therapie und dann als Monotherapie									

Studie: KEYNOTE 689 ^a	Pembrolizumab ^b		SoC ^c		Pembrolizumab ^b vs. SoC ^c	
	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereignis- zeit ^{e,f} [95 %-KI]	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereignis- zeit ^{e,f} [95 %-KI]	Hazard Ratio ^m [95 %-KI]	p-Wert ^{h,m}
c: Standard of Care: Therapieschema bestehend aus einer Operation gefolgt von einer patientenindividuellen Therapie unter Auswahl von adjuvanter Radiochemotherapie mit Cisplatin und adjuvanter Radiotherapie unter Berücksichtigung des postoperativen Risikoprofils d: Anzahl der Patient:innen: Intention-to-Treat, Teilpopulation mit CPS ≥ 1 e: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten f: Für die Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität und Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Mediane Ereigniszeit in Monaten; für die Sicherheitsendpunkte: Mediane Ereigniszeit in Wochen g: Für die Endpunktkategorie Gesamtüberleben, Zeit bis zur ersten Folgetherapie (oder Tod): Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Efron's Methode des Tie-Handling mit Behandlung als Kovariate, stratifiziert nach Lokalisation des Primärtumors (Oropharynx/Mundhöhle vs. Larynx vs. Hypopharynx) und Tumorstadium (III vs. IVA) h: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test) i: Anzahl der Patient:innen im PRO Full-Analysis-Set mit CPS ≥ 1 für die Daten zum entsprechenden Zeitpunkt vorliegen j: Anzahl der Patient:innen in der PRO Full-Analysis-Set Population mit CPS ≥ 1 mit verfügbaren Daten für die Analyse k: Basierend auf einem Constrained Longitudinal Datenanalyse Modell mit dem jeweiligen PRO-Wert als Zielgröße und der Interaktion aus Behandlung und Visite als Kovariaten und den Stratifizierungsfaktoren Lokalisation des Primärtumors (Oropharynx/ Mundhöhle vs. Larynx vs. Hypopharynx), Tumorstadium (III vs. IVA) und PD-L1 Status (TPS $\geq 50\%$ vs. TPS $< 50\%$) l: Die standardisierte Mittelwertdifferenz (Hedges' g) wird nur berechnet, wenn das Konfidenzintervall für die Mittelwertdifferenz die Null ausschließt m: Für die Endpunktkategorie Nebenwirkungen: Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Efron's Methode des Tie-Handling mit Behandlung als Kovariate n: Anzahl der Patient:innen: All-Participants-as-Treated Population mit CPS ≥ 1 BICR: Blinded Independent Pathology Review; CPS: Combined Positive Score; CRT: Chemoradiotherapy (Radiochemotherapie); CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30; EORTC QLQ-H&N35: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire (Head and Neck Cancer Module) – Core 35 items; EQ-5D: EuroQoL-5 Dimensions; KI: Konfidenzintervall; PD-L1: Programmed Cell Death–Ligand 1; PRO: Patient Reported Outcome; RT: Radiotherapie; SD: Standardabweichung; SoC: Standard of Care; TPS: Tumor Proportion Score; VAS: Visuelle Analogskala						

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Im Einzelnen begründet sich der medizinische Nutzen und medizinische Zusatznutzen von Pembrolizumab als Monotherapie zur neoadjuvanten Behandlung und anschließend zur adjuvanten Behandlung in Kombination mit Strahlentherapie mit oder ohne begleitende Cisplatin-Therapie und dann als Monotherapie des resezierbaren lokal fortgeschrittenen Plattenepithelkarzinoms der Kopf-Hals-Region bei erwachsenen Patient:innen mit PD-L1-exprimierenden Tumoren ($\text{CPS} \geq 1$) in Bezug auf die Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen wie folgt:

Mortalität

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein positiver Effekt (Hazard Ratio [HR] [95 %-KI]: 0,72 [0,56; 0,94]; $p = 0,014$) zugunsten von Pembrolizumab gegenüber SoC. Die mediane Überlebenszeit wurde bei Patient:innen, die mit Pembrolizumab behandelt wurden, nicht erreicht und lag bei Patient:innen, die SoC erhalten haben, bei 61,8 Monaten. Die Überlebensrate zu Monat 12 betrug 86,3 % im Interventionsarm und 77,5 % im Kontrollarm; zu Monat 24 lag die Überlebensrate bei 75,3 % im Interventionsarm und bei 67,3 % im Kontrollarm.

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

Das Gesamtüberleben gilt als bedeutendstes Effektivitätsmaß in der Onkologie. Die Überlebensdauer der Patient:innen konnte durch die Behandlung mit Pembrolizumab in der Studie KEYNOTE 689 verlängert und das Sterberisiko gesenkt werden. Entsprechend kann von einer gegenüber der zVT bisher nicht erreichten deutlichen Verbesserung des therapierelevanten Nutzens ausgegangen werden.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben ergibt sich somit ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** von Pembrolizumab gegenüber der zVT.

Morbidität

Ereignisfreies Überleben

Für den Endpunkt Ereignisfreies Überleben gemäß BICR zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,70 [0,55; 0,89]; $p = 0,003$) zugunsten von Pembrolizumab gegenüber SoC. Das Risiko für ein Ereignis wurde für Patient:innen, die mit Pembrolizumab behandelt wurden gegenüber Patient:innen, die SoC erhalten haben, um 30,0 % gesenkt. Die mediane Zeit bis zum Ereignis lag bei Patient:innen, die mit Pembrolizumab behandelt wurden, bei 59,7 Monaten und bei Patient:innen, die SoC erhalten haben, bei 29,6 Monaten.

Insgesamt trat unter Pembrolizumab bei 36,9 % der Patient:innen und unter SoC bei 46,6 % der Patient:innen mindestens ein Ereignis auf. Bei 18,2 % der Patient:innen unter Pembrolizumab traten Todesfälle als Ereignis auf, unter SoC beträgt der Anteil 18,5 %. Fernmetastasen traten bei 6,9 % der Patient:innen unter Pembrolizumab auf und bei 15,2 % der Patient:innen unter

SoC. Eine lokale Progression und zeitgleiche Fernmetastasierung trat bei 1,2 % der Patient:innen, die mit Pembrolizumab behandelt wurden auf, bei Patient:innen, die SoC erhalten haben bei 1,8 %. Eine lokale Progression oder ein Rezidiv traten bei 10,7 % der Patient:innen unter Pembrolizumab auf und bei 11,0 % der Patient:innen unter SoC.

Der Anteil an Patient:innen unter Pembrolizumab mit Ereignisfreiem Überleben gemäß BICR zu Monat 12 betrug 74,8 % und 61,3 % bei Patient:innen unter SoC. Zu Monat 36 betrug der Anteil 58,2 % bei Patient:innen unter Pembrolizumab und 44,9 % unter SoC.

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

Das Ereignisfreie Überleben gilt als patientenrelevanter Endpunkt, der das Scheitern des potenziell kurativen Therapieansatzes abbildet. Durch eine Behandlung mit Pembrolizumab kann von einer nachhaltigen und gegenüber der zVT bisher nicht erreichten deutlichen Verbesserung des therapielevanten Nutzens ausgegangen werden.

Für den Endpunkt Ereignisfreies Überleben ergibt sich somit ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** von Pembrolizumab gegenüber der zVT.

Zeit bis zu ersten Folgetherapie (oder Tod)

In der für den Endpunkt maßgeblichen Analyse der Zeit bis zur ersten Folgetherapie zeigt sich ein numerischer Vorteil (HR [95 %-KI]: 0,85 [0,62; 1,15]; $p = 0,292$) zugunsten von Pembrolizumab gegenüber SoC. Die mediane Zeit bis zur ersten Folgetherapie wurde in beiden Studienarmen nicht erreicht.

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

Für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie (oder Tod) wird **kein Zusatznutzen** von Pembrolizumab gegenüber der zVT abgeleitet.

Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand

Für den Endpunkt Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand zeigt sich weder in den Symptomskalen des European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Quality of Life Questionnaire (QLQ) – Core 30 (C30) noch in den Symptomskalen des EORTC QLQ-(Head and Neck Cancer Module) – Core 35 (H&N35) oder in der EuroQoL-5 Dimensions Visual Analogue Scale (Visuelle Analogskala; EQ-5D VAS) ein klinisch relevanter Unterschied zwischen Interventions- und Kontrollarm.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Krankheitssymptomatik (anhand des EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-H&N35) und Gesundheitszustand (anhand der EQ-5D VAS) ist aufgrund abnehmender Rücklaufquoten als hoch zu bewerten.

Für den Endpunkt Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand wird **kein Zusatznutzen** von Pembrolizumab gegenüber der zVT abgeleitet.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigt sich weder im Globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 noch in den Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 ein klinisch relevanter Unterschied zwischen Interventions- und Kontrollarm. Somit ist festzuhalten, dass die Behandlung von Pembrolizumab im vorliegenden Anwendungsgebiet im Vergleich zu SoC keine klinisch relevanten negativen Auswirkungen auf die Gesundheitsbezogene Lebensqualität hat.

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

Für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität wird **kein Zusatznutzen** von Pembrolizumab gegenüber der zVT abgeleitet.

Nebenwirkungen

In der Gesamtschau der Nebenwirkungen zeigt sich ein Vorteil von Pembrolizumab gegenüber einer Behandlung mit SoC. Insbesondere bei den Gesamtraten der Unerwünschten Ereignisse zeigt sich beim Endpunkt Schwere Unerwünschte Ereignisse (Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE]-Grad 3-5) ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,64 [0,54; 0,78]; $p < 0,001$) zugunsten von Pembrolizumab gegenüber SoC. Bei den Endpunkten Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse sowie Therapieabbruch wegen Unerwünschter Ereignisse zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede.

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

Insgesamt stimmt das in der Studie KEYNOTE 689 beobachtete Sicherheitsprofil von Pembrolizumab mit dem (bereits in der Fachinformation ausgewiesenen) etablierten Sicherheitsprofil von Pembrolizumab überein. Es wurden keine neuen Sicherheitssignale beobachtet, die dokumentierten Nebenwirkungen sind in der Ärzteschaft bekannt und gut behandelbar. Dies ist besonders unter dem Umstand zu berücksichtigen, dass mit Pembrolizumab bereits in der neoadjuvanten Phase eine aktive Substanz verabreicht wird und zudem im Interventionsarm insgesamt eine längere Beobachtungszeit vorliegt.

Für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten ergibt sich somit ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** von Pembrolizumab gegenüber der zVT.

Gesamtfazit

Aus den Ergebnissen der Studie KEYNOTE 689 lässt sich somit in der Gesamtschau ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** von Pembrolizumab als Monotherapie zur neoadjuvanten Behandlung und anschließend zur adjuvanten Behandlung in Kombination mit

Strahlentherapie mit oder ohne begleitende Cisplatin-Therapie und dann als Monotherapie des resezierbaren lokal fortgeschrittenen Plattenepithelkarzinoms der Kopf-Hals-Region bei erwachsenen Patient:innen mit PD-L1-exprimierenden Tumoren ($\text{CPS} \geq 1$) ableiten.

Die für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogene Studie KEYNOTE 689 weist auf Studienebene ein niedriges Verzerrungspotenzial auf und hat somit eine hohe Aussagekraft. Die Ergebnisse der Studie sind zudem vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

Durch die perioperative Behandlung mit Pembrolizumab kann von einer gegenüber der zVT bisher nicht erreichten deutlichen Verbesserung des therapielevanten Nutzens ausgegangen werden. Im Vergleich zur zVT ermöglicht die Anwendung von Pembrolizumab eine bisher nicht erreichte Reduktion des Sterberisikos sowie eine bisher nicht erreichte deutliche Verlängerung des ereignisfreien Überlebens und erhöht damit die Chance auf eine langfristige und dauerhafte Heilung. Unter der Behandlung im Interventionsarm benötigten zudem weniger Patient:innen eine onkologische Folgetherapie, welche eine körperliche und psychosoziale Belastung für Patient:innen darstellen würde.

Bei den patientenberichteten Endpunkten zur Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand sowie zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität ergaben sich keine klinisch relevanten Unterschiede zwischen Pembrolizumab und SoC. Somit ist festzuhalten, dass die perioperative Behandlung mit Pembrolizumab im vorliegenden Anwendungsgebiet im Vergleich zur rein adjuvanten Therapie mit SoC keine klinisch relevanten negativen Auswirkungen auf die Krankheitssymptomatik, den Gesundheitszustand sowie die gesundheitsbezogene Lebensqualität hat, was als bedeutender Erfolg angesehen und besonders positiv gewertet wird.

Bei den Nebenwirkungen zeigt sich unter Pembrolizumab gegenüber SoC ein deutlicher Vorteil in den schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad 3-5). Insgesamt stimmt das in der Studie KEYNOTE 689 beobachtete Sicherheitsprofil von Pembrolizumab mit dem (bereits in der Fachinformation ausgewiesenen) etablierten Sicherheitsprofil von Pembrolizumab überein. Es wurden keine neuen Sicherheitssignale beobachtet, die Nebenwirkungen sind in der Ärzteschaft bekannt und gut behandelbar.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass im vorliegenden Anwendungsgebiet mit Pembrolizumab nun erstmals ein hochwirksamer und gut verträglicher perioperativer immunonkologischer Therapieansatz zur Verfügung steht, der maßgeblich zur Deckung des hohen medizinischen Bedarfs beiträgt. Darüber hinaus ist hervorzuheben, dass sich die Verabreichung einer zusätzlichen aktiven Substanz – auch in Form einer zusätzlichen neoadjuvanten Therapiephase – nicht negativ auf die Krankheitssymptomatik, den Gesundheitszustand oder die gesundheitsbezogene Lebensqualität auswirkt.

4.2 Methodik

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

4.2.1 Fragestellung

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

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

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

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

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

Das Ziel der vorliegenden Untersuchung ist die Ermittlung des Ausmaßes des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens von Pembrolizumab als Monotherapie zur neoadjuvanten Behandlung und anschließend zur adjuvanten Behandlung in Kombination mit Strahlentherapie mit oder ohne begleitende Cisplatin-Therapie und dann als Monotherapie des resezierbaren lokal fortgeschrittenen Plattenepithelkarzinoms der Kopf-Hals-Region bei Erwachsenen mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS $\geq$ 1) im Vergleich zur zVT.

Patientenpopulation

Im vorliegenden Anwendungsgebiet handelt es sich um die Indikationserweiterung von Pembrolizumab als Monotherapie zur neoadjuvanten Behandlung und anschließend zur adjuvanten Behandlung in Kombination mit Strahlentherapie mit oder ohne begleitende Cisplatin-Therapie und dann als Monotherapie des resezierbaren lokal fortgeschrittenen Plattenepithelkarzinoms der Kopf-Hals-Region bei Erwachsenen mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS $\geq$ 1). Für die Patient:innen besteht ein kurativer Therapieansatz.

Intervention

Die Intervention erfolgt anhand einer perioperativen Abfolge und gliedert sich wie folgt:

- Neoadjuvante Behandlung/Intervention
- Operation
- Adjuvante Behandlung/Intervention

Ist nachfolgend von „perioperativer“ Behandlung die Rede, ist entsprechend die gesamte Behandlung, bestehend aus der neoadjuvanten Phase, der Operation und der adjuvanten Phase gemeint. In der neoadjuvanten Phase erfolgt die Behandlung mit Pembrolizumab als Monotherapie, in der adjuvanten Phase erfolgt die Therapie abhängig vom postoperativen Risikoprofil entweder mit Pembrolizumab in Kombination mit Radiotherapie bei niedrigem postoperativen Risikoprofil oder in Kombination mit Radiochemotherapie mit Cisplatin bei hohem postoperativen Risikoprofil, jeweils weitergeführt mit Pembrolizumab als Monotherapie.

Im vorliegenden Anwendungsgebiet beträgt die empfohlene Dosis von Pembrolizumab (1):

- in der neoadjuvanten Behandlung als Monotherapie 2×200 mg intravenös (i.v.) alle 21 Tage oder 1×400 mg i.v. alle 42 Tage oder bis zu einer Progression, die eine kurative Operation verhindert oder bis zum Auftreten unzumutbarer Toxizität;
- gefolgt von der adjuvanten Behandlung in Kombination mit Strahlentherapie mit oder ohne Cisplatin 3×200 mg i.v. alle 21 Tage oder 2×400 mg i.v. alle 42 Tage und anschließend als Monotherapie 12×200 mg i.v. alle 21 Tage oder 6×400 mg i.v. alle 42 Tage oder bis zu einem Rezidiv oder bis zum Auftreten unzumutbarer Toxizität.

Für die jeweilige(n) Strahlentherapie(n) und Cisplatin soll die Dosierung gemäß Fachinformationen und/oder Fachliteratur erfolgen.

Vergleichstherapie

Der G-BA legte im Rahmen der Beratungsanforderung 2024-B-072 die zVT für das zum Zeitpunkt der Antragsstellung für die Dossierberatung geplante Anwendungsgebiet Pembrolizumab als Monotherapie zur neoadjuvanten und anschließend nach Operation in Kombination mit Radiochemotherapie oder Bestrahlung zur adjuvanten Behandlung des resezierbaren lokal fortgeschrittenen Plattenepithelkarzinoms der Kopf-Hals-Region (Stadium III-IVA)¹ bei erwachsenen Patient:innen wie folgt fest (2):

¹ Die genannten Tumorstadien sind in der finalen Formulierung nun Teil der in Abschnitt 5.1 der Fachinformation genannten Selektionskriterien

„a) Erwachsene mit resezierbarem lokal fortgeschrittenem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region (Stadium III-IVA) mit hohem postoperativem Risikoprofil, die für eine cisplatinbasierte Therapie geeignet sind oder mit niedrigem postoperativem Risikoprofil; neoadjuvante und adjuvante Therapie

Ein Therapieschema bestehend aus

- einer Operation (Tumoresektion)
- gefolgt von einer patientenindividuellen Therapie unter Auswahl von:
 - adjuvanter Radiochemotherapie mit Cisplatin und
 - adjuvanter Radiotherapie

unter Berücksichtigung des postoperativen Risikoprofils.

b) Erwachsene mit resezierbarem lokal fortgeschrittenem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region (Stadium III-IVA) mit hohem postoperativem Risikoprofil, die für eine cisplatinbasierte Therapie nicht geeignet sind; neoadjuvante und adjuvante Therapie

Ein Therapieschema bestehend aus

- einer Operation (Tumoresektion)
- gefolgt von einer adjuvanten Radiochemotherapie mit:
 - Mitomycin + 5-FU
 - oder
 - Carboplatin + 5-FU
 - oder
 - Docetaxel(2)“

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

KEYTRUDA® ist als Monotherapie zur neoadjuvanten Behandlung und anschließend zur adjuvanten Behandlung in Kombination mit Strahlentherapie mit oder ohne begleitende Cisplatin-Therapie und dann als Monotherapie des resezierbaren lokal fortgeschrittenen Plattenepithelkarzinoms der Kopf-Hals-Region bei Erwachsenen mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS $\geq$ 1) angezeigt (1).

Die Änderung des Anwendungsgebietes beinhaltet die Einschränkung des Chemotherapie-Kombinationspartners bei der Radiochemotherapie auf Cisplatin sowie die Beschränkung auf Patient:innen mit PD-L1-exprimierenden Tumoren ($\text{CPS} \geq 1$). Im Hinblick auf das Ergebnis der G-BA-Beratung hinsichtlich der zVT führt dies zum Wegfall der oben beschriebenen Population „b) Erwachsene mit resezierbarem lokal fortgeschrittenem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region (Stadium III-IVA) mit hohem postoperativem Risikoprofil, die für eine cisplatinbasierte Therapie nicht geeignet sind; neoadjuvante und adjuvante Therapie“.

MSD folgt der Entscheidung des G-BA und wählt ein Therapieschema bestehend aus einer Operation gefolgt von einer patientenindividuellen Therapie unter Auswahl von adjuvanter Radiochemotherapie mit Cisplatin und adjuvanter Radiotherapie unter Berücksichtigung des postoperativen Risikoprofils als Umsetzung der zVT.

Endpunkte

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

Studientypen

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

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

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

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

Begründung der Wahl der Selektionskriterien

Das untersuchte Anwendungsgebiet umfasst die bewertungsrelevante **Patientenpopulation** von erwachsenen Patient:innen mit resezierbarem lokal fortgeschrittenem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 1). Die Selektionskriterien für Patient:innen mit resezierbarem lokal fortgeschrittenem HNSCC umfassen entsprechend des Abschnitts 5.1 der Fachinformation die Tumorstadien III bis IVA (1).

Die **Prüfintervention** ist Pembrolizumab (KEYTRUDA®), die gemäß den Angaben der Fachinformation zur perioperativen Behandlung zulassungskonform als 30-minütige intravenöse Infusion in einer Dosierung von 2 x 200 mg alle 21 Tage oder 1 x 400 mg alle 42 Tage als neoadjuvante Monotherapie sowie nach der Operation als adjuvante Therapie in Kombination mit Strahlentherapie mit oder ohne Cisplatin in einer Dosierung von 3 x 200 mg alle 21 Tage oder 2 x 400 mg alle 42 Tage, weitergeführt als Monotherapie in einer Dosierung von 12 x 200 mg alle 21 Tage oder 6 x 400 mg alle 42 Tage angewendet werden muss (1). Die Gabe und Dosierung der Kombinationspartner erfolgt abhängig vom individuellen postoperativen Risikoprofil des bzw. der jeweiligen Patient:in.

Der G-BA legte im Rahmen der Beratungsanforderung 2024-B-072 die **Vergleichsintervention** für das zum Zeitpunkt der Antragsstellung für die Dossierberatung geplante Anwendungsgebiet Pembrolizumab als Monotherapie zur neoadjuvanten und anschließend nach Operation in Kombination mit Radiochemotherapie oder Bestrahlung zur

adjuvanten Behandlung des resezierbaren lokal fortgeschrittenen Plattenepithelkarzinoms der Kopf-Hals-Region (Stadium III-IVA)² bei erwachsenen Patient:innen wie folgt fest (2):

„a) Erwachsene mit resezierbarem lokal fortgeschrittenem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region (Stadium III-IVA) mit hohem postoperativem Risikoprofil, die für eine cisplatinbasierte Therapie geeignet sind oder mit niedrigem postoperativem Risikoprofil; neoadjuvante und adjuvante Therapie

Ein Therapieschema bestehend aus

- einer Operation (Tumorresektion)
- gefolgt von einer patientenindividuellen Therapie unter Auswahl von:
 - adjuvanter Radiochemotherapie mit Cisplatin und
 - adjuvanter Radiotherapie

unter Berücksichtigung des postoperativen Risikoprofils.

b) Erwachsene mit resezierbarem lokal fortgeschrittenem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region (Stadium III-IVA) mit hohem postoperativem Risikoprofil, die für eine cisplatinbasierte Therapie nicht geeignet sind; neoadjuvante und adjuvante Therapie

Ein Therapieschema bestehend aus

- einer Operation (Tumorresektion)
- gefolgt von einer adjuvanten Radiochemotherapie mit:
 - Mitomycin + 5-FU
 - oder
 - Carboplatin + 5-FU
 - oder
 - Docetaxel“

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

² Die genannten Tumorstadien sind in der finalen Formulierung nun Teil der in Abschnitt 5.1 der Fachinformation genannten Selektionskriterien

KEYTRUDA® ist als Monotherapie zur neoadjuvanten Behandlung und anschließend zur adjuvanten Behandlung in Kombination mit Strahlentherapie mit oder ohne begleitende Cisplatin-Therapie und dann als Monotherapie des resezierbaren lokal fortgeschrittenen Plattenepithelkarzinoms der Kopf-Hals-Region bei Erwachsenen mit PD-L1-exprimierenden Tumoren ($\text{CPS} \geq 1$) angezeigt (1).

Die Änderung des Anwendungsgebietes beinhaltet die Einschränkung des Chemotherapie - Kombinationspartners bei der Radiochemotherapie auf Cisplatin sowie die Beschränkung auf Patient:innen mit PD-L1-exprimierenden Tumoren ($\text{CPS} \geq 1$). Im Hinblick auf das Ergebnis der G-BA-Beratung hinsichtlich der zVT führt dies zum Wegfall der oben beschriebenen Population „b) Erwachsene mit resezierbarem lokal fortgeschrittenem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region (Stadium III-IVA) mit hohem postoperativem Risikoprofil, die für eine cisplatinbasierte Therapie nicht geeignet sind; neoadjuvante und adjuvante Therapie“.

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

Die **Studiendauer** bzw. der Behandlungszeitraum werden nicht eingeschränkt, jedoch ist zu beachten, dass die zulassungskonforme Behandlung mit Pembrolizumab (KEYTRUDA®) bis zu 2 Zyklen mit 200 mg alle 21 Tage (bzw. bis zu 1 Zyklus mit 400 mg alle 42 Tage) als Monotherapie in der neoadjuvanten Phase oder bis zu einer Progression, die eine kurative Operation verhindert oder bis zu unzumutbarer Toxizität und in der adjuvanten Phase in Kombination mit Strahlentherapie mit oder ohne Cisplatin bis zu 3 Zyklen mit 200 mg alle 21 Tage (bzw. bis zu 2 Zyklen mit 400 mg alle 42 Tage) und anschließend als Monotherapie bis zu 12 Zyklen mit 200 mg alle 21 Tage (bzw. bis zu 6 Zyklen mit 400 mg alle 42 Tage), bis zu einem Rezidiv oder unzumutbarer Toxizität durchgeführt werden sollte (1).

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

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

Tabelle 4-3: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für die Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen

Einschlusskriterien		Ausschlusskriterien
E1 Patientenpopulation	Erwachsene Patient:innen mit resezierbarem lokal fortgeschrittenem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region mit PD-L1-exprimierenden Tumoren ($\text{CPS} \geq 1$)	Nicht E1

Einschlusskriterien		Ausschlusskriterien
E2 Prüfintervention	<u>Neoadjuvante Phase:</u> Pembrolizumab (KEYTRUDA®) 2 x 200 mg i.v. alle 21 Tage oder 1 x 400 mg i.v. alle 42 Tage als 30-minütige Infusion (1) <u>Adjuvante Phase:</u> Pembrolizumab (KEYTRUDA®) 3 x 200 mg i.v. alle 21 Tage oder 2 x 400 mg i.v. alle 42 Tage als 30-minütige Infusion in Kombination mit Strahlentherapie mit oder ohne Cisplatin ^a und anschließend als Monotherapie 12 x 200 mg i.v. alle 21 Tage oder 6 x 400 mg i.v. alle 42 Tage oder bis zu einem Rezidiv oder bis zum Auftreten unzumutbarer Toxizität (1)	Nicht E2
E3 Vergleichsintervention	<u>Neoadjuvante Phase:</u> Keine neoadjuvante Therapie <u>Adjuvante Phase:</u> Strahlentherapie mit oder ohne Cisplatin ^a	Nicht E3
E4 Patientenrelevante Endpunkte	Erhebung von mindestens einem patientenrelevanten Endpunkt aus den folgenden Endpunktkategorien: • Mortalität • Morbidität • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Nebenwirkungen	Nicht E4
E5 Studiendauer	Keine Einschränkungen	
E6 Studientyp	Randomisierte kontrollierte Studien	Nicht E6
E7 Publikationstyp	Vollpublikation, Ergebnisbericht aus einem Studienregister bzw. Studienbericht verfügbar	Nicht E7 ^b
a: Die Gabe von Cisplatin im Rahmen der Studie in der neoadjuvanten Phase erfolgte ausschließlich an Patient:innen, die sowohl für eine Cisplatin-Therapie geeignet waren als auch von den lokalen Patholog:innen als Patient:innen mit hohem postoperativen Risikoprofil eingestuft wurden, sowie an Patient:innen ohne chirurgische Resektion oder mit unvollständiger Resektion, definiert als verbleibende makroskopische Erkrankung. Ein hohes postoperatives Risikoprofil wurde anhand positiver Resektionsränder (< 1 mm im primären Resektionspräparat) oder einer extranodalen Ausdehnung bestimmt, wobei letztere als jede Ausdehnung des Plattenepithelkarzinoms (SCC) über die Lymphknotenkapsel hinaus in das umgebende Bindegewebe definiert ist b: Nicht E7 sowie jeglicher Publikationstyp, in welchem keine zusätzlichen Informationen (zu bereits identifizierten Informationsquellen) dargestellt werden. Dies beinhaltet auch in der bibliografischen Literaturrecherche identifizierte Studienregistereinträge, welche ebenfalls in der Studienregistersuche identifiziert werden CPS: Combined Positive Score; i.v. intravenös; mg: Milligramm; mm: Millimeter; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; SCC: Plattenepithelkarzinom		

4.2.3 Informationsbeschaffung

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

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

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

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

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

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

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

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

Die systematische bibliografische Literaturrecherche nach relevanten Studien erfolgt in den Datenbanken

- EMBASE
- MEDLINE
- Cochrane Central Register of Controlled Trials

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

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

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

Die Suchstrategien und die Anzahl der Treffer sind im Anhang 4-A1 dokumentiert.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

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

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

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

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

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

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

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

Die Suche nach abgeschlossenen, abgebrochenen und laufenden Studien erfolgt in den folgenden Studienregistern³ mit einer für das jeweilige Studienregister adaptierten Suchstrategie:

- ClinicalTrials.gov
- EU-CTR
- CTIS

³ Auf die Suche in der International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) wurde entsprechend den Vorgaben der neuen Modulvorlagen (in Kraft seit 18. November 2025) verzichtet (6).

Es werden keine Jahreseinschränkungen und Einschränkungen hinsichtlich der Sprache vorgenommen.

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

Die Suchstrategie und die Anzahl der Treffer sind im Anhang 4-B1 dokumentiert.

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

4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA

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

Auf der Internetseite des G-BA werden Dokumente zur frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V veröffentlicht. Diese enthalten teilweise anderweitig nicht veröffentlichte Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen⁴. Solche Daten sind dabei insbesondere in den Modulen 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, in IQWiG-Nutzenbewertungen sowie dem Beschluss des G-BA einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation zu erwarten.

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

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

⁴ Köhler M, Haag S, Biester K, Brockhaus AC, McGauran N, Grouven U, Kölsch H, Seay U, Hörn H, Moritz G, Staack K, Wieseler B. Information on new drugs at market entry: retrospective analysis of health technology assessment reports, journal publications, and registry reports. BMJ 2015;350:h796

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

Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

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

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

4.2.3.5 Selektion relevanter Studien

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

Selektion relevanter Publikationen aus den Ergebnissen der bibliografischen Literaturrecherche

Zwei Reviewer bewerten unabhängig voneinander, ob die identifizierten Publikationen die in Abschnitt 4.2.2 gelisteten Ein- und Ausschlusskriterien erfüllen und somit für die vorliegende Nutzenbewertung relevant sind. Die Bewertung erfolgt in zwei Schritten: [1] Sichtung des Titels und – sofern vorhanden – des Abstracts aller identifizierten Publikationen, [2] Sichtung des Volltextes der nach Selektionsschritt 1 verbleibenden Publikationen. Diskrepanzen zwischen den Reviewern werden durch Diskussion aufgelöst und wenn nötig wird ein dritter Reviewer in die Diskussion miteinbezogen. Der Selektionsprozess wird elektronisch dokumentiert. Die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Publikationen aus der bibliografischen Literaturrecherche sind mit Ausschlussgrund im Anhang 4-C1 dokumentiert.

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

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

zugeführt. Der Selektionsprozess wird elektronisch dokumentiert. Ausgeschlossene Studien aus der Studienregistersuche werden mit Ausschlussgrund im Anhang 4-D1 dokumentiert.

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

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

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

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

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

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

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

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

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

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

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

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

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

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

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

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)⁵. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-⁶ bzw. STROBE-Statements⁷ folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

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

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

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

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

Benennen Sie die Patientencharakteristika und patientenrelevanten Endpunkte, die in den relevanten Studien erhoben wurden. Begründen Sie, wenn Sie von den oben benannten Vorgaben abgewichen sind. Beschreiben Sie für jeden Endpunkt, warum Sie ihn als patientenrelevant einstufen, und machen Sie Angaben zur Validität des Endpunkts (z. B. zur Validierung der eingesetzten Fragebögen). Geben Sie für den jeweiligen Endpunkt an, ob unterschiedliche Operationalisierungen innerhalb der Studien und zwischen den Studien

⁵ Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c332.

⁶ 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.

⁷ 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.

verwendet wurden. Benennen Sie die für die Bewertung herangezogene(n) Operationalisierung(en) und begründen Sie die Auswahl. Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.

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

4.2.5.2.1 Patientencharakteristika

Die Patientencharakteristika der eingeschlossenen Studie werden in Tabelle 4-16 dargestellt.

4.2.5.2.2 Patientenrelevanz der Endpunkte

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

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

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

Tabelle 4-4: Übersicht zu den Endpunktkategorien und Endpunkten

Endpunktkategorie	Endpunkte
Mortalität	• <u>Gesamtüberleben</u>
Morbidität	• <u>Ereignisfreies Überleben</u> – Ereignisfreies Überleben gemäß BICR – Ereignisfreies Überleben gemäß Prüfarzt – Post-hoc adaptiertes Ereignisfreies Überleben • <u>Zeit bis zur ersten Folgetherapie (oder Tod)</u> • <u>Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand</u> – Symptomskalen des EORTC QLQ-C30^a – Symptomskalen des EORTC QLQ-H&N35 – EQ-5D VAS • <u>Ergänzende Morbiditätsendpunkte^b</u> – Fernmetastasenfreies Überleben – Major Pathological Response gemäß BIPR – Pathologische Komplettremission
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	• <u>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</u> – Globaler Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 – Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30
Nebenwirkungen	• <u>Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten</u> – Unerwünschte Ereignisse gesamt^b – Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse – Schwere Unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) – Therapieabbruch wegen Unerwünschter Ereignisse • <u>Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT)^b</u> – Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) – Schwere Unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) – Therapieabbruch wegen Unerwünschter Ereignisse (SOC und PT)

a: Die Skala Finanzielle Schwierigkeiten wird als nicht patientenrelevant erachtet und nicht herangezogen, da deren Ergebnis von lokalen Gegebenheiten der Patientenversorgung und des jeweiligen Lebensstandards abhängt und dadurch die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext nicht gewährleistet ist (7). Auf die Darstellung im vorliegenden Dossier wird daher verzichtet.

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

BICR: Blinded Independent Central Review; BIPR: Beurteilung durch unabhängige:n, verblindete:n Pathologin:Pathologen (Blinded Independent Pathologist Review); CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30; EORTC QLQ-H&N35: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire (Head and Neck Cancer Module) - Core 35 items; EQ-5D: EuroQoL-5 Dimensions; PT: Preferred Terms; SOC: Systemorganklasse; VAS: Visuelle Analogskala

Mortalität***Gesamtüberleben***

Das Gesamtüberleben gilt in der Onkologie unbestritten als patientenrelevanter Endpunkt (8). Entsprechend wird dieser Endpunkt auch vom IQWiG und G-BA als eine der vorrangig zu berücksichtigenden Zielgrößen genannt (3, 4).

Morbidität***Ereignisfreies Überleben***

Die Patient:innen im vorliegenden Anwendungsgebiet befinden sich bei Diagnose in einem Krankheitsstadium, in dem ein kurativer Therapieansatz bzw. -anspruch besteht (9). Im Endpunkt Ereignisfreies Überleben werden Ereignisse zusammengefasst, die das Scheitern der potenziellen Heilung bedeuten.

In den Endpunkt gehen Ereignisse aus der neoadjuvanten und adjuvanten Therapiephase sowie das Ergebnis der Operation wie folgt ein:

- Radiologische Krankheitsprogression gemäß Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) 1.1 (Ausnahme: Patient:innen, bei denen eine definitive Biopsie der fortgeschrittenen Läsion durchgeführt wird und bei denen keine histologischen Hinweise auf invasiven Krebs gefunden werden, erfüllen nicht die Kriterien für ein Ereignis)
- Radiologische Krankheitsprogression während der neoadjuvanten Phase, die eine Operation verhindert
- Lokale Progression oder Fernmetastasen oder Rezidiv (durch Bildgebung oder Biopsie beurteilt, falls angezeigt)
- Tod jeglicher Ursache

Eine sekundäre Malignität wird nicht als Ereignis gezählt.

Im Rahmen der neoadjuvanten Behandlung stellt eine Krankheitsprogression, die eine Operation verhindert eine patientenrelevante Komponente des Endpunkts Ereignisfreies Überleben in der neoadjuvanten Phase dar. Gleiches gilt insbesondere für das Auftreten von Fernmetastasen in der neoadjuvanten Therapiephase. Diese Patient:innen werden nicht mehr operiert und müssen sich regelhaft einer palliativen Therapie unterziehen. Analog ist ein Rezidiv während bzw. nach adjuvanter Behandlung patientenrelevant (10). Auf eine lokale Progression folgt häufig eine Radiochemotherapie, welche zu lebensqualitätseinschränkenden Nebenwirkungen führen kann (9, 11, 12). Nach einer Progression mit Fernmetastasen befindet sich der:die Patient:in im Stadium 4C und damit im palliativen Setting. Jedes der genannten Ereignisse löst unmittelbar eine Therapieentscheidung aus, durch die auf die Patient:innen weitere umfangreiche belastende therapeutische Interventionen zukommen (9, 13-17). Das Einzelereignis Tod geht ebenfalls in den Endpunkt mit ein und ist zweifelsfrei

patientenrelevant. Zusammengenommen bilden die beschriebenen Ereignisse ein Scheitern des kurativen Therapieansatzes ab.

Da jede Einzelkomponente für sich bedeutet, dass der Versuch der Heilung durch den kurativen Therapieansatz nicht erfolgreich war, ist der Endpunkt Ereignisfreies Überleben grundsätzlich patientenrelevant (10, 18, 19).

Sowohl aus medizinischer als auch aus statistischer Perspektive ist die Verlängerung des ereignisfreien Überlebens noch bedeutender für die klinische Relevanz als die Verminderung der ereignisfreien Überlebensrate unter der (neo-)adjuvanten Therapie mit Pembrolizumab für Patient:innen mit HNSCC. Daher wird das Ereignisfreie Überleben in der vorliegenden Nutzenbewertung als Time-To-Event (TTE)-Analyse ausgewertet.

So ist im Versorgungsalltag nicht nur die Frage relevant, ob ein solches Ereignis auftritt, sondern auch der Zeitpunkt, wann das Ereignis auftritt; dies ist auch für die Patient:innen von großer Bedeutung. Da die Patient:innen nur so lange gesund sind, bis sie ein Ereignis erleiden und sie ab dem Zeitpunkt der Diagnose häufig lebenslang belastende Therapien über sich ergehen lassen müssen, ist das Ziel einer perioperativen Behandlung, diese Ereignisse komplett oder so lange wie möglich zu vermeiden und das ereignisfreie Überleben zu verlängern.

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

- Die Fallzahlberechnung im Rahmen einer klinischen Studie basiert auf dem primären Endpunkt, welcher in den meisten onkologischen Studien eine TTE-Analyse darstellt.
- Auch bietet eine TTE-Analyse den Vorteil, dass in die Berechnung neben dem Ereignis „Auftreten eines Rezidivs“ auch die Zeit, bis dieses auftritt, mit eingeht und somit zusätzliche Informationen beinhaltet.
- In einer TTE-Analyse werden Patient:innen, welche noch kein Event hatten, zum Zeitpunkt des Datenschnitts zensiert. Diese Information geht bei der Betrachtung von Anteilswerten verloren. So würde bei der Betrachtung der Anteile der Informationsgehalt der Patient:innen, welche mehrere Monate beobachtet werden und kein Event haben, gleichgesetzt werden mit dem Informationsgehalt der Patient:innen, welche erst seit wenigen Monaten beobachtet werden und kein Event haben, da bei der Betrachtung von Anteilen die zusätzliche Information der Zensierungszeit fehlt.
- Statistische Auswertungen für onkologische Nutzenbewertungen basieren häufig auf Interimsanalysen. Diese setzen jedoch keine feste „Follow-Up“-Zeit für jede:n einzelne:n Patient:in voraus, sondern finden ereignisgetrieben statt.
- Eine TTE-Analyse bietet den Vorteil, dass sie eventuell vorliegende, unterschiedliche Beobachtungsdauern zwischen den Behandlungsarmen adäquat berücksichtigt.

Dadurch werden alle verfügbaren Informationen bis zur Zeit des Ereignisses genutzt und Verzerrungen, die durch unterschiedliche Nachbeobachtungszeiten entstehen könnten, vermieden.

Zeit bis zur ersten Folgetherapie (oder Tod)

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

Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand

Das IQWiG beschreibt die Krankheitssymptomatik als „[...] ein direkt patientenrelevantes Maß für die Progression der Erkrankung [...]“, da sich „[...] Tumorwachstum bzw. die Progression einer onkologischen Erkrankung [...] auch in einer Symptomatik oder in einer Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Patienten niederschlagen [...]“ können (20).

Die Erfassung der Krankheitssymptomatik und des Gesundheitszustands erfolgt über die validierten Fragebögen EORTC QLQ-C30 (21), EORTC QLQ-H&N35 (22, 23) und die EQ-5D VAS (24).

EORTC QLQ-C30

Der EORTC QLQ-C30 ist ein in der Onkologie sehr häufig eingesetzter patientenrelevanter Fragebogen, dessen Validität und Reliabilität für verschiedene onkologische Indikationen bestätigt wurden (21, 25-27). Der Fragebogen umfasst 30 Fragen, von denen jeweils bis zu 5 verschiedene Fragen zu 5 Funktionsskalen (Körperliche Funktion, Rollenfunktion, Emotionale Funktion, Kognitive Funktion und Soziale Funktion), zu 9 Symptomskalen/Einzelsymptomen (Erschöpfung, Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen, Atemnot [Dyspnoe], Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Verstopfung, Diarrhö und finanzielle Schwierigkeiten) und zur Skala Globaler Gesundheitsstatus zusammengefasst werden. Die Skala Finanzielle Schwierigkeiten wird als nicht patientenrelevant erachtet und nicht herangezogen da deren Ergebnis von lokalen Gegebenheiten der Patientenversorgung und des jeweiligen Lebensstandards abhängt und dadurch die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext nicht gewährleistet ist (7). Auf die Darstellung im vorliegenden Dossier wird daher verzichtet.

Für die Symptomskalen und Einzelsymptome kann aus niedrigeren (abnehmenden) Werten eine weniger ausgeprägte Symptomatik abgeleitet werden, für die Funktionsskalen und den

globalen Gesundheitsstatus bedeuten höhere (zunehmende) Werte eine bessere Funktionalität bzw. höhere Lebensqualität. Verändert sich bei Patient:innen der Wert einer Skala um mindestens 10 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert, so wird dieser Unterschied als klinisch relevant angesehen (28).

Symptomskalen des EORTC QLQ-C30

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

EORTC QLQ-C30: Symptomskala Erschöpfung

Die Erschöpfung ist ein überwältigendes, anhaltendes Gefühl der Müdigkeit und Abgeschlagenheit, welches zu einer verminderten Fähigkeit führt, körperliche und geistige Arbeit auf dem gewohnten Niveau zu leisten (29). Die Erschöpfung ist durch verminderte Körperkraft oder Belastbarkeit sowie vom Gefühl der Zermürbtheit, gesteigerter Irritation oder totalem Kräfteverschleiß gekennzeichnet (29, 30). Bei Tumorpatient:innen kann es zu einer besonders ausgeprägten Form der Erschöpfung kommen, die sich auch durch ausreichend Schlaf oder Schonung nicht bessert (31). Die Betroffenen fühlen sich nicht nur körperlich eingeschränkt, sondern beschreiben ihre Erschöpfung auch als psychisches Problem. Neben Symptomen wie Konzentrationsproblemen und Vergesslichkeit führt die Antriebslosigkeit dazu, dass selbst die einfachsten Anforderungen wie unüberwindbare Hindernisse erscheinen. In so einer Situation fällt es besonders schwer, Therapien oder Rehabilitationsmaßnahmen durchzustehen (31). Die Erschöpfung ist damit ein sehr belastendes Symptom bei Patient:innen mit Krebserkrankungen, welches die Lebensqualität und auch die Therapieadhärenz schwer beeinträchtigt (30, 32-34).

EORTC QLQ-C30: Symptomskala Übelkeit und Erbrechen

Übelkeit und Erbrechen gehören zu den Nebenwirkungen einer medikamentösen Tumorthherapie, die Patient:innen mit am stärksten belasten. Dabei sind Intensität und Dauer der Symptomatik nicht nur von der Art oder Dosierung der eingesetzten Substanz abhängig, sondern auch von patientenindividuellen Risikofaktoren (35). Die Krebserkrankung selbst kann ebenfalls zu Unwohlsein führen (36). Bei der Übelkeit handelt es sich im Gegensatz zum Erbrechen eher um ein subjektives Gefühl. Es wird durch eine unangenehme und in Wellen auftretende Empfindung im Rachen, der Magengegend oder im Abdomen beschrieben, welches zu Brechreiz oder Erbrechen führen kann (37). Während die Kontrolle der Übelkeit eine große Herausforderung darstellt, sind sogenannte Antiemetika auch im Rahmen einer Prophylaxe gegen Erbrechen mittlerweile fester Bestandteil einer Krebstherapie (36).

EORTC QLQ-C30: Symptomskala Schmerzen

Schmerz wird als Ansteigen der sensorischen Empfindung von Teilen des Körpers beschrieben, die mit der subjektiven Erfahrung von Wahrnehmung eines Reizes bis hin zu schwerem Leiden verbunden wird (38). Im Zuge des invasiven Ausbreitens von Tumorzellen im Körper werden verschiedene Stufen von Schmerzintensität von den Betroffenen wahrgenommen. Dabei kann ein gleichzeitiges Empfinden von akutem und chronischem Schmerz auftreten. Für gewöhnlich wird der Tumorschmerz als dumpfe, wunde, brennende, stechende, wehenartige, ziehende,

schneidende oder krampfartige Empfindung beschrieben, die schrecklich und unerträglich für die Betroffenen sein kann (38). Obwohl Schmerzen behandelt werden können, fürchtet sich die Mehrheit der Krebspatient:innen davor. Besonders starke und chronische Schmerzen können die Lebensqualität sehr beeinträchtigen und sogar das Auftreten einer psychischen Störung begünstigen (39, 40).

EORTC QLQ-C30: Symptomskala Atemnot (Dyspnoe)

Beim Auftreten von Atemnot führt die Atmung nicht zu einer ausreichenden Belüftung der Lungen. Sie ist durch mühsames Bewegen von Luft in die Lunge und aus der Lunge gekennzeichnet und führt zu Beschwerden, gesteigerter Anstrengung und Kurzatmigkeit. In der Folge kann es unter anderem zu einem Sauerstoffmangel im Kreislauf, Nasenflügelatmung, Beklemmung, Fremitus und Unwohlsein kommen (41). Die Atemnot gehört zu den Symptomen, die von Krebspatient:innen als schlimm wahrgenommen werden und zu einer starken Beeinträchtigung des Alltags und der Lebensqualität führt.

EORTC QLQ-C30: Symptomskala Schlaflosigkeit

Eine ungenügende Dauer des Schlafs oder eine verminderte Schlafqualität führt zu Beeinträchtigungen im Alltag. Im Allgemeinen werden Schlaflosigkeit oder Schlafstörungen mit Arbeitsausfällen, Unfällen sowie psychischen und kardiovaskulären Erkrankungen in Verbindung gebracht. Das Wachsein und die Schlaflosigkeit sind häufig mit psychologischen und physischen Faktoren wie emotionalem Stress, Schmerzen, Unwohlsein und Spannungen verbunden (42). Schätzungen zufolge leiden 30-60 % der Krebspatient:innen unter einem gestörten Schlaf-Wach-Rhythmus (43). Patient:innen können während der Krebsbehandlung, lange Zeit nach Abschluss der Behandlung und sogar schon vor der Krebsdiagnose und -behandlung unter Schlaf- oder Schlaf-Wach-Störungen leiden in der Zeit der Diagnose, der Behandlung und dem Verlauf der Erkrankung (44).

EORTC QLQ-C30: Symptomskalen Appetitverlust, Verstopfung, Diarrhö

Viele Krebspatient:innen leiden während einer Therapie unter gastrointestinalen Komplikationen wie z. B. Diarrhö (45). Obwohl die Beschwerden auch von selbst abklingen können, können sie mitunter über einen längeren Zeitraum persistieren. Begleitsymptome gastrointestinaler Beschwerden sind unter anderem Unwohlsein, Appetitlosigkeit, Völlegefühl, Bauchschmerzen, Blähungen und allgemeine Unruhe (46, 47). In der Folge werden die Patient:innen in ihren Aktivitäten eingeschränkt, wodurch das psychosoziale Umfeld beeinträchtigt werden kann. Bei einer Krebserkrankung wird die allgemeine Schwäche der Patient:innen durch die Belastungen gastrointestinaler Beschwerden noch verstärkt und die Lebensqualität eingeschränkt (47).

EORTC QLQ-H&N35

Der EORTC QLQ-H&N35 beschreibt krankheitsspezifische Symptome von Patient:innen mit Kopf- und Halstumoren und stellt einen Ergänzungsbogen des EORTC QLQ-C30 dar. Er ist auf die Belange und Bedürfnisse von onkologischen Patienten mit Kopf- und Halstumoren abgestimmt und fokussiert hier auf die relevanten körperlichen, emotionalen und sozialen

Probleme. Der EORTC QLQ-H&N35 wurde in zahlreichen Studien in mehreren Ländern getestet und hinsichtlich der Reliabilität und Validität geprüft (48-50).

Er umfasst 35 krankheitsspezifische Fragen, wobei jeweils auf die Beschwerdesymptomatik der vorangegangenen Woche eingegangen wird. Dabei berichten die Patient:innen über die nachfolgend beschriebenen Symptome und wie stark sie diese während der letzten Woche empfunden haben. Der EORTC QLQ-H&N35 beinhaltet sieben Skalen, die sich auf Schmerzen, Schluckprobleme, Gefühlsstörungen, Sprachprobleme, das öffentliche und soziale Umfeld sowie die Sexualität beziehen und sich aus mehreren Fragen zusammensetzen (vgl. Tabelle 4-5). Zusätzlich sind elf weitere Einzelfragen zu Zahnproblemen, Problemen beim Mundöffnen, Mundtrockenheit, klebriger Speichel, Husten, Krankheitsgefühl, Schmerzmitteleinnahme, Nahrungsergänzungsmittelleinnahme, Ernährungssondeneinsatz, Gewichtsabnahme sowie Gewichtszunahme in den Fragebogen aufgenommen (51).

Tabelle 4-5: Skalen des EORTC QLQ-H&N35

Skala	Items
Schmerzen	Schmerzen im Mund, Schmerzen im Kiefer, wund Stellen im Mund, Halsschmerzen
Schluckprobleme	Probleme Flüssigkeiten, weiche Kost, feste Kost zu schlucken, Probleme mit Verschlucken
Gefühlsstörungen	Geschmacks- und Geruchssinn
Sprachprobleme	Heiserkeit, Schwierigkeiten mit anderen Leuten zu sprechen oder am Telefon zu sprechen
Probleme in der Öffentlichkeit zu essen	Allgemeine Schwierigkeiten beim Essen, essen im Beisein der Familie oder anderer Personen, Genießen einer Mahlzeit
Probleme mit Sozialkontakten	Erscheinungsbild, Schwierigkeiten im Umgang mit Familie, Freunden und anderen Personen, Schwierigkeiten beim körperlichen Kontakt mit Familie oder Freunden
Verminderte Sexualität	Interesse und Erfüllung

Für die Symptomskalen kann aus niedrigeren (abnehmenden) Werten eine weniger ausgeprägte Symptomatik abgeleitet werden. Verändert sich bei einer:inem Patient:in der Wert einer Skala um mindestens 10 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert, so wird dieser Unterschied als klinisch relevant angesehen (28).

Symptomskalen des EORTC QLQ-H&N35

Im Folgenden werden die einzelnen Symptomskalen des EORTC QLQ-H&N35 und deren Patientenrelevanz näher erläutert.

EORTC QLQ-H&N35 Symptomskala Schmerzen

Die Skala „Schmerz“ beinhaltet die Aspekte „Schmerzen im Mund“, „Schmerzen im Kiefer“, „wunde Stellen im Mund“ sowie „Halsschmerzen“ des EORTC QLQ-H&N35-Fragebogens. Schmerzen durch Kopf- und Halstumoren werden oft unterschätzt und unterversorgt, obwohl

diese sowohl vor, während als auch nach einer onkologischen Behandlung ein wesentliches Problem darstellen. Die häufigste Ursache für Schmerzen bei Patient:innen mit Kopf- und Halstumoren ist eine orale Mukositis, die eine charakteristische Begleiterscheinung während einer Chemo- oder Strahlentherapie ist. Knapp 80 % der Patient:innen mit Kopf- und Halstumoren sind von einer Mukositis betroffen, wodurch sich die Lebensqualität des:der Patient:in verschlechtert. Das Sprechen, Essen, Trinken und Schlucken fällt den Patient:innen aufgrund der Schmerzen zunehmend schwerer, sodass mitunter die Compliance und die Intensität der Dosierung gesenkt wird, was folglich eine Herabsetzung der Behandlungseffizienz nach sich zieht (52).

EORTC QLQ-H&N35 Symptomskala Schluckprobleme (Dysphagie)

Die Skala „Schluckprobleme“ beinhaltet die Aspekte „Probleme, Flüssigkeiten zu schlucken“, „Probleme, weiche Kost zu schlucken“, „Probleme, feste Kost zu schlucken“ sowie „Verschlucken“. Grundsätzlich versteht man unter dem klinischen Bild einer Dysphagie eine vorübergehende oder permanente Störung der oralen Nahrungsaufnahme (53). Bei Patient:innen mit Kopf- und Halstumoren können Dysphagien durch eine tumorbedingte Verengung des Hals- und Rachenraums, durch chirurgische Entfernung von Muskel-, Knochen-, Knorpel- und Nervenstrukturen oder als Folge antineoplastischer Mittel, einschließlich Strahlen- und/oder Chemotherapie, hervorgerufen werden (54). Kopf- und Halstumore können weitreichende Auswirkungen auf die Schluckfunktion von Patient:innen haben (55). Zu den Symptomen einer Dysphagie zählen Schmerzen, Husten oder Erstickungsangst bei der Nahrungsaufnahme, vermehrte Schluckversuche und Kurzatmigkeit (53). Eine Dysphagie kann zudem die Genesung nach der Behandlung stark beeinträchtigen, da sie Aspirationspneumonie, Dehydrierung, Unterernährung, schlechte Wundheilung und verminderte Toleranz gegenüber medizinischen Behandlungen hervorrufen kann. Die Lebensqualität der Patient:innen wird zudem durch psychosoziale Auswirkungen verschlechtert. Diese beinhalten soziale Isolation durch die eingeschränkte Teilnahme oder Nichtteilnahme an gesellschaftlichen Mahlzeiten. Der Einsatz von Sondennahrung, Ernährungsumstellung, adaptive Ausstattung oder Rehabilitationsstrategien für eine sichere und adäquate Nahrungsaufnahme können die Aufmerksamkeit des Patientenumfelds auf sich ziehen und soziale Ängste auslösen. Die Abhängigkeit von medizinischen Dienstleistern und Familienangehörigen bei der Grundversorgung können für Patient:innen und deren Umfeld eine zusätzliche Belastung darstellen (54).

EORTC QLQ-H&N35 Symptomskala Gefühlsstörungen (Geschmacks- und Geruchssinn)

Die Skala „Gefühlsstörungen“ beinhaltet die Aspekte „Geschmacks- und Geruchssinn“. Störungen im Geschmacks- und Geruchssinn gehören zu den häufigsten und beschwerlichsten Symptomen bei Patient:innen mit Kopf- und Halstumoren. Diese Störungen können in Art und Schweregrad variieren und werden von den Patient:innen unterschiedlich erlebt. Typische Merkmale sind das völlige Fehlen der Geruchs- und Geschmackssinne, verringerte oder erhöhte Sensibilität, Verzerrungen des normalen Geruchs- und Geschmacksempfindens, das Vorhandensein von Phantomgeruch oder -geschmack oder anhaltende bittere oder metallische Empfindungen. Dies kann zur eingeschränkten Teilnahme am gesellschaftlichen Leben und an Freizeitaktivitäten führen und Frustrationen und Enttäuschungen über das Essen bis hin zu

depressiven Gefühlen auslösen. Gefühlsstörungen sind damit signifikante unabhängige Prädiktoren der Lebensqualität der Betroffenen (56).

EORTC QLQ-H&N35 Symptomskala Sprachprobleme

Die Skala „Sprachprobleme“ beinhaltet die Aspekte „Heiserkeit“, „Schwierigkeiten, mit anderen Leuten zu sprechen“ sowie „Schwierigkeiten, am Telefon zu sprechen“. Bei Patient:innen mit Kopf- und Halstumoren kann sich sowohl der Tumor selbst als auch seine Behandlung mit kombinierter Radiochemotherapie nachteilig auf die Stimm- und Sprachergebnisse auswirken. Bei Patient:innen mit Krebserkrankungen der Mundhöhle und des Oropharynx beeinträchtigen die Tumore vor allem die Artikulation und/oder die Sprache der Patient:innen, während bei Patient:innen mit Kehlkopfkrebs oft die Stimmqualität negativ beeinflusst wird. Die Behandlungseffekte der Radio(chemo-)therapie auf die Sprach- und Stimmqualität sind in erster Linie von der Strahlendosis auf die gefährdeten Organe in der Umgebung des primären Tumors und der Lymphknoten abhängig. Wenn auch der Kehlkopf bestrahlt wird, kann eine Verschlechterung der Sprachqualität durch eine Beeinträchtigung der Stimmlippenvibration, eines unvollständigen glottischen Verschlusses, unzureichender Schmierung/Trockenheit der Kehlkopfschleimhaut, Muskelatrophie, Fibrose, Hyperämie und/oder durch Erythem hervorgerufen werden. Patient:innen beschwerten sich dabei oft über erhöhte Stimmanstrengung sowie Rauchigkeit und Heiserkeit der Stimme. Verminderte Sprachverständlichkeit und beeinträchtigte Artikulation kann sich auf die tägliche Interaktion der Patient:innen auswirken und funktionelle und psychosoziale Probleme hervorrufen, die mit einer verminderten Lebensqualität verbunden sind (57).

EORTC QLQ-H&N35 Symptomskala Probleme in der Öffentlichkeit zu Essen

Die Skala „Probleme, in der Öffentlichkeit zu Essen“ beinhaltet die Aspekte „Allgemeine Schwierigkeiten beim Essen“, „Essen im Beisein der Familie oder anderer Personen“ sowie „Genießen einer Mahlzeit“. Wie im Abschnitt zur Dysphagie bereits ausgeführt, führen Kopf- und Halstumoren in der Folge sehr häufig zu Schwierigkeiten bei der Nahrungsaufnahme. Unannehmlichkeiten beim Essen, wie Nahrungsaustritt aus Mund oder Nase und ständiges Verschlucken, resultieren in sozialer Isolation (58), was wiederum die Lebensqualität der Patient:innen beeinflusst (59).

EORTC QLQ-H&N35 Symptomskala Probleme mit Sozialkontakten

Die Skala „Probleme mit Sozialkontakten“ beinhaltet die Aspekte „Erscheinungsbild“, „Schwierigkeiten im Umgang mit Familie“, „Schwierigkeiten im Umgang mit Freunden und anderen Personen“ sowie „Schwierigkeiten beim körperlichen Kontakt mit Familie oder Freunden“. Eine Beeinträchtigung oder gar der Verlust sozialer Kontakte hat ohne Zweifel negative Auswirkungen auf die Lebensqualität des Betroffenen. Insbesondere bei tumorbedingten nicht korrigierbaren Entstellungen im Gesicht oder auftretenden Sprachstörungen fällt es den Patient:innen schwer an sozialen Aktivitäten teilzunehmen (vgl. Abschnitt zu Sprachstörungen), was in zunehmender sozialer Isolation und einem depressiven Verlauf endet. Viele Patient:innen isolieren sich von der Außenwelt, da sie sich für ihr Aussehen schämen oder anderen nicht zur Last fallen möchten. Tatsächlich werden diese Patient:innen aber auch aufgrund von Angst oder Ekelgefühlen von den Mitmenschen

ausgeschlossen. Kommt es gar zu einem Gewebszerfall durch weiteres Fortschreiten des Tumors, ist dies mit einem starken Geruch verbunden. Sozialkontakte sind dann zunehmend schwieriger bis unmöglich (60).

EORTC QLQ-H&N35 Symptomskala Verminderte Sexualität

Die Skala „Verminderte Sexualität“ beinhaltet die Aspekte „Interesse“ und „Erfüllung“. Vor allem Patient:innen mit Kopf- und Halstumoren benötigen oftmals Operationen, Radiotherapien oder beides. Diese Behandlungen haben schädliche Auswirkungen auf die sexuelle Funktion der Krebspatient:innen (61). Obwohl noch ca. 85 % der Patient:innen mit Kopf- und Halstumoren ein moderates bis hohes Interesse an sexuellen Beziehungen haben, leidet die Mehrheit (58 %) unter Erregungsproblemen. Bei 58 % der Patient:innen finden gar keine sexuellen Aktivitäten mehr statt (61). Eine Beeinträchtigung der Sexualität wurde in einem großen Umfang mit einer Reduktion der Lebensqualität sowohl bei Gesunden als auch bei Krebspatient:innen assoziiert (62, 63). Auch in Studien mit Patient:innen mit Kopf- und Halstumoren wurden Probleme mit Intimität und sexuelle Dysfunktion mit einer schlechteren Lebensqualität und allgemeiner Gesundheit in Verbindung gebracht (64, 65). Beeinträchtigte oder fehlende Sexualität ist damit eine belastende Nebenwirkung für Patient:innen mit Kopf- und Halstumoren.

Im Folgenden werden die elf Einzelfragen des EORTC QLQ-H&N35 zu Zahnproblemen, Problemen beim Mundöffnen, Mundtrockenheit, klebriger Speichel, Husten, Krankheitsgefühl, Schmerzmitteleinnahme, Nahrungsergänzungsmitteleinnahme, Ernährungssondeneinsatz, Gewichtsabnahme sowie Gewichtszunahme näher erläutert:

EORTC QLQ-H&N35 Symptomskala Zahnprobleme

Die Therapien zur Behandlung der Krebserkrankung (u. a. Operationen, Radiotherapien, Chemotherapien, Immuntherapien) können unerwünschte Nebenwirkungen mit unterschiedlichem Schweregrad im Bereich der Mundhöhle verursachen. Typische Folgekomplikationen sind entzündliche Parodontopathien, unspezifische Weichteilinfektionen, die orale Candidiasis, die orale Mukositis, die infizierte Osteoradionekrose sowie die so genannte radiogene Karies. Die radiogene Karies führt in der Regel zu einer ausgedehnten Destruktion der Zähne, so dass diese entfernt werden müssen. Zahnextraktionen in bestrahlten Knochen (insbesondere im Unterkiefer) können zu Osteoradionekrose führen, welche die schwerste Strahlenfolge darstellt (66, 67). Während viele Nebenwirkungen der Krebsbehandlung nach ein bis drei Jahren wieder verschwinden, haben der Zustand der Zähne und die Zahnerhaltung einen anhaltenden Einfluss auf die subjektive Lebensqualität (68).

EORTC QLQ-H&N35 Symptomskala Probleme beim Mundöffnen (Trismus)

Ein Trismus ist definiert als eine progressive tonische Kontraktion der Kaumuskulatur, was zu Problemen beim Mundöffnen führt (69). Laut Definition liegt ein Trismus vor, wenn Patient:innen ihren Mund weniger als 35 mm öffnen können. Ungefähr 5-38 % der Patient:innen mit Kopf- und Halstumoren leiden an Trismus – Recherchen weisen jedoch auf eine deutlich höhere Inzidenz (38-42 %) hin. Ein Trismus kann zu Schwierigkeiten beim Beißen, Kauen, Sprechen und Lachen führen. Außerdem kann ein Trismus die Mundhygiene

verschlechtern, was zu Karies und Parodontitis führt. Ein Trismus beeinträchtigt daher die allgemeine Lebensqualität der Patient:innen mit Kopf- und Halstumoren stark und kann zu einer Depression nach der Behandlung führen (69, 70).

EORTC QLQ-H&N35 Symptomskala Mundtrockenheit, klebriger Speichel

Die häufigste durch die Bestrahlung der Kopf-Hals-Region verursachte Nebenwirkung ist die Mundtrockenheit, welche die Lebensqualität dieser Patient:innen dauerhaft beeinträchtigt. Ursache für die Mundtrockenheit ist die dosisabhängige Schädigung der im Bestrahlungsfeld liegenden Speicheldrüsen. Da die serösen Speicheldrüsen zuerst betroffen sind, tritt zunächst ein Zäherwerden des Speichels auf, welches im weiteren Verlauf der Strahlentherapie in der Regel in einer unterschiedlich ausgeprägten Mundtrockenheit resultiert. Bei hohen Strahlendosen ist eine Wiederherstellung der Drüsenfunktion nicht mehr möglich. Die fehlende Befeuchtung durch den Speichel verursacht Probleme beim Sprechen und Essen. Darüber hinaus hat eine Mundtrockenheit gravierende Folgen für die Zahngesundheit. Aufgrund der Verminderung der Speichelproduktion und der Veränderung der Speichelzusammensetzung, haben Patient:innen eine ausgeprägte Kariesneigung, die ohne adäquate Behandlung innerhalb weniger Jahre zu einem vollständigen Zahnverlust führen kann (siehe auch Abschnitt zu Zahnproblemen) (66, 71).

EORTC QLQ-H&N35 Symptomskala Husten

Patient:innen mit Schluckbeschwerden haben ein erhöhtes Risiko für Aspiration (72). Darunter versteht man das Eindringen von Essen oder Trinken in die Atemwege. In der Folge kommt es bei den betroffenen Patient:innen oftmals zu einem starken Husten mit Abhusten während oder nach dem Schlucken. Dies geht während der Nahrungs- und Flüssigkeitsaufnahme mit einem Erstickungsgefühl einher. Langfristig führt das kontinuierliche Husten bei den Patient:innen zu Halsschmerzen und Schmerzen im Brustraum (73, 74).

EORTC QLQ-H&N35 Symptomskala Krankheitsgefühl

Physische Beeinträchtigungen wie Schmerzen, Übelkeit oder extreme Müdigkeit führen häufig dazu, dass Krebspatient:innen auch emotionalem und psychosozialen Stress ausgesetzt sind. Krankheiten und Schmerzen können einen negativen Effekt auf das Gehirn und damit auf das Wohlbefinden und allgemeine Krankheitsgefühl der Patient:innen haben (75). Die Sorge vor der Zukunft, dem Leid und dem Tod ruft häufig eine tiefe Angst mit einer klinischen Depression hervor (76, 77). Durch das anhaltende physische und seelische Krankheitsgefühl wird die Lebensqualität der Patient:innen stark beeinträchtigt.

EORTC QLQ-H&N35 Symptomskala Schmerzmitteleinnahme

Schmerzen haben einen starken Einfluss auf die Lebensqualität der Patient:innen und fast jede:r Patient:in wünscht sich eine weitgehende oder völlige Schmerzfreiheit (60). Etwa zwei Drittel aller onkologischen Patient:innen im ambulanten Bereich leiden an Schmerzen, die nur teilweise durch eine angemessene Schmerzmedikation behandelt werden können (78). Häufig werden von Patient:innen Ängste in Bezug auf eine Schmerzmittel- oder Morphinabhängigkeit geäußert. Außerdem haben viele Patient:innen davor Angst, dass sie sich zu schnell an diese starken Schmerzmittel gewöhnen könnten und für sie zu einem späteren Zeitpunkt (bei noch

stärkeren Schmerzen) keine wirksamen Schmerzmittel mehr zur Verfügung stünden. Aus diesem Grund ertragen manche Patient:innen unnötig Schmerzen (60).

*EORTC QLQ-H&N35 Symptomskalen Nahrungsergänzungsmittelaufnahme,
Ernährungsstörung, Gewichtsveränderung*

Patient:innen mit Kopf- und Halstumoren weisen oft eine Ernährungsstörung auf. Die Ursachen hierfür sind multifaktoriell. Von Bedeutung ist hierbei, dass die Patient:innen oft in einem schlechten Ausgangsernährungszustand zur Zeit der Diagnose und vor dem Start der Therapie sind. Dies kann einerseits an der Grunderkrankung und der diesbezüglich erfolgten Therapie liegen, andererseits aber auch an dem speziellen Problemklientel, aus dem diese Patient:innen häufig stammen (60). Darüber hinaus verursacht oder verschlimmert eine Radiochemotherapie die Symptome, wie die Veränderung des Geschmackssinnes, Mukositis, Mundtrockenheit, Erschöpfung, Übelkeit und Erbrechen, was zu einer Verschlechterung der Unterernährung führt (79). Bei den meisten Patient:innen mit Kopf- und Halstumoren kann daher auf eine individuelle Ernährungstherapie nicht verzichtet werden. Den Patient:innen sollte ihrem Ernährungszustand entsprechend eine hochkalorische Diät oder eine supplementäre Kost zugeführt werden, damit die Patient:innen eine ausreichende und ausgewogene Zufuhr von Proteinen und Kohlenhydraten erhalten. Bei vielen Patient:innen mit Kopf- und Halstumoren wird sich, gerade im Falle eines Rezidivs, wegen des vorbestehenden Passagehindernisses, eine adäquate Ernährung auf Dauer nur als hochkalorische Zusatzernährung über eine Sonde zuführen lassen (60). Insgesamt führt eine Unter- bzw. Mangelernährung zu einer schlechteren Lebensqualität bei Krebspatient:innen – insbesondere bei Patient:innen mit Kopf- und Halstumoren, welche schwer zu behandeln sind. Ein besserer Ernährungszustand ist dementsprechend auch mit einer Verbesserung der Lebensqualität assoziiert (80). In einer Studie von Petruson et al. (2005) wurde gezeigt, dass Patient:innen mit einem Gewichtsverlust von 10 % über einen Zeitraum von sechs Monaten auch eine schwerwiegende Beeinträchtigung der Lebensqualität aufwiesen (81).

EQ-5D VAS

Der EQ-5D ist ein validierter krankheitsübergreifender Fragebogen zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, der häufig im Bereich onkologischer Indikationen eingesetzt wird (82, 83). Er besteht aus zwei Teilen, dem deskriptiven System und der Visuellen VAS, wobei für die vorliegende Nutzenbewertung lediglich die VAS berücksichtigt wird. Anhand der VAS schätzen die Patient:innen ihren Gesundheitszustand auf einer Skala von 0 (schlechtmöglicher aktueller Gesundheitszustand) bis 100 (bestmöglicher aktueller Gesundheitszustand) ein. Verändert sich bei Patient:innen der Wert der VAS um mindestens 7 bis 10 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert, so wird dieser Unterschied in der Onkologie als klinisch relevant angesehen (84). Entsprechend der methodischen Vorgaben der Modulvorlage werden im vorliegenden Dossier jedoch post hoc spezifizierte Analysen mit einem Responsekriterium von 15 % der Skalenspannweite (entsprechend 15 Punkte) dargestellt (85). Entsprechend der Definition der Entwickler:innen des Erhebungsbogens stellt die EQ-5D VAS „an individual's rating of their overall current health-related quality of life“ dar (82). In der Nutzenbewertung gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V wird die EQ-5D VAS allerdings nicht der Endpunktkategorie Gesundheitsbezogene Lebensqualität, sondern der

Endpunktkategorie Morbidität zugeordnet. Daher werden die Ergebnisse des EQ-5D VAS im vorliegenden Dossier unter der Endpunktkategorie Morbidität dargestellt.

Ergänzende Morbiditätsendpunkte

Die präspezifizierten Endpunkte Fernmetastasenfreies Überleben, Major Pathological Response gemäß BIPR sowie Pathologische Komplettremission werden ergänzend gezeigt. Die Ergebnisse für die ergänzenden Morbiditätsendpunkte werden nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen und sind in Anhang 4-G dargestellt. Es erfolgt keine Darstellung von Subgruppenanalysen.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Das IQWiG beschreibt die Krankheitssymptomatik und die gesundheitsbezogene Lebensqualität als „[...] ein direkt patientenrelevantes Maß für die Progression der Erkrankung [...]“, da sich „[...] Tumorwachstum bzw. die Progression einer onkologischen Erkrankung [...] auch in einer Symptomatik oder in einer Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Patienten niederschlagen [...]“ können (20).

Die Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität erfolgt über den validierten Fragebogen EORTC QLQ-C30 (21).

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

Globaler Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30

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

Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30

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

EORTC QLQ-C30: Funktionsskala Körperliche Funktion

Körperliche Funktionsstörungen betreffen die Mobilität und Bewegung, kognitive Funktionseinschränkungen oder auch sensorische Beeinträchtigungen im alltäglichen Leben wie bspw. beim Essen, Anziehen und Waschen. Im Besonderen zählen dazu körperliche Schwäche, Fatigue, fehlende körperliche Leistungsfähigkeit, Schmerzen, Schlafprobleme, Übelkeit oder Erbrechen. Krebspatient:innen sind im Verlauf ihrer Therapie durch die Nebenwirkungen der Behandlung oder deren Folgen stark eingeschränkt. Es konnte ein direkter Zusammenhang zwischen der Anzahl belastender Symptome und der Lebensqualität gezeigt werden (86).

EORTC QLQ-C30: Funktionsskala Rollenfunktion

Eine Krebserkrankung kann außer körperlichen auch psychische und soziale Probleme verursachen. Zu den psychischen Funktionsstörungen trägt besonders die Einschränkung der emotionalen Funktionsfähigkeit und der emotionalen Rollenfunktion bei (87). Krebspatient:innen werden aus ihren alltäglichen Aufgaben und Lebensplänen herausgerissen und sind mit der Angst konfrontiert, ihren bisherigen Rollen nicht mehr gerecht zu werden. Viele Krebspatient:innen leiden unter einem Verlust sozialer Rollenfunktionen in der Partnerschaft, der Familie, im Berufsleben oder auch im individuellen Netzwerk (40).

EORTC QLQ-C30: Funktionsskala Emotionale Funktion

Zu psychischen Problemen zählen alle Einschränkungen des allgemeinen psychischen Befindens: Angst vor einem Progress, existenzielle und soziale Ängste, Depressivität, Niedergeschlagenheit, Demoralisierung, Antriebsstörungen oder ein sozialer Rückzug (88). Darüber hinaus können die Patient:innen an Problemen der Selbstwahrnehmung, Körperbildstörungen, Scham, Wut oder Aggression leiden. Eine allgemeine hohe psychische Belastung tritt bei sehr vielen Patient:innen auf. In einer multizentrischen Studie von Mehnert (89), die Krebspatient:innen in allen Stadien einschloss, betrug die 4-Wochen-Prävalenz für eine psychische Erkrankung 31,8 %. Psychische Belastungen, körperliche Funktionsstörungen und Schmerzen stehen dabei in enger Wechselwirkung. So können körperliche Funktionsstörungen oder Schmerzen die psychische Belastung erhöhen und auch psychische Belastungen können die wahrgenommenen körperlichen Einschränkungen verstärken (40).

EORTC QLQ-C30: Funktionsskala Kognitive Funktion

Viele Krebspatient:innen oder Remissionspatient:innen leiden unter kognitiven Veränderungen und Beeinträchtigungen (90). Dabei sind die am häufigsten identifizierten kognitiven Bereiche, die von Krebs betroffen beeinflusst werden das Gedächtnis, die Aufmerksamkeit (Konzentration und Erinnerungsvermögen) und die exekutive Funktion (40, 91). Diese Dysfunktion steht im Zusammenhang mit einer verminderten Produktivität, sowie eingeschränkten sozialen Aktivitäten (92). Patient:innen berichten außerdem von Schwierigkeiten beim Autofahren oder beim Lesen, was deren Lebensqualität schwer beeinträchtigt (93).

EORTC QLQ-C30: Funktionsskala Soziale Funktion

Auch soziale Probleme können zu erheblichen Einschränkungen der Lebensqualität führen. Dazu zählen Einsamkeit, soziale Isolation, Kommunikationseinschränkungen, Einschränkungen der Kontaktfähigkeit oder der Entscheidungsfähigkeit und Konflikte in sozialen Interaktionen, zum Beispiel mit der Familie oder Angehörigen (40). In der Folge werden die Patient:innen in ihren Aktivitäten eingeschränkt, wodurch das psychosoziale Umfeld beeinträchtigt werden kann.

Nebenwirkungen

Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten

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

Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT)

Für Unerwünschte Ereignisse gesamt (Systemorganklasse [SOC] und Preferred Terms [PT]), Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse (SOC und PT), Schwere Unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) und Therapieabbruch wegen Unerwünschter Ereignisse (SOC und PT) werden einzelne SOC – kodiert nach dem Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Version 27.0 – betrachtet. Die Darstellung von ausgewählten SOC und PT erfolgt ergänzend nach den in Tabelle 4-6 genannten Kriterien.

Die Darstellung der Unerwünschten Ereignisse richtet sich nach den Vorgaben der neuen Modulvorlagen (in Kraft seit 18. November 2025) (6).

4.2.5.2.3 Verwendete statistische Methoden

Auswertungspopulationen

Intention-To-Treat (ITT)

Die ITT-Population ist definiert als die Gesamtheit aller randomisierten Patient:innen mit einer PD-L1-Expression CPS ≥ 1 . Auswertungen auf Basis der ITT-Population erfolgen nach dem ITT-Prinzip. Dies bedeutet, dass Patient:innen der Behandlungsgruppe zugeordnet werden, in welche sie zu Beginn der Studie randomisiert wurden.

Die ITT-Population wird für die Analysen sämtlicher Wirksamkeitsendpunkte mit Ausnahme der patientenberichteten Endpunkte herangezogen.

All-Participants-as-Treated (APaT)

Die APaT-Population ist definiert als die Gesamtheit aller randomisierten Patient:innen mit einer PD-L1-Expression CPS ≥ 1 , die mindestens eine Dosis der Studienmedikation verabreicht bekommen haben oder mindestens eine Operation erhalten haben. Patient:innen werden bei den Auswertungen der Behandlung zugeordnet, welche sie anfänglich tatsächlich bekommen haben.

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

PRO Full-Analysis-Set (FAS)

Die Patientenberichtete Endpunkte (Patient Reported Outcomes, PRO) FAS-Population ist definiert als die Gesamtheit aller randomisierten Patient:innen mit einer PD-L1-Expression CPS ≥ 1 , die mindestens eine Dosis der Studienmedikation verabreicht bekommen oder

mindestens eine studienbezogene Operation erhalten haben und für welche mindestens eine Erhebung patientenberichteter Endpunkte vorliegt. Auswertungen auf Basis der PRO FAS-Population erfolgen nach dem ITT-Prinzip. Dies bedeutet, dass Patient:innen der Behandlungsgruppe zugeordnet werden, in welche sie zu Beginn der Studie randomisiert wurden.

Die PRO FAS-Population wird für die Analysen sämtlicher patientenberichteter Endpunkte herangezogen (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-H&N35, EQ-5D VAS).

Database Cutoff Dates

Die Grundlage der vorliegenden Nutzenbewertung bildet das zulassungsbegründende Database Cutoff Date vom 25. Juli 2024. Eine detaillierte Übersicht der geplanten bzw. durchgeführten Database Cutoff Dates aus der Studie KEYNOTE 689 bieten Abschnitt 4.3.1.2.1 und Tabelle 4-18.

Auswertungsmethoden

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

Dichotome Endpunkte

Dichotome Endpunkte werden mithilfe der Stratum-adjustierten Mantel-Haenszel-Methode ausgewertet. Zum Vergleich zwischen den Behandlungsrmen wird das Relative Risiko mit zugehörigen 95 %-KI und p-Wert (Wald-Test) dargestellt. Bei Ereignisraten $\leq 1\%$ oder $\geq 99\%$ in mindestens einem Arm wird das Peto-Odds Ratio anstatt des Relativen Risikos angegeben. Zusätzlich dazu wird die adjustierte Differenz mit zugehörigem 95 %-KI gezeigt, die mit Hilfe der Miettinen und Nurminen Methode ausgewertet wird (94). Alle Analysen werden stratifiziert nach Lokalisation des Primärtumors (Oropharynx/Mundhöhle vs. Larynx vs. Hypopharynx), Tumorstadium (III vs. IVA) und PD-L1-Status (TPS $< 50\%$ vs. TPS $\geq 50\%$). Basierend auf einer verblindeten Überprüfung der Patienten- und Ereigniszahlen pro Stratum vor der ersten Interimsanalyse zur Wirksamkeit gilt: Falls es in einem oder mehreren Strata weniger als 5 Ereignisse für Ereignisfreies Überleben und Gesamtüberleben in der CPS ≥ 10 Population gibt, werden die Stratifizierungsfaktoren für die Analyse zusammengefasst, um eine ausreichende Anzahl von Ereignissen in jedem Stratum sicherzustellen. Falls es dennoch in einem oder mehreren Strata weniger als 5 Ereignisse gibt, werden kleine Strata für die Analyse zusammengefasst. Die Reihenfolge, in der die Stratifizierungsfaktoren für die Zusammenfassung kleiner Strata herangezogen werden, ist: PD-L1 TPS-Status, primäre Tumorlokalisierung und Tumorstadium. Das Zusammenfassen kleiner Strata ist im Statistical Analysis Plan (SAP) präspezifiziert.

Time-To-Event (TTE) Endpunkte

Alle im Dossier dargestellten Hauptanalysen zu den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen (ausgenommen Therapieabbruch wegen Unerwünschter Ereignisse [SOC und PT]) werden mit Hilfe von TTE-Analysen ausgewertet. Die Bestimmung des HR inklusive zugehörigem 95 %-KI und p-Wert (Wald-Statistik; Score Test im Fall von null Patient:innen mit Ereignis in einem der Studienarme) basiert auf der Anwendung eines Cox-Proportional-Hazards-Modells, stratifiziert nach Lokalisation des Primärtumors (Oropharynx/Mundhöhle vs. Larynx vs. Hypopharynx), Tumorstadium (III vs. IVA) und PD-L1 TPS-Status ($\text{TPS} < 50\%$ vs. $\text{TPS} \geq 50\%$), sowie Behandlung als Kovariable. Kleine Strata werden, wie im SAP präspezifiziert, zusammengefasst. Für die Endpunktkategorie Nebenwirkungen wird ein unstratifiziertes Modell verwendet. Für die Korrektur von Bindungen wurde die Efron-Methode im Rahmen der Cox-Proportional-Hazards-Modelle angewandt. Zusätzlich wurde bei Vorliegen von null Ereignissen in einer Behandlungsgruppe oder bei Separation, die penalisierte Likelihood nach Firth zusammen mit der Breslow-Methode für den Umgang mit Bindungen angewendet.

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

Auswertungsmethode der Endpunktkategorie Nebenwirkungen

Für die Gesamtraten der Endpunkte Unerwünschte Ereignisse und Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT), welche die unter Tabelle 4-6 genannten Inzidenzkriterien erfüllen, werden adäquate Effektschätzer mit zugehörigen 95 %-KI- und p-Werten geeigneter (zweiseitiger) statistischer Tests zu einem Signifikanzniveau von 5 % dargestellt. Der Endpunkt Therapieabbruch wegen Unerwünschter Ereignisse wird auf Ebene von SOC bzw. PT deskriptiv berichtet.

Tabelle 4-6: Systematik zur Darstellung des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT)

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

Für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT) wird unterstützend zu dem nominalen p-Wert ein adjustierter p-Wert dargestellt. Dieser p-Wert wird auf SOC-Ebene anhand der False Discovery Rate (FDR)-Methodik (95) bzw. auf Ebene der PT anhand der Double FDR (dFDR)-Methodik (96) berechnet. Durch Berücksichtigung des adjustierten p-Werts können falsch-positive (signifikante) Ergebnisse des nominalen p-Wertes aufgedeckt und somit der Einfluss des multiplen hierarchischen Testens auf die Ergebnisinterpretation der unerwünschten Ereignisse nach SOC bzw. PT kontrolliert werden.

Longitudinale Endpunkte

Die patientenberichteten Endpunkte (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-H&N35 und EQ-5D VAS) werden mittels constrained Longitudinal Data Analysis (cLDA) ausgewertet (97). Mit dem cLDA-Modell, wird der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen hinsichtlich der Veränderung gegenüber dem Ausgangswert geschätzt. In die Analyse werden die Daten aller Visiten der Patient:innen bis Woche 51 nach Abschluss der Radiotherapie ± Cisplatin (im Folgenden auch als CRT/RT bezeichnet) einbezogen. Der Zeitpunkt Woche 51 bildet die Behandlungsdauer der reinen systemischen Therapie im Interventionsarm ab. Ergänzend werden Auswertungen bis Woche 25 nach Abschluss der Radiotherapie ± Cisplatin im Anhang 4-G dargestellt. Spätere Zeitpunkte wurden nicht betrachtet. Eine detaillierte Zuordnung der Messzeitpunkte zu den einzelnen Visiten ist ebenfalls im Anhang 4-G zu finden.

Gemäß Studienprotoll und statistischem Analyseplan waren Auswertungen zur neoadjuvanten Woche 4, neoadjuvanten Woche 6, post-adjuvanten CRT/RT Woche 25 und der post-adjuvanten CRT/RT Woche 51 präspezifiziert. Auf eine Darstellung der Auswertungen zur neoadjuvanten Woche 4 und neoadjuvanten Woche 6 wird verzichtet, da in der neoadjuvanten Phase keine vergleichenden Daten vorliegen.

Das cLDA-Modell mit dem jeweiligen Score des patientenberichteten Endpunktes als Zielgröße beinhaltet die Stratifizierungsfaktoren Lokalisation des Primärtumors (Oropharynx/Mundhöhle vs. Larynx vs. Hypopharynx), Tumorstadium (III vs. IVA) und PD-L1 TPS Status (TPS < 50 % vs. TPS ≥ 50 %), sowie Behandlung, Visite und die Interaktion zwischen Behandlung und Visite als Kovariablen. Die Kovariablen gehen als feste Effekte in das Modell ein. Die Zeit wird als kategoriale Variable mit den beobachteten Werten zu Baseline und allen nachfolgenden Messzeitpunkten bis einschließlich post-adjuvanten CRT/RT Woche 51 modelliert. Für die Kovarianzstruktur wird eine unstrukturierte Matrix („unstructured“) gewählt. Fehlende Werte werden implizit durch das Modell unter der Annahme „missing at random“ behandelt. Der geschätzte Behandlungseffekt wird als mittlere Veränderung gegenüber dem Wert zu Baseline, auf Basis von „least-squares-mean“-Schätzern dargestellt. Die Unterschiede zwischen den Studienarmen werden als Mittelwertdifferenz mit zugehörigem 95 %-KI angegeben. Bei signifikanten Effekten zwischen den Studienarmen (KI schließt die 0 nicht ein) wird darüber hinaus die standardisierte Mittelwertdifferenz (SMD) in Form von Hedges' g inklusive zugehörigem 95 %-KI gezeigt. Durch den Abgleich des KI mit einer Irrelevanzschwelle von 0,2 bzw. -0,2 je nach Effektrichtung wird gewährleistet, dass eine signifikante Mittelwertdifferenz mit hinreichender Sicherheit auch klinisch relevant ist (4).

Hedges' g berechnet sich nach der folgenden Formel:

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

wobei n_1 und n_2 die Anzahl der in die Analyse einbezogenen Patient:innen im Interventions- bzw. Kontrollarm sind. Die Mittelwertdifferenz (Änderung zu Baseline) ergibt sich aus der cLDA-Analyse.

Für alle patientenberichteten Endpunkte erfolgt eine grafische Darstellung der empirischen Mittelwerte (inkl. Standardfehler) über den Studienverlauf.

4.2.5.3 Meta-Analysen

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

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

Hartung-Methode mit der Paule-Mandel-Methode zur Heterogenitätsschätzung⁸ erfolgen. Im Fall von sehr wenigen Studien ist die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar. Liegen daher weniger als 5 Studien vor, ist auch die Anwendung eines Modells mit festem Effekt oder eine qualitative Zusammenfassung in Betracht zu ziehen. Kontextabhängig können auch alternative Verfahren wie z. B. Bayes'sche Verfahren oder Methoden aus dem Bereich der generalisierten linearen Modelle in Erwägung gezogen werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet⁹ werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand geeigneter statistische Maße auf Vorliegen von Heterogenität^{10, 8} erfolgen. Die Heterogenitätsmaße sind unabhängig von dem Ergebnis der Untersuchung auf Heterogenität immer anzugeben. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam (z. B. p-Wert für Heterogenitätsstatistik $\geq 0,05$), soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

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

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

⁸ Veroniki AA, Jackson D, Viechtbauer W, Bender R, Knapp G, Kuss O et al. Recommendations for quantifying the uncertainty in the summary intervention effect and estimating the between-study heterogeneity variance in random-effects meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015: 25-27.

⁹ 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.

¹⁰ Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327(7414):557-560.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

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

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

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

Um die Robustheit der Ergebnisse hinsichtlich methodischer Entscheidungen zu untersuchen, werden folgende Sensitivitätsanalysen für den Endpunkt Ereignisfreies Überleben gemäß BICR sowie Ereignisfreies Überleben gemäß Prüfarzt dargestellt:

Tabelle 4-7: Sensitivitätsanalysen für Ereignisfreies Überleben gemäß BICR und Ereignisfreies Überleben gemäß Prüfarzt

Situation	Hauptanalyse	Sensitivitätsanalyse (Zensierung)
Krankheitsprogression, Rezidiv oder Tod dokumentiert nach ≤ 1 fehlenden Krankheitsbewertung und vor neuer gegen den Tumor gerichteten Behandlung, falls zutreffend	Ereignis zum Zeitpunkt der dokumentierten Krankheitsprogression, des Rezidivs oder des Todes	Ereignis zum Zeitpunkt der dokumentierten Krankheitsprogression, des Rezidivs oder des Todes
Krankheitsprogression, Rezidiv oder Tod dokumentiert unmittelbar nach ≥ 2 aufeinanderfolgenden fehlenden Krankheitsbewertungen oder nach neuer gegen den Tumor gerichteten Behandlung, falls zutreffend	Ereignis zum Zeitpunkt der dokumentierten Krankheitsprogression, des Rezidivs oder des Todes	Zensiert bei der letzten Krankheitsbewertung vor dem früheren Datum von ≥ 2 aufeinanderfolgenden fehlenden Besuchen und neuer Krebsbehandlung, falls zutreffend
Keine Krankheitsprogression, kein Rezidiv und kein Tod; keine neue gegen den Tumor gerichtete Behandlung initiiert	Zensierung bei der letzten Krankheitsbewertung	Zensierung bei der letzten Krankheitsbewertung
Keine Krankheitsprogression, kein Rezidiv und kein Tod; neue gegen den Tumor gerichtete Behandlung initiiert	Zensierung bei der letzten Krankheitsbewertung	Zensierung bei der letzten Krankheitsbewertung vor neuer gegen den Tumor gerichteter Behandlung

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

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

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

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

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

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

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

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

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

Für die jeweils in Abschnitt 4.3.1.3.1 präsentierten patientenrelevanten Endpunkte aus den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen (siehe Tabelle 4-4) werden entsprechend der VerfO des G-BA Subgruppen zu Alter, Geschlecht, Krankheitsschwere (Tumorstadium) und Region dargestellt, sowie Subgruppen zu den im Studienprotokoll festgelegten Stratifizierungsfaktoren. Die Auswahl der Subgruppen richtet sich damit nach den Vorgaben der neuen Modulvorlagen (in Kraft seit 18. November 2025) (6).

SOC und PT werden für die Subgruppenanalyse in Betracht gezogen, falls diese die in Tabelle 4-6 angegebenen Inzidenzgrenzen überschreiten und ein statistisch signifikanter Gruppenunterschied bei Betrachtung der Zielpopulation vorliegt. Für die betreffenden SOC und PT werden Subgruppen entsprechend des zuvor beschriebenen Vorgehens für die Endpunktkategorie Nebenwirkungen dargestellt. Subgruppen für den Endpunkt Therapieabbruch wegen Unerwünschter Ereignisse (SOC und PT) werden nicht dargestellt, da die Ergebnisse des Endpunkts ausschließlich deskriptiv dargestellt werden.

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

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

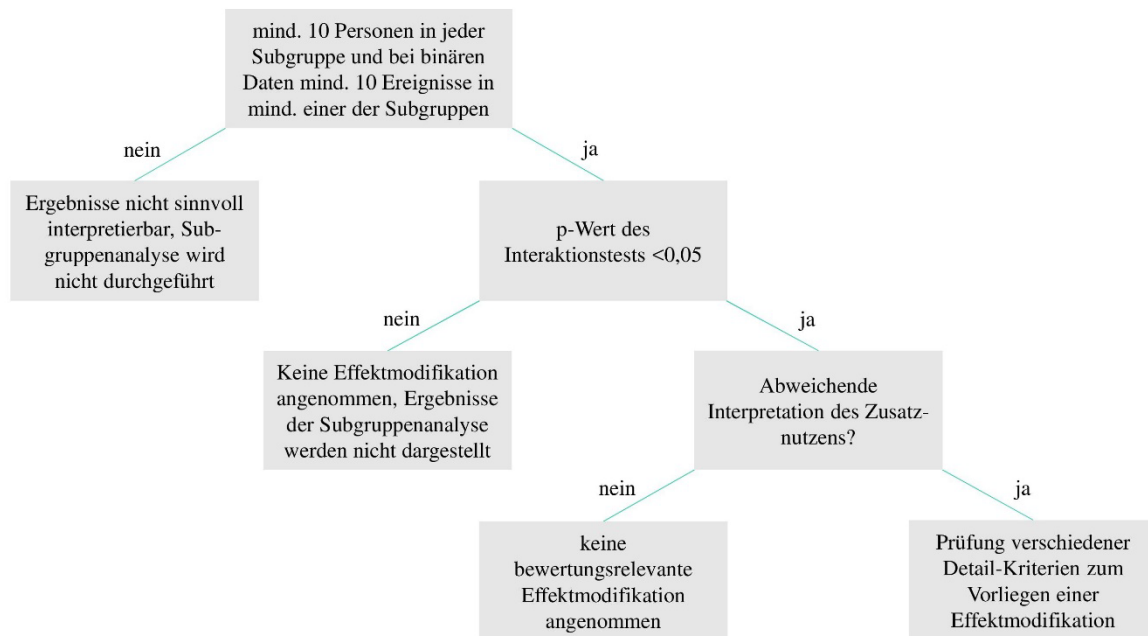


Abbildung 1: Mehrstufiges Vorgehen zur Durchführung von Subgruppenanalysen und methodisches Vorgehen zur Bewertung möglicher Effektmodifikationen

Quelle: Eigene Darstellung

Vor Durchführung des Interaktionstests wird geprüft, ob einerseits eine ausreichende Anzahl an Patient:innen in den Subgruppenausprägungen eingeschlossen ist und andererseits genügend Ereignisse aufgetreten sind, um das Ergebnis der Subgruppenanalysen sinnvoll interpretieren zu können. In Anlehnung an das IQWiG-Methodenpapier 7.0 wird ein Interaktionstest folglich nur dann durchgeführt, wenn die in Tabelle 4-8 genannten Kriterien erfüllt sind (4). Sollten diese nicht erfüllt sein, erfolgt lediglich eine deskriptive Darstellung der Subgruppe.

Tabelle 4-8: Kriterien für die Berechnung der Interaktionstests in Anlehnung an das IQWiG-Methodenpapier 7.0

Kriterien				
- Es müssen mindestens 10 Patient:innen in jeder Subgruppenausprägung enthalten sein: $N_1 + N_2 \geq 10$ und $N_3 + N_4 \geq 10$. - Des Weiteren müssen in mindestens einer Subgruppenausprägung mindestens 10 Ereignisse enthalten sein: $n_1 + n_2 \geq 10$ oder $n_3 + n_4 \geq 10$.				
Erläuterung der Subgruppenausprägungen				
	Pembrolizumab		SoC	
	Anzahl der Patient:innen	Patient:innen mit Ereignis ^a	Anzahl der Patient:innen	Patient:innen mit Ereignis ^a
Subgruppenausprägung 1	N_1	n_1	N_2	n_2
Subgruppenausprägung 2	N_3	n_3	N_4	n_4
a: Zusätzliches Kriterium bei dichotomen und TTE-Endpunkten N: Anzahl der Patient:innen; n: Patient:innen mit Ereignis; SoC: Standard of Care; TTE: Time-To-Event				

Zur Überprüfung potenzieller Effektmodifikationen wird ein Interaktionstest durchgeführt. Für das vorliegende Dossier wird hierfür das jeweilige unstratifizierte Modell um den Interaktionsterm Behandlung×Subgruppe erweitert. Anschließend erfolgt die Testung mittels des Likelihood-Ratio-Tests. Für longitudinale Endpunkte werden die unstratifizierten Modelle um die Interaktionsterme Behandlung×Subgruppe, Subgruppe×Visite und Behandlung×Subgruppe×Visite erweitert.

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

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

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

Aufgrund des zuvor beschriebenen Problems des multiplen Testens muss für Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) und abweichender Interpretation des Zusatznutzens abschließend eingeschätzt werden, ob es sich um eine tatsächliche Effektmodifikation oder um ein falsch positives Ergebnis des Interaktionstests handelt. Hierzu werden in Anlehnung die EMA-Leitlinien zur Untersuchung von Subgruppen in konfirmatorischen klinischen Studien sowie an ein Gutachten des medizinischen Dienstes der Spitzenverbände der Krankenkassen die folgenden Kriterien herangezogen (98, 99):

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

Analysierte Subgruppen

Für alle patientenrelevanten Endpunkte und alle relevanten SOC/PT werden entsprechend der VerfO des G-BA (3) Ergebnisse zu Subgruppen nach

- Geschlecht (Weiblich vs. Männlich)
- Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)
- Tumorstadium (III vs. IVA)
- Region (Nordamerika vs. Europäische Union vs. Rest der Welt)

dargestellt. Für alle patientenrelevanten Endpunkte und alle relevanten SOC/PT werden zusätzlich folgende Subgruppen zu den im Studienprotokoll spezifizierten Stratifizierungsfaktoren dargestellt:

- Lokalisation des Primärtumors (Oropharynx/Mundhöhle vs. Larynx vs. Hypopharynx)
- PD-L1 TPS-Status (TPS < 50 % vs. TPS ≥ 50 %)

Das Merkmal Tumorstadium (III vs. IVA) ist ebenfalls ein Stratifizierungsfaktor und wird bereits zur Charakterisierung der Krankheitsschwere als Subgruppe herangezogen.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind internationale Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Es besteht dabei internationaler Konsens, dass Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator (häufig als nicht adjustierte indirekte Vergleiche bezeichnet) regelhaft keine valide Analysemethoden darstellen¹¹. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche¹² oder komplexere Netzwerk-Meta-Analysen (auch als „Mixed Treatment Comparison [MTC] Meta-Analysen“ oder „Multiple Treatment Meta-Analysen“ bezeichnet) für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Aktuelle Verfahren wurden beispielsweise von Lu und Ades (2004)¹³ und Rücker (2012)¹⁴ vorgestellt.

Alle Verfahren für indirekte Vergleiche gehen im Prinzip von den gleichen zentralen Annahmen aus. Hierbei handelt es sich um die Annahmen der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien, der Homogenität der paarweisen Vergleiche und der Konsistenz zwischen direkter und indirekter Evidenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist¹⁵.

Das Ergebnis eines indirekten Vergleichs kann maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen. Als Brückenkomparatoren sind dabei insbesondere Interventionen zu berücksichtigen, für die sowohl zum bewertenden Arzneimittel als auch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mindestens eine direkt vergleichende Studie vorliegt (Brückenkomparatoren ersten Grades). Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik für alle relevanten Endpunkte genau und reproduzierbar zu beschreiben und die zentralen Annahmen zu untersuchen^{16, 17, 18}.

¹¹ Bender R, Schwenke C, Schmoor C, Hauschke D. Stellenwert von Ergebnissen aus indirekten Vergleichen - Gemeinsame Stellungnahme von IQWiG, GMDs und IBS-DR [online]. [Zugriff: 31.10.2016]. URL: http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202_IQWiG_GMDs_IBS_DR.pdf.

¹² Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. J Clin Epidemiol 1997; 50(6): 683-691.

¹³ Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. Stat Med 2004; 23(20): 3105-3124.

¹⁴ Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. Res Synth Methods 2012; 3(4): 312-324.

¹⁵ Schöttker B, Lüthmann D, Boukhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.

¹⁶ 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.

¹⁷ Song F, Xiong T, Parekh-Bhurke S, Loke YK, Sutton AJ, Eastwood AJ et al. Inconsistency between direct and indirect comparisons of competing interventions: meta-epidemiological study BMJ 2011; 343 :d4909

¹⁸ Donegan S, Williamson P, D'Alessandro U, Tudur Smith C. Assessing key assumptions of network meta-analysis: a review of methods. Res Synth Methods 2013; 4(4): 291-323.

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

- *Benennung aller potentiellen Brückenkomparatoren ersten Grades und ggf. Begründung für die Auswahl.*
- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayes'schen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten, die Art der Untersuchung der Konvergenz der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenzannahme im Netzwerk.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms inklusive der einzulesenden Daten in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*
- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

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

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

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

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

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

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

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

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

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

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

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

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
KEYNOTE 689	ja	ja ^a	laufend	Geschätzte Studiendauer: 93 Monate Database Cutoff Date/s ^b : 1. Database Cutoff Date: 25. Juli 2024 (Interimsanalyse 1)	<u>Interventionsarm:</u> <u>Neoadjuvante Therapie:</u> • Pembrolizumab <u>Adjuvante Therapie:</u> • Pembrolizumab • Radiotherapie • Falls angezeigt Cisplatin <u>Kontrollarm:</u> <u>Neoadjuvante Therapie:</u> • keine <u>Adjuvante Therapie:</u> • Radiotherapie • Falls angezeigt Cisplatin
a: Finanzieller Sponsor b: Angaben zu weiteren geplanten Database Cutoff Dates finden sich in Abschnitt 4.3.1.2					

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

Der Stand der Information in Tabelle 4-9 ist der 25. September 2025.

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

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

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
Nicht zutreffend	

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

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

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

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

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

Die in Abschnitt 4.2.3.2 beschriebene systematische bibliografische Literaturrecherche wurde am 09. September 2025 in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und Cochrane auf der OVID-Plattform durchgeführt. Die Suche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Pembrolizumab ergab insgesamt 2.733 Treffer. Nach automatisiertem und händischem Ausschluss der Duplikate (n = 547) wurden die verbleibenden 2.186 Publikationen gemäß den definierten Einschlusskriterien in Abschnitt 4.2.2 (Tabelle 4-3) von zwei Personen unabhängig voneinander hinsichtlich ihrer Relevanz gesichtet. Basierend auf den Informationen aus Titel und – soweit vorhanden – Abstracts wurden 2.185 Publikationen als nicht relevant eingestuft und ausgeschlossen. Die verbleibende Publikation wurde im Volltext gesichtet. Diese Publikation (100) erfüllt die Einschlusskriterien (Tabelle 4-3).

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

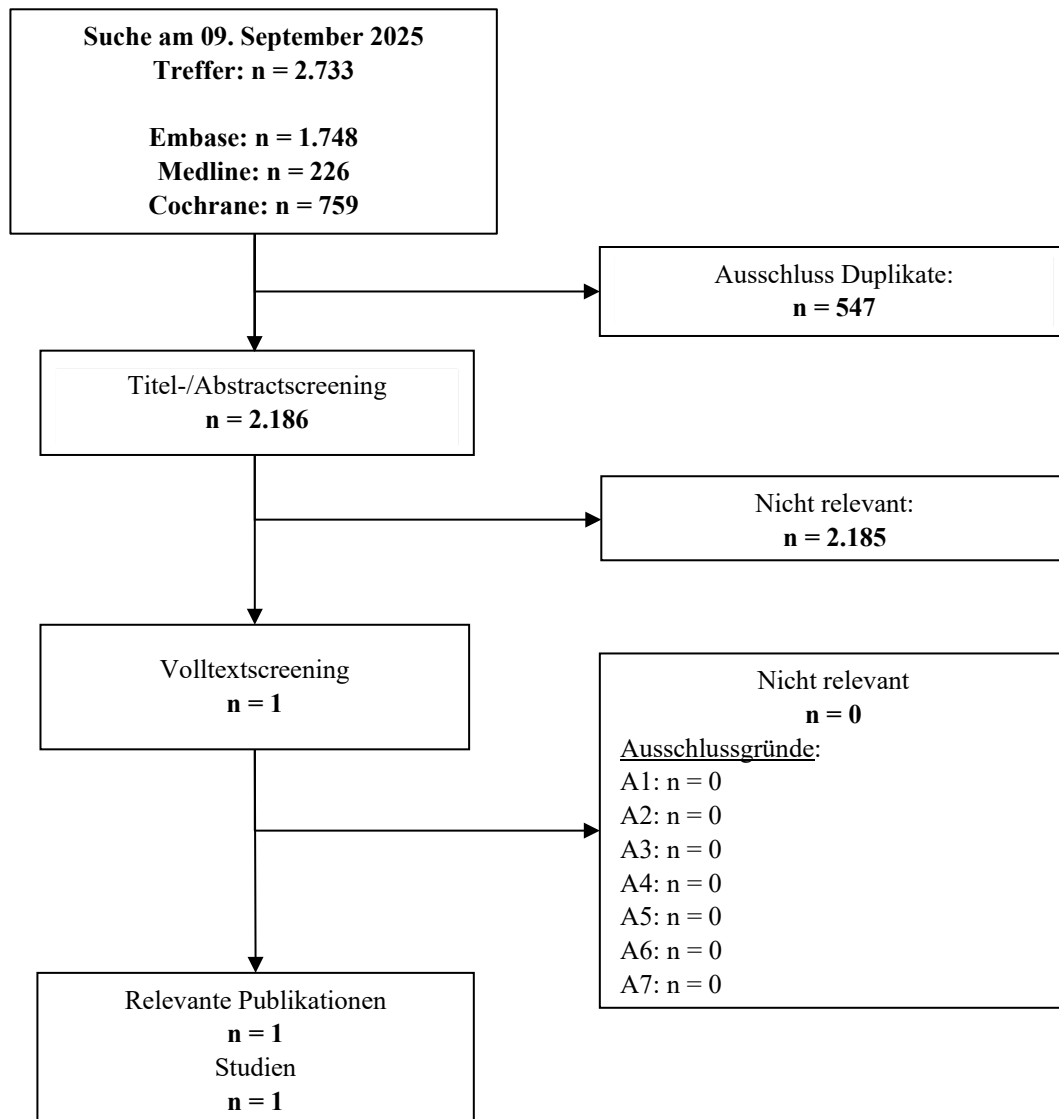


Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des

pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-9) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

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

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

Die Suche erfolgte am 09. September 2025 in den in Abschnitt 4.2.3.3 genannten, öffentlich zugänglichen Studienregistern/Studienregisterdatenbanken. Im CTIS-Register erfolgte die Suche am 18. September 2025. Die identifizierten Studien wurden von zwei Personen unabhängig voneinander gemäß den definierten Einschlusskriterien in Abschnitt 4.2.2 (Tabelle 4-3) auf ihre Relevanz bewertet. Es wurde eine relevante Studie identifiziert (siehe Tabelle 4-11). Über das Suchportal der EMA oder der AMIce-Datenbank konnten bei der Suche am 01. Oktober 2025 keine zusätzlichen bewertungsrelevanten Dokumente als die bereits vorliegenden Registereinträge, die Publikation, oder der Studienbericht identifiziert werden.

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

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

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
KEYNOTE 689	<u>ClinicalTrials.gov</u> : NCT03765918 (101) <u>EU-CTR</u> : 2017-001139-38 (102) <u>CTIS</u> : 2022-500254-41-00 (103)	ja	nein	laufend
a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer, CTIS-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. CTIS: Clinical Trials Information System; EU-CTR: European Union Clinical Trials Register; EudraCT: European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials; NCT: National Clinical Trial				

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

Der Stand der Information in Tabelle 4-11 ist der 09. September 2025.

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

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

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

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

Für die in der Studienregistersuche bzw. der bibliografischen Literaturrecherche identifizierte, im vorliegenden Anwendungsgebiet relevante Studie KEYNOTE 689 erfolgte am 01. Oktober 2025 eine Suche auf der Internetseite des G-BA unter Verwendung folgender Suchbegriffe:

- KEYNOTE 689
- KEYNOTE-689
- MK-3475-689
- NCT03765918
- 2017-001139-38

Das einzige hierdurch identifizierte Bewertungsverfahren mit der Verfahrensnummer 2019-04-01-D-447 wurde auf relevante Informationen in Modul 4, in der Nutzenbewertung des IQWiG und in den Tragenden Gründen zum Beschluss des G-BA überprüft.

Die Suche auf der Webseite des G-BA ergab keine Studienergebnisse oder bewertungsrelevanten Dokumente für die als relevant identifizierte Studie KEYNOTE 689 (siehe Tabelle 4-12).

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

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

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

Der Stand der Information in Tabelle 4-12 ist der 01. Oktober 2025.

4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

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

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

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
placebokontrolliert						
-	-	-	-	-	-	-
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
KEYNOTE 689	ja	ja	nein	ja (104)	ja (101-103)	ja (100)
a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden. 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. d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss						

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

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

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

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

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

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patient:innen)	Studiendauer/ Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
KEYNOTE 689	Randomisiert, aktivkontrolliert, Phase III, offen, multizentrisch	Erwachsene Patient:innen mit resezierbarem lokal fortgeschrittenem HNSCC (Stadium III-IVA)	<u>Studienpopulation gesamt</u> (N = 714): <u>Interventionsarm:</u> Neoadjuvante Therapie mit Pembrolizumab + adjuvante Kombinationstherapie aus Pembrolizumab und Strahlentherapie ± Cisplatin ^a , weitergeführt als Monotherapie mit Pembrolizumab nach Operation (N = 363) <u>Kontrollarm:</u> Keine neoadjuvante Therapie + Adjuvante Kombinationstherapie aus Strahlentherapie ± Cisplatin ^a nach Operation (N = 351)	<u>Studiendauer:</u> Screening: Bis zu 28 Tage vor Therapiebeginn Behandlung: Bis alle Zyklen laut Prüfplan durchlaufen sind oder bis zur Krankheitsprogression oder unzumutbarer Toxizität ^d <u>Neoadjuvante Behandlungsphase</u> Interventionsarm: 6 Wochen/2 Zyklen mit anschließender Operation Kontrollarm: keine neoadjuvante Therapie <u>Adjuvante Behandlungsphase</u>	<u>192 Studienzentren in 24 Ländern:</u> Argentinien (11) Australien (2) Belgien (3) Brasilien (9) Chile (1) Deutschland (12) Frankreich (7) Irland (1) Israel (5) Japan (11) Kanada (5) Kolumbien (4) Österreich (4) Polen (5) Portugal (4) Russland (3) Schweiz (3) Spanien (6) Südkorea (5) Taiwan (4) Ukraine (9) Ungarn (4)	<u>Primäre Endpunkte:</u> Ereignisfreies Überleben <u>Sekundäre Endpunkte:</u> Gesamtüberleben, Krankheits-symptomatik und Gesundheitszustand (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-H&N35, EQ-5D VAS) Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Funktionsskalen EORTC QLQ-C30), Nebenwirkungen

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

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patient:innen)	Studiendauer/ Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
			<u>Nutzenbewertungs-relevante Teilpopulation^{b,c}:</u> <u>Interventionsarm:</u> Neoadjuvante Therapie mit Pembrolizumab + adjuvante Kombinationstherapie aus Pembrolizumab und Strahlentherapie ± Cisplatin ^a , weitergeführt als Monotherapie mit Pembrolizumab nach Operation (N = 347) <u>Kontrollarm:</u> Keine neoadjuvante Therapie + Adjuvante Kombinationstherapie aus Strahlentherapie ± Cisplatin ^a nach Operation (N = 335)	Interventionsarm: 45 Wochen/15 Zyklen Kontrollarm: 9 Wochen/3 Zyklen Nachbeobachtung ^e : 30 Tage zur Erhebung von Unerwünschten Ereignissen; 90 Tage zur Erhebung von Schwerwiegenden Unerwünschten Ereignissen Database Cutoff Dates: Interimsanalyse 1 ^{f,i} : 25. Juli 2024 ^f Interimsanalyse 2 (geplant): noch nicht erreicht ^{g,i} Finales Database Cutoff Date (geplant): noch nicht erreicht ^{h,i}	Vereinigte Staaten von Amerika (68) Vereinigtes Königreich (6) <u>Studienperiode:</u> 17. Dezember 2018 – noch laufend	

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

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patient:innen)	Studiendauer/ Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
a: Die Gabe von Cisplatin im Rahmen der Studie in der neoadjuvanten Phase erfolgte ausschließlich an Patient:innen, die sowohl für eine Cisplatin-Therapie geeignet waren als auch von den lokalen Patholog:innen als Patient:innen mit hohem postoperativen Risikoprofil eingestuft wurden, sowie an Patient:innen ohne chirurgische Resektion oder mit unvollständiger Resektion, definiert als verbleibende makroskopische Erkrankung. Ein hohes postoperatives Risikoprofil wurde anhand positiver Resektionsränder (< 1 mm im primären Resektionspräparat) oder einer extranodalen Ausdehnung bestimmt, wobei letztere als jede Ausdehnung des Plattenepithelkarzinoms über die Lymphknotenkapsel hinaus in das umgebende Bindegewebe definiert ist b: Anzahl der Patient:innen: Intention-To-Treat, Studienpopulation c: Die Studie umfasst alle Tumoren, unabhängig von der PD-L1-Expression. Gemäß Zulassung sind für die Nutzenbewertung nur Patient:innen mit einer Tumor-PD-L1-Expression mit CPS ≥ 1 relevant d: Weitere Gründe für das Ende einer Behandlung: Patientenwunsch oder Wunsch des gesetzlich zulässigen Vertreters, Auftreten interkurrenter Erkrankungen, die die weitere Behandlung unmöglich machen, Abbruch der Therapie aufgrund der Entscheidung des Arztes, Krankheitsprogression nach RECIST 1.1., die eine Operation während der neoadjuvanten Phase ausschließt und die durch ein verblindetes unabhängiges zentrales Prüfkomitee (BICR) festgestellt wird (Ausnahme: Patient:innen, bei denen nach einer definitiven Biopsie der fortgeschrittenen Läsion kein histologischer Nachweis eines invasiven Karzinoms erbracht werden konnte), jede Progression oder Rezidiv oder jedes Auftreten einer neuen Malignität, welche eine aktive Behandlung erfordert, Noncompliance der Studienteilnehmer:innen, Schwangerschaft oder administrative Gründe e: Bei Patient:innen, die auf eine Folgetherapie gewechselt haben, kann sich die Nachbeobachtungszeit auf 30 Tage reduzieren f: Für die Ableitung des Zusatznutzens wird das präspezifizierte Database Cutoff Date der Interimsanalyse I vom 25. Juli 2024 herangezogen. Dieses Database Cutoff Date war zum Zeitpunkt der AMNOG-Dossiereinreichung das aktuellste verfügbare Database Cutoff Date mit dem höchsten Informationsgehalt g: Die präspezifizierte Interimsanalyse 2 findet ereignisgetrieben nach 232 Ereignissen im primären Endpunkt Ereignisfreies Überleben bei Patient:innen, deren Tumoren PD L1 mit CPS ≥ 10 exprimieren und nach mindestens 22 Monaten Beobachtungszeit aller Patient:innen nach Randomisierung statt h: Die präspezifizierte finale Analyse findet ereignisgetrieben nach 201 Ereignissen im sekundären Endpunkt Gesamtüberleben bei Patient:innen, deren Tumoren PD L1 mit CPS ≥ 10 exprimieren und nach mindestens 34 Monaten Beobachtungszeit aller Patient:innen nach Randomisierung statt i: Für die Interimsanalyse 1, die Interimsanalyse 2 und die finale Analyse kann die Analyse verzögert werden, wenn die EFS- oder OS-Ereignisse bei Patient:innen mit Tumoren, die PD-L1 CPS ≥ 10 exprimieren, langsamer als erwartet eintreten. Die Analyse kann dann bis zu 3 Monate nach dem geplanten Zeitpunkt verschoben werden (das heißt, nach jeweils 9 Monaten, 25 Monaten bzw. 37 Monaten Beobachtungszeit aller Patient:innen nach Randomisierung) AMNOG: Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz; BICR: Blinded Independent Central Review; CPS: Combined Positive Score; EFS: Event Free Survival (Ereignisfreies Überleben); EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30; EORTC QLQ-H&N35: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire (Head and Neck Cancer Module) - Core 35 items; EQ-5D: EuroQoL-5 Dimensions; HNSCC: Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region; N: Anzahl der Patient:innen; OS: Overall Survival (Gesamtüberleben); PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; RECIST: Response Evaluation Criteria In Solid Tumors; VAS: Visuelle Analogskala						

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

Studie	Pembrolizumab	SoC	ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.
KEYNOTE 689	Neoadjuvante Therapie: Pembrolizumab 200 mg als 30-minütige i.v. Infusion an Tag 1 alle drei Wochen für 2 Zyklen Operation^a Adjuvante Therapie: <u>Patient:innen mit niedrigem postoperativen Risikoprofil^b:</u> Pembrolizumab 200 mg als 30-minütige i.v. Infusion an Tag 1 alle drei Wochen für 15 Zyklen UND Radiotherapie in einer Gesamtdosis von 60 Gy; verabreicht in 30 Einzeldosen (2,0 Gy pro Tag), an jeweils 5 Tagen pro Woche (wöchentlicher Start an Tag 1, 8 und 15) ODER	Neoadjuvante Therapie: Keine Operation^a Adjuvante Therapie: <u>Patient:innen mit niedrigem postoperativen Risikoprofil^b:</u> Radiotherapie in einer Gesamtdosis von 60 Gy; verabreicht in 30 Einzeldosen (2,0 Gy pro Tag), an jeweils 5 Tagen pro Woche (wöchentlicher Start an Tag 1, 8 und 15) ODER	<u>Erlaubte Begleittherapien:</u> Die für das Wohlergehen der Patient:innen notwendig sind. <u>Nicht erlaubte Begleittherapien</u> während der Screening- und Behandlungsphase: • Medikamente oder Impfungen, die in den Ausschlusskriterien ausdrücklich verboten sind, sind während der laufenden Studie nicht erlaubt • Antineoplastische systemische Chemotherapien oder biologische Therapien, einschließlich einer vorherigen Therapie mit einem Anti-PD-1-, Anti-PD-L1- oder Anti-PD-L2-Inhibitor oder mit einem Inhibitor, der auf einen anderen co-inhibitorischen T-Zell-Rezeptor (z. B. CTLA-4, OX-40, CD137) gerichtet ist • Immuntherapien, Chemotherapien oder Strahlentherapien, die nicht in diesem Protokoll spezifiziert wurden, einschließlich vorheriger Strahlentherapie für das untersuchte Karzinom der Kopf-Hals Region • Andere Prüfpräparate als Pembrolizumab

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

Studie	Pembrolizumab	SoC	ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.
	<u>Patient:innen mit hohem postoperativen Risikoprofil^b:</u> Pembrolizumab 200 mg als 30-minütige i.v. Infusion an Tag 1 alle drei Wochen für 15 Zyklen UND Radiotherapie in einer Gesamtdosis von 66 Gy^c; verabreicht in 33 Einzeldosen (2,0 Gy pro Tag), an jeweils 5 Tagen pro Woche (wöchentlicher Start an Tag 1, 8 und 15) UND Cisplatin^d 100 mg/m² KOF i.v. jeweils an Tag 1^e eines dreiwöchigen Zyklus. Behandlung beschränkt auf maximal 3 Zyklen.	<u>Patient:innen mit hohem postoperativen Risikoprofil^b:</u> Radiotherapie in einer Gesamtdosis von 66 Gy^c; verabreicht in 33 Einzeldosen (2,0 Gy pro Tag), an jeweils 5 Tagen pro Woche (wöchentlicher Start an Tag 1, 8 und 15) UND Cisplatin^d 100 mg/m² KOF i.v. jeweils an Tag 1^e eines dreiwöchigen Zyklus. Behandlung beschränkt auf maximal 3 Zyklen.	• Lebendimpfstoffe 30 Tage vor der ersten Studienbehandlung und während der Studienteilnahme und bis 3 Monate nach Beendigung der Studientherapie • Systemische Glukokortikoide, falls diese nicht zum Nebenwirkungsmanagement angewendet werden • Bei Patient:innen, die eine Strahlentherapie erhalten, ist eine prophylaktische Behandlung mit Wachstumsfaktoren wie Erythropoietin oder Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor während der Bestrahlung nicht erlaubt. Die Behandlung von Neutropenie mit Granulozyten-Kolonie-stimulierendem Faktor ist jedoch erlaubt, wenn klinisch angezeigt • Bei Patient:innen, die Cisplatin erhalten: die Verwendung von Aminoglykosiden (wie Streptomycin, Dihydrostreptomycin, Kanamycin, Gentamicin, Neomycin, Tobramycin, Netilmicin und Amikacin) sollte mit Vorsicht erfolgen und engmaschig für Anzeichen von Ototoxizität überwacht werden.

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

Studie	Pembrolizumab	SoC	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
a: Der Zeitraum für die chirurgische Intervention beträgt 6 Wochen ($\pm$ 10 Tage) nach der Randomisierung. Patient:innen im Pembrolizumab-Arm dürfen außerhalb dieses Zeitrahmens operiert werden, wenn die Verzögerungen auf ein unerwünschtes Ereignis (UE) zurückzuführen sind. Verzögerungen aus anderen Gründen können in Absprache mit dem Sponsor erfolgen b: Die Einstufung des postoperativen Risikoprofils als niedrig oder als hoch erfolgte anhand des Nicht-Vorliegens bzw. Vorliegens positiver Resektionsränder (< 1 mm im primären Resektionspräparat) oder des Nicht-Vorhandenseins bzw. Vorhandenseins einer extranodalen Ausdehnung. Eine extranodale Ausdehnung wird definiert als jede Ausdehnung des Plattenepithelkarzinoms über die Lymphknotenkapsel hinaus in das umgebende Bindegewebe c: Patient:innen mit messbarer minimaler Resterkrankung (MRD) erhalten eine Bestrahlungsgesamtdosis von 70 Gy in 35 Einzeldosen (2,0 Gy pro Tag) an 5 Tagen pro Woche d: Die Gabe von Cisplatin im Rahmen der Studie in der neoadjuvanten Phase erfolgte ausschließlich an Patient:innen, die sowohl für eine Cisplatin-Therapie geeignet waren als auch von den lokalen Patholog:innen als Patient:innen mit hohem postoperativen Risikoprofil eingestuft wurden, sowie an Patient:innen ohne chirurgische Resektion oder mit unvollständiger Resektion, definiert als verbleibende makroskopische Erkrankung. Ein hohes postoperatives Risikoprofil wurde anhand positiver Resektionsränder (< 1 mm im primären Resektionspräparat) oder einer extranodalen Ausdehnung bestimmt, wobei letztere als jede Ausdehnung des Plattenepithelkarzinoms (über die Lymphknotenkapsel hinaus in das umgebende Bindegewebe definiert ist e: Cisplatin kann bis zu 1 Woche nach Abschluss der Strahlentherapie verabreicht werden CD: Cluster of Differentiation; CTLA-4: Cytotoxic T-Lymphocyte-Associated Protein 4, i.v. intravenös; Gy: Gray; KOF: Körperoberfläche; m²: Quadratmeter; mg: Milligramm; MRD: Minimal Residual Disease, OX-40: CD134; PD-1: Programmed Cell Death 1; PD-L: Programmed Cell Death-Ligand; UE: Unerwünschtes Ereignis			

Tabelle 4-16: Charakterisierung der Teilpopulation mit PD-L1 CPS ≥ 1 – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Charakteristikum	Studie: KEYNOTE 689 ^a	
	Pembrolizumab N ^b = 347	SoC N ^b = 335
Geschlecht, n (%)		
Männlich	272 (78,4)	265 (79,1)
Weiblich	75 (21,6)	70 (20,9)
Alter (Jahre), n (%)		
< 65	237 (68,3)	220 (65,7)
≥ 65	110 (31,7)	115 (34,3)
Alter (Jahre)		
Mittelwert (SD)	59,5 (10,0)	60,4 (10,0)
Median (Q1; Q3)	60,0 (53,0; 67,0)	61,0 (55,0; 67,0)
Min, Max	29,0; 82,0	22,0; 87,0
Abstammung, n (%)		
Weiß	273 (78,7)	260 (77,6)
Andere	65 (18,7)	69 (20,6)
Fehlend	9 (2,6)	6 (1,8)
Abstammung, n (%)		
Indigene Bevölkerung Nordamerikas oder indigene Bevölkerung Alaskas	0 (0,0)	1 (0,3)
Asiatisch	47 (13,5)	42 (12,5)
Schwarz oder Afroamerikaner	8 (2,3)	9 (2,7)
Mehrere	9 (2,6)	16 (4,8)
Indigene Bevölkerung Hawaiis oder anderer pazifischer Inseln	1 (0,3)	1 (0,3)
Weiß	273 (78,7)	260 (77,6)
Fehlend	9 (2,6)	6 (1,8)
Ethnie, n (%)		
Hispanisch oder Latino	54 (15,6)	43 (12,8)
Nicht Hispanisch oder Latino	285 (82,1)	285 (85,1)
Nicht berichtet	4 (1,2)	4 (1,2)
Unbekannt	0 (0,0)	2 (0,6)
Fehlend	4 (1,2)	1 (0,3)
Region^c, n (%)		
Nordamerika	63 (18,2)	48 (14,3)
Europäische Union	134 (38,6)	139 (41,5)
Rest der Welt	150 (43,2)	148 (44,2)
PD-L1-Status nach TPS-Score, n (%)		
TPS < 50%	244 (70,3)	228 (68,1)
TPS ≥ 50 %	103 (29,7)	107 (31,9)
PD-L1-Status nach CPS-Score (CPS50), n (%)		
CPS < 50	231 (66,6)	210 (62,7)
CPS ≥ 50	116 (33,4)	125 (37,3)
PD-L1-Status nach CPS-Score (CPS10), n (%)		
CPS < 10	113 (32,6)	104 (31,0)
CPS ≥ 10	234 (67,4)	231 (69,0)

Charakteristikum	Studie: KEYNOTE 689 ^a	
	Pembrolizumab N ^b = 347	SoC N ^b = 335
Lokalisation des Primärtumors, n (%)		
Oropharynx	34 (9,8)	37 (11,0)
Mundhöhle	210 (60,5)	205 (61,2)
Larynx	77 (22,2)	67 (20,0)
Hypopharynx	26 (7,5)	25 (7,5)
Fehlend	0 (0,0)	1 (0,3)
Lokalisation des Primärtumors (gruppiert), n (%)		
Oropharynx/ Mundhöhle	244 (70,3)	242 (72,2)
Larynx	77 (22,2)	67 (20,0)
Hypopharynx	26 (7,5)	25 (7,5)
Fehlend	0 (0,0)	1 (0,3)
ECOG-Leistungsstatus, n (%)		
0	187 (53,9)	201 (60,0)
1	160 (46,1)	134 (40,0)
HPV-Status		
Positiv	11 (3,2)	14 (4,2)
Negativ	336 (96,8)	320 (95,5)
Unbekannt	0 (0,0)	1 (0,3)
Tumorstadium zu Baseline, n (%)		
III	86 (24,8)	88 (26,3)
IVA	259 (74,6)	246 (73,4)
IVB	2 (0,6)	0 (0,0)
Fehlend	0 (0,0)	1 (0,3)
Tumorstadium T zu Baseline, n (%)		
T1	8 (2,3)	4 (1,2)
T2	48 (13,8)	47 (14,0)
T3	107 (30,8)	109 (32,5)
T4	10 (2,9)	14 (4,2)
T4a	174 (50,1)	159 (47,5)
T4b	0 (0,0)	1 (0,3)
Fehlend	0 (0,0)	1 (0,3)
Tumorstadium N zu Baseline, n (%)		
N0	90 (25,9)	80 (23,9)
N1	74 (21,3)	71 (21,2)
N2	31 (8,9)	29 (8,7)
N2a	12 (3,5)	7 (2,1)
N2b	80 (23,1)	87 (26,0)
N2c	57 (16,4)	60 (17,9)
N3	1 (0,3)	0 (0,0)
N3b	2 (0,6)	0 (0,0)
Fehlend	0 (0,0)	1 (0,3)
Tumorstadium M zu Baseline, n (%)		
M0	347 (100,0)	334 (99,7)
Fehlend	0 (0,0)	1 (0,3)
Raucherstatus, n (%)		
Nie-Raucher	61 (17,6)	76 (22,7)
Ehemalig	170 (49,0)	135 (40,3)
Aktiv	110 (31,7)	121 (36,1)
Unbekannt	6 (1,7)	3 (0,9)

Charakteristikum	Studie: KEYNOTE 689 ^a	
	Pembrolizumab N ^b = 347	SoC N ^b = 335
Zigarettenkonsum (Packungen pro Jahr), n (%)		
0 (kein Zigarettenkonsum)	61 (17,6)	76 (22,7)
≤10	64 (18,4)	68 (20,3)
>10	206 (59,4)	180 (53,7)
Unbekannt	16 (4,6)	11 (3,3)
Alkoholkonsum, n (%)		
Ja	238 (68,6)	228 (68,1)
Nein	103 (29,7)	104 (31,0)
Unbekannt	6 (1,7)	3 (0,9)
a: Database cutoff date: 25. Juli 2024		
b: Anzahl der Patient:innen: Intention-to-Treat Population mit CPS ≥ 1		
c: Die Kategorie Europäische Union beinhaltet in dieser Tabelle den Europäischen Wirtschaftsraum, das Vereinigte Königreich und die Schweiz		
CPS: Combined Positive Score; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; HPV: Humane Papillomviren; Max: Maximum; Min: Minimum; PD-L1: Programmed Cell Death–Ligand 1; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung; SoC: Standard of Care; TPS: Tumor Proportion Score		

Tabelle 4-17: Charakterisierung der Teilpopulation mit PD-L1 CPS ≥ 1 (Therapieabbrüche, Studienabbrüche) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 689 ^a	Pembrolizumab n (%)	SoC n (%)
Patient:innen in der Population ^b	347	335
Status der Studie		
Abgebrochen	115 (33,1)	142 (42,4)
Todesfall	102 (29,4)	124 (37,0)
Mit COVID-19 assoziiert	2 (0,6)	4 (1,2)
Lost to follow-up	2 (0,6)	3 (0,9)
Rücknahme der Einverständniserklärung	11 (3,2)	15 (4,5)
Covid-19 Assoziation nicht spezifiziert, anschließend verstorben	4 (1,2)	4 (1,2)
Laufend	232 (66,9)	193 (57,6)
Status der Studienmedikation in der Studie		
Begonnen ^c	344	301
Vollständig	148 (43,0)	249 (82,7)
Abgebrochen	185 (53,8)	52 (17,3)
Unerwünschtes Ereignis	63 (18,3)	15 (5,0)
Mit COVID-19 assoziiert	2 (0,6)	0 (0,0)
Klinische Progression	3 (0,9)	1 (0,3)
Lost to follow-up	1 (0,3)	0 (0,0)
Fehlende Compliance der Studienmedikation	2 (0,6)	2 (0,7)
Für die Studie ungeeignete onkologische Therapie	4 (1,2)	3 (1,0)
Entscheidung des:der Prüfarztes:Prüfärztin	12 (3,5)	9 (3,0)
Mit COVID-19 assoziiert	2 (0,6)	0 (0,0)
Krankheitsprogression	73 (21,2)	9 (3,0)
Rücknahme der Einverständniserklärung	27 (7,8)	13 (4,3)
Laufend	11 (3,2)	0 (0,0)
a: Database cutoff date: 25. Juli 2024		
b: Anzahl der Patient:innen: Intention-to-Treat Population mit CPS ≥ 1		
c: Anzahl der Patient:innen: All-Participants-as-Treated Population. Im SoC-Arm erhielten 2 Patient:innen irrtümlich eine neoadjuvante Behandlung. Eine:r der 2 Patient:innen erhielt einen Zyklus neoadjuvante Behandlung, kehrte dann für den Rest der Studie zur SoC-Behandlung zurück und wurde der SoC-Gruppe zugeordnet. Der:die andere Patient:in erhielt eine inkorrekte Studienbehandlung (2 Zyklen neoadjuvante Behandlung mit Pembrolizumab, chirurgische Resektion, Abbruch der Studienbehandlung und erhielt keine adjuvante SoC-Behandlung) für die gesamte Behandlungsdauer und wurde für alle Safety-Analysen der Behandlungsgruppe zugeordnet, die der tatsächlich erhaltenen Studienbehandlung entspricht (Pembrolizumab).		
COVID-19: Coronavirus Disease 2019; CPS: Combined Positive Score; SoC: Standard of Care		

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

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

Studiendesign

Für die vorliegende Nutzenbewertung wurde die Studie KEYNOTE 689 identifiziert.

Bei der Studie KEYNOTE 689 handelt es sich um eine laufende randomisierte, multizentrische, aktivkontrollierte, offene Phase-III-Studie, zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Pembrolizumab als neoadjuvante Therapie sowie Pembrolizumab in Kombination mit SoC und weitergeführt als Monotherapie als postoperative adjuvante Therapie gegenüber SoC nach chirurgischer Resektion als postoperative adjuvante Therapie bei erwachsenen behandlungsnaiven Patient:innen mit neu diagnostiziertem Stadium III-IVA des resezierbaren lokal fortgeschrittenen HNSCC.

Die Patient:innen wurden in einem Verhältnis von 1:1 in einen der zwei Studienarme randomisiert:

- **Interventionsarm (Pembrolizumab-Gruppe):**
 - Neoadjuvante Phase: Pembrolizumab über 2 Zyklen
 - Operation
 - Adjuvante Phase: Pembrolizumab über 3 Zyklen plus SoC über 3 Zyklen, weitergeführt als Pembrolizumab-Monotherapie über 12 Zyklen
- **Kontrollarm (SoC-Gruppe):**
 - Neoadjuvante Phase: keine neoadjuvante Therapie
 - Operation
 - Adjuvante Phase: SoC über 3 Zyklen

Nach 2 Zyklen neoadjuvanter Therapie mit Pembrolizumab und nachfolgender chirurgischer Resektion bei Patient:innen im Interventionsarm sowie nach chirurgischer Resektion bei Patient:innen im Kontrollarm erfolgte eine pathologische Risikokategorisierung anhand des individuellen postoperativen Risikoprofils. Diese Kategorisierung basierte auf einer Beurteilung der chirurgisch resezierten Proben des Primärtumors und der Halslymphknoten durch eine:n unabhängige:n, verblindete:n Pathologin:Pathologen (Blinded Independent Pathology Review, BIPR). Patient:innen wurden als mit hohem postoperativen Risikoprofil klassifiziert, wenn eine extranodale Ausdehnung und/oder positive Resektionsränder festgestellt wurden, und als mit niedrigem postoperativen Risikoprofil, wenn diese pathologischen Merkmale nicht vorlagen. Patient:innen mit niedrigem postoperativen Risikoprofil erhielten eine Strahlentherapie. Patient:innen mit hohem postoperativen Risikoprofil erhielten eine Kombinationstherapie aus Strahlentherapie und Cisplatin. Entscheidungen zur postoperativen Behandlung mit Cisplatin erfolgten individuell auf Grundlage der lokalen pathologischen Ergebnisse.

Für die bessere Lesbarkeit wird im Folgenden ausschließlich die Bezeichnung Interventionsarm und Kontrollarm verwendet; diese Beschreibung bezieht sich auf beide Therapiephasen sowie die Nachbeobachtung, also über die gesamte Studiendauer hinweg.

Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach der Lokalisation des Primärtumors (Oropharynx/Mundhöhle vs. Larynx vs. Hypopharynx), Tumorstadium (III vs. IVA) und PD-L1 TPS-Status ($\text{TPS} \geq 50\%$ vs. $\text{TPS} < 50\%$) in die zwei Studienarme.

Die Studie KEYNOTE 689 umfasst alle Patient:innen, unabhängig der PD-L1-Expression. Für diese Nutzenbewertung wird gemäß Zulassung die Teilpopulation der Patient:innen mit PD-L1-exprimierenden Tumoren mit $\text{CPS} \geq 1$ betrachtet, welche ca. 95,5 % der Gesamtpopulation betrifft. Daher werden im Folgenden ausschließlich die Ergebnisse des Vergleichs zwischen Pembrolizumab und SoC in dieser Teilpopulation ($\text{PD-L1 CPS} \geq 1$) berichtet.

Behandlungsdauer und Beobachtungsdauer

Die Studie umfasst eine Screeningphase (bis zu 28 Tage vor Therapiebeginn) und eine Behandlungsphase mit der reinen systemischen Therapie von bis zu 51 Wochen (2 Zyklen neoadjuvante Therapie + 15 Zyklen adjuvante Therapie) im Interventionsarm und bis zu 9 Wochen (keine neoadjuvante Therapie + 3 Zyklen adjuvante Therapie) im Kontrollarm. Nach der neoadjuvanten Behandlungsphase ist im Interventionsarm eine Therapiepause vorgesehen, in der die Operation zur Tumorresektion stattfinden soll. Diese soll im Interventionsarm innerhalb von 6 Wochen (± 10 Tage) nach Randomisierung stattfinden. Patient:innen im Interventionsarm dürfen außerhalb dieses Zeitrahmens operiert werden, wenn die Verzögerungen auf ein unerwünschtes Ereignis zurückzuführen sind. Verzögerungen aus anderen Gründen können in Absprache mit dem Sponsor erfolgen. Im Kontrollarm starten die Patient:innen nach Randomisierung direkt mit der Operation zur Tumorresektion. Diese soll im Zeitrahmen von 4 Wochen (± 10 Tage) nach Randomisierung stattfinden. Die adjuvante Behandlungsphase soll nach der Operation starten, sobald sich die Patient:innen ausreichend von der Morbidität und/oder den Komplikationen der Operation erholt haben, wobei die

Strahlentherapie ± Cisplatin innerhalb eines empfohlenen Zeitraums von maximal 6 Wochen nach der kurativen Operation beginnen sollte.

Die mediane Behandlungsdauer beträgt 9,1 Monate im Interventionsarm und 2,9 Monate im Kontrollarm.

Die mediane Beobachtungsdauer des Endpunkts Gesamtüberleben beträgt 29,2 Monate im Interventionsarm und 23,0 Monate im Kontrollarm.

Die mediane Beobachtungsdauer des Endpunkts Ereignisfreies Überleben beträgt 18,9 Monate im Interventionsarm und 12,3 Monate im Kontrollarm.

Die mediane Beobachtungsdauer der patientenberichteten Endpunkte beträgt 13,3 Monate (EORTC QLQ-C30), 13,6 Monate (EORTC QLQ-H&N35) und 13,4 Monate (EQ-5D VAS) im Interventionsarm bzw. 12,1 Monate (EORTC QLQ-C30), 13,2 Monate (EORTC QLQ-H&N35) und 12,2 Monate (EQ-5D VAS) im Kontrollarm.

Die mediane Beobachtungsdauer ist mit 9,9 Monaten bei den unerwünschten Ereignissen gesamt und mit 10,9 Monaten bei den Schwerwiegenden Unerwünschten Ereignissen im Interventionsarm länger als im Vergleich zum Kontrollarm mit 3,9 Monaten bei den Unerwünschten Ereignissen und 5,8 Monaten bei den Schwerwiegenden Unerwünschten Ereignissen. Eine tabellarische Übersicht der Behandlungs- und Beobachtungsdauer der Studie wird in Anhang 4-G dargestellt.

Die Nachbeobachtung der Patient:innen erfolgt 30 Tage zur Erhebung von unerwünschten Ereignissen bzw. 90 Tage zur Erhebung von Schwerwiegenden Unerwünschten Ereignissen. Bei Patient:innen, die auf eine Folgetherapie gewechselt haben, kann sich die Nachbeobachtungszeit auf 30 Tage reduzieren.

Patient:innen, die die Studienbehandlung abbrechen, verbleiben zur Nachbeobachtung in der Studie, solange sie ihre Einwilligung nicht widerrufen. Patient:innen, die die Studientherapie abgeschlossen haben oder Patient:innen, die die Studientherapie aus einem anderen Grund als einem Ereignis/einem Rezidiv/einer Krankheitsprogression abbrechen, treten in die Post-Treatment Follow-up-Phase über und werden alle drei Monate bis zum Ende des Jahres 3 und alle sechs Monate in den Jahren 4 und 5 anhand bildgebender Verfahren untersucht. Patient:innen, die die Post-Treatment Follow-up-Phase abgeschlossen haben sowie Patient:innen, bei denen ein Ereignis, ein Rezidiv oder eine Krankheitsprogression auftritt, welche/s durch ein verblindetes, unabhängiges, zentrales Prüfkomitee (Blinded Independent Central Review, BICR) verifiziert wurde, treten in die Überlebens-Follow-up-Phase über und sollten etwa alle drei Monate telefonisch kontaktiert werden, um den Überlebensstatus bis zum Tod, bis zum Widerruf der Einwilligung oder bis zum Ende der Studie zu erfassen, je nachdem, was zuerst eintritt.

Database Cutoff Dates

Für die KEYNOTE 689 liegt zum Zeitpunkt der Einreichung ein Database Cutoff Date vor – das Database Cutoff Date vom 25. Juli 2024 (Interimsanalyse 1). Die präspezifizierte Interimsanalyse 2 und die finale Analyse waren zum Zeitpunkt der AMNOG-Dossiereinreichung noch nicht erreicht.

Erstes Database Cutoff Date vom 25. Juli 2024 (Interimsanalyse 1 – präspezifiziert)

Hierbei handelt es sich um eine präspezifizierte Interimsanalyse, welche ereignisgetrieben nach 207 Ereignissen im primären Endpunkt Ereignisfreies Überleben bei Patient:innen, deren Tumoren PD-L1 mit $\text{CPS} \geq 10$ exprimieren und nach mindestens 6 Monaten Beobachtungszeit aller Patient:innen nach Randomisierung geplant war. Laut Prüfplan kann die Analyse um bis zu 3 Monate nach dem geplanten Zeitpunkt verschoben werden, wenn die Ereignisse des primären Endpunkts bei Patient:innen mit $\text{CPS} \geq 10$ langsamer als erwartet auftreten. Basierend auf der Ereignisakkumulationsrate wurde die Interimsanalyse 1 ungefähr 9 Monate nach der Randomisierung des:der letzten Patient:in gemäß dem im Prüfplan festgelegten Analysezeitpunkt durchgeführt. Zu diesem Zeitpunkt wurden 192 Ereignisse in der PD-L1 $\text{CPS} \geq 10$ Population beobachtet.

Für das Database Cutoff Date der Interimsanalyse 1 liegt ein Studienbericht vor.

Zweites Database Cutoff Date (Interimsanalyse 2 – präspezifiziert)

Hierbei handelt es sich um eine präspezifizierte Interimsanalyse, welche ereignisgetrieben nach 232 Ereignissen im primären Endpunkt Ereignisfreies Überleben bei Patient:innen, deren Tumoren PD-L1 mit $\text{CPS} \geq 10$ exprimieren und nach mindestens 22 Monaten Beobachtungszeit aller Patient:innen nach Randomisierung geplant ist. Dieses Database Cutoff Date war zum Zeitpunkt der AMNOG-Dossiereinreichung noch nicht erreicht.

Finale Cutoff Date (Finale Analyse – präspezifiziert)

Hierbei handelt es sich um die präspezifizierte finale Analyse, welche ereignisgetrieben nach 201 Ereignissen im sekundären Endpunkt Gesamtüberleben bei Patient:innen, deren Tumoren PD-L1 mit $\text{CPS} \geq 10$ exprimieren und nach mindestens 34 Monaten Beobachtungszeit aller Patient:innen nach Randomisierung geplant ist. Dieses Database Cutoff Date war zum Zeitpunkt der AMNOG-Dossiereinreichung noch nicht erreicht.

Das bei der EMA eingereichte Database Cutoff Date der Interimsanalyse 1 vom 25. Juli 2024 war zum Zeitpunkt der AMNOG-Dossiereinreichung das aktuellste verfügbare Database Cutoff Date mit dem höchsten Informationsgehalt. Dieses wird daher zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

Neben den genannten Interimsanalysen und der finalen Analyse fand in regelmäßigen, präspezifizierten Abständen eine Bewertung des Sicherheitsprofils statt. Der Sponsor blieb für diese Analysen verblindet und es liegen hierzu keine Studienberichte vor.

Eine detaillierte Übersicht zu den Database Cutoff Dates bietet Tabelle 4-18.

Tabelle 4-18: Übersicht zu den Database Cutoff Dates für KEYNOTE 689

Database Cutoff Date	Zeitpunkt des Database Cutoff Date	Endpunkte/ Endpunktkategorien	Relevanz für Zusatznutzenableitung
Erstes Database Cutoff Date Interimsanalyse 1 (präspezifiziert)	25. Juli 2024	Ereignisfreies Überleben, Gesamtüberleben, finale Analyse für Major Pathological Response, pathologische Komplettremission, Nebenwirkungen	<u>Haupt-Database Cutoff Date</u> für die Nutzenbewertung wurde dieses Database Cutoff Date verwendet, da es zum Zeitpunkt der AMNOG- Dossiereinreichung das aktuellste verfügbare Database Cutoff Date mit dem höchsten Informationsgehalt darstellt
Zweites Database Cutoff Date Interimsanalyse 2 (präspezifiziert)	Noch nicht erreicht	Finale Analyse für das Ereignisfreie Überleben, Gesamtüberleben	Dieses Database Cutoff Date findet ereignisgetrieben statt ^a und war zum Zeitpunkt der AMNOG-Dossiereinreichung noch nicht erreicht.
Finales Database Cutoff Date Finale Analyse (präspezifiziert)	Noch nicht erreicht	Finale Analyse für das Gesamtüberleben	Dieses Database Cutoff Date findet ereignisgetrieben statt ^b und war zum Zeitpunkt der AMNOG-Dossiereinreichung noch nicht erreicht.
a: Die Interimsanalyse 2 findet ereignisgetrieben nach 232 Ereignissen im primären Endpunkt EFS bei Patient:innen, deren Tumoren PD-L1 mit CPS ≥ 10 exprimieren und nach mindestens 22 Monaten Beobachtungszeit aller Patient:innen nach Randomisierung statt b: Das finale Database Cutoff Date findet ereignisgetrieben nach 201 Todesfällen bei Patient:innen, deren Tumoren PD-L1 mit CPS ≥ 10 exprimieren und nach mindestens 34 Monaten Beobachtungszeit aller Patient:innen nach Randomisierung statt AMNOG: Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz; CPS: Combined Positive Score; EFS: Event Free Survival (Ereignisfreies Überleben); PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1			

Patientencharakteristika

Charakterisierung der Teilpopulation (PD-L1 CPS ≥ 1)

Insgesamt wurden 682 Patient:innen mit PD-L1 CPS ≥ 1 in die Studie KEYNOTE 689 eingeschlossen, wovon 347 Patient:innen in den Interventionsarm und 335 Patient:innen in den Kontrollarm randomisiert wurden.

Im Interventionsarm haben 344 Patient:innen mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten. 148 Patient:innen (43,0 %) haben die Behandlung abgeschlossen und 185 Patient:innen (53,8 %) haben die Studienmedikation abgebrochen.

Die häufigsten Gründe für den Abbruch der Therapie waren Krankheitsprogression (73 Patient:innen, 21,2 %) oder unerwünschte Ereignisse aufgrund der Studienmedikation (63 Patient:innen, 18,3 %). Zum Database Cutoff Date vom 25. Juli 2024 hatten 11 Patient:innen (3,2 %) im Interventionsarm die Behandlung noch nicht beendet.

Im Kontrollarm haben 301 Patient:innen mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten. Zwei Patient:innen erhielten fälschlicherweise eine neoadjuvante Behandlung. Eine:r erhielt die neoadjuvante Behandlung mit Pembrolizumab für einen Zyklus und wurde danach für den Rest der Behandlung und der Studie dem Kontrollarm zugeordnet. Der:die andere Patient:in erhielt zwei Zyklen neoadjuvante Behandlung mit Pembrolizumab, wurde operiert und brach danach die Therapie ab. Diese:r Patient:in erhielt keine adjuvante Therapie und wurde deshalb für die Analysen der Nebenwirkungen der tatsächlich erhaltenen Behandlungsgruppe (Pembrolizumab) zugeordnet.

Im Kontrollarm haben 249 Patient:innen (82,7 %) die Behandlung abgeschlossen und 52 Patient:innen (17,3 %) die Studienmedikation abgebrochen. Die häufigsten Gründe für den Abbruch der Therapie waren unerwünschte Ereignisse aufgrund der Studienmedikation (15 Patient:innen, 5,0 %), Rücknahme der Einverständniserklärung (13 Patient:innen, 4,3 %) oder prüfärztliche Entscheidung (9 Patient:innen, 3,0 %). Zum Database Cutoff Date vom 25. Juli 2024 hatten alle Patient:innen im Kontrollarm die Behandlung beendet.

Im Hinblick auf das Geschlecht der Patient:innen sind die beiden Studienarme vergleichbar (männlich: 78,4 % im Interventionsarm und 79,1 % im Kontrollarm; weiblich: 21,6 % im Interventionsarm und 20,9 % im Kontrollarm). Das mittlere Alter der Patient:innen war 59,5 Jahre im Interventionsarm und 60,4 Jahre im Kontrollarm. Der Anteil an Patient:innen mit weißer Hautfarbe betrug 78,7 % im Interventionsarm und 77,6 % im Kontrollarm. In Bezug auf die Region waren die Patient:innen in den beiden Studienarmen ebenfalls vergleichbar (siehe Tabelle 4-16). Bezüglich des Tumorstadiums zu Studienbeginn sind die beiden Studienarme vergleichbar (Stadium III: 24,8 % im Interventionsarm und 26,3 % im Kontrollarm; Stadium IVA: 74,6 % im Interventionsarm und 73,4 % im Kontrollarm). Dies gilt ebenfalls für die Lokalisation des Primärtumors (Oropharynx: 9,8 % im Interventionsarm und 11,0 % im Kontrollarm; Mundhöhle: 60,5 % im Interventionsarm und 61,2 % im Kontrollarm; Larynx: 22,2 % im Interventionsarm und 20,0 % im Kontrollarm; Hypopharynx: 7,5 % im Interventionsarm und 7,5 % im Kontrollarm) sowie für den PD-L1 TPS-Status (TPS < 50 %: 70,3 % im Interventionsarm und 68,1 % im Kontrollarm; TPS ≥ 50 %: 29,7 % im Interventionsarm und 31,9 % im Kontrollarm). Beim Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)-Leistungsstatus zeigen sich geringe Unterschiede zwischen den Studienarmen (ECOG-Leistungsstatus von 0: 53,9 % im Interventionsarm und 60,0 % im Kontrollarm; ECOG-Leistungsstatus von 1: 46,1 % im Interventionsarm und 40,0 % im Kontrollarm). Beim Raucherstatus zeigen sich ebenfalls geringe Unterschiede zwischen den Studienarmen (nie: 17,6 % im Interventionsarm und 22,7 % im Kontrollarm; ehemalig: 49,0 % im Interventionsarm und 40,3 % im Kontrollarm; aktiv: 31,7 % im Interventionsarm und 36,1 % im Kontrollarm; unbekannt: 1,7 % im Interventionsarm und 0,9 % im Kontrollarm).

Insgesamt betrachtet zeigen sich keine wesentlichen Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsgruppen in Bezug auf die untersuchten Merkmale der Patient:innen (siehe Tabelle 4-16). Eine Verzerrung der Ergebnisse durch ungleiche Verteilung von Patient:innen unterschiedlicher Merkmalsausprägung in die beiden Behandlungsgruppen kann daher ausgeschlossen werden.

Bewertung auf Grundlage der Teilpopulation (PD-L1 CPS ≥ 1)

Im Rahmen der Zulassung kam es zu einer Einschränkung der Gesamtpopulation auf die Teilpopulation der Patient:innen mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 1). Die Verwendung des zu bewertenden Arzneimittels erfolgte zulassungskonform und auch die zVT mit Strahlentherapie $\pm$ Cisplatin im Kontrollarm wird vollständig abgebildet. Die Teilpopulation der Studie (PD-L1 CPS ≥ 1) kann als Grundlage für den Nachweis des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens im vorliegenden Anwendungsgebiet herangezogen werden.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Ergebnisse der Studie KEYNOTE 689 lassen sich aufgrund der Charakteristika des untersuchten Patientenkollektivs, des Studiendesigns und der zulassungskonformen Anwendung von Pembrolizumab als Monotherapie zur neoadjuvanten Behandlung und anschließend zur adjuvanten Behandlung in Kombination mit Strahlentherapie mit oder ohne begleitende Cisplatin-Therapie und dann als Monotherapie auf den deutschen Versorgungskontext übertragen. An der Studie KEYNOTE 689 nehmen 12 deutsche Studienzentren mit insgesamt 73 eingeschlossenen Patient:innen teil.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

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

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

Tabelle 4-19: 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 689	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials der Zulassungsstudie KEYNOTE 689 basiert auf den Ergebnissen der unter Anhang 4-F durchgeführten und durch Quellen belegten Einschätzung. Die Erzeugung der Randomisierungssequenz wurde in der Studie KEYNOTE 689 adäquat durchgeführt, die Gruppenzuteilung fand verdeckt statt. In dieser

offenen Studie waren Patient:innen und behandelnde Personen nicht verblindet. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren wurden nicht identifiziert.

Somit wird das Verzerrungspotenzial für die Studie KEYNOTE 689 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 4-20: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Mortalität ^a	Morbidität ^b	Gesundheits- bezogene Lebensqualität ^c	Nebenwirkungen ^d
KEYNOTE 689	ja	ja	ja	ja
a: Mortalität: Gesamtüberleben b: Morbidität: Ereignisfreies Überleben, Pathologische Komplettremission ^e , Fernmetastasenfreies Überleben ^e , Major Pathological Response ^e , Zeit bis zur ersten Folgetherapie (oder Tod), Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-H&N35) und Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) c: Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) d: Nebenwirkungen: Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten e: Diese Endpunkte werden in der vorliegenden Nutzenbewertung ergänzend dargestellt. EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30; EORTC QLQ-H&N35: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire (Head and Neck Cancer Module) - Core 35 items; EQ-5D: EuroQoL-5 Dimensions; VAS: Visuelle Analogskala				

4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT

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

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

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

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

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

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

1. Falls in einer Studie Responderanalysen unter Verwendung einer MID präspezifiziert sind und das Responsekriterium mindestens 15 % der Skalenspannweite des verwendeten

Erhebungsinstruments entspricht, sind diese Responderanalysen für die Bewertung darzustellen.

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

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

Zu unerwünschten Ereignissen (UE) sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,
2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),
3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,
4. Gesamtraten von UE differenziert nach Schweregrad, sofern dies in der/den relevante/n Studie/n erhoben wurde (z.B. gemäß CTCAE und/oder einer anderen etablierten bzw. validierten indikationsspezifischen Klassifikation) einschließlich einer Abgrenzung schwerer und nicht schwerer UE,
5. zu den unter 1, 2 und 4 genannten Kategorien (UE ohne weitere Differenzierung, SUE, UE differenziert nach Schweregrad) soll zusätzlich zu den Gesamtraten die Darstellung nach Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Class [SOCs] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA) jeweils nach folgenden Kriterien erfolgen:
 - UE (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
 - Schwere UE (z.B. CTCAE-Grad ≥ 3) und SUE: Ereignisse, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind

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

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

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

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

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

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

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

aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

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

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

Tabelle 4-21: Operationalisierung des Endpunkts Gesamtüberleben

Studie	Operationalisierung
KEYNOTE 689	Das Gesamtüberleben ist definiert als Zeitraum von der Randomisierung bis zum Tod, unabhängig von der zugrunde liegenden Ursache. Patient:innen, die im Verlauf der Studie nicht versterben oder „Lost to Follow-Up“ sind, werden zum Zeitpunkt des letzten Studienkontakts oder zum Zeitpunkt des Database Cutoff Dates vom 25. Juli 2024 zensiert, je nachdem, was zuerst eintritt. Nach Abbruch der Studienmedikation werden die Patient:innen alle 12 Wochen bis zum Tod, dem Widerruf der Einwilligung oder dem Studienende nachbeobachtet, je nachdem, was zuerst eintritt. Für die Auswertungen wird das Database Cutoff Date der Interimsanalyse 1 vom 25. Juli 2024 verwendet. Alle Auswertungen erfolgen auf Grundlage der ITT-Population.
ITT: Intention-To-Treat	

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

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

Tabelle 4-22: 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 689						
Gesamtüberleben	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
ITT: Intention-To-Treat						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für die Studie KEYNOTE 689 als niedrig eingestuft.

Da es sich bei der Studie KEYNOTE 689 um einen offenen Vergleich der beiden Studienarme handelt, waren die Endpunkterheber:innen nicht verblindet. Das offene Studiendesign hat jedoch keinen Einfluss auf diesen Endpunkt (105). Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren liegen nicht vor und es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

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

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

Tabelle 4-23: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 689 ^a	Pembrolizumab			SoC			Pembrolizumab vs. SoC	
	Patient:innen mit Ereignis		Mediane Ereigniszeit ^c in Monaten	Patient:innen mit Ereignis		Mediane Ereigniszeit ^c in Monaten	Hazard Ratio [95 %-KI] ^d	p-Wert ^{d,e}
	N ^b	n (%)	[95 %-KI]	N ^b	n (%)	[95 %-KI]		
Gesamtüberleben	347	106 (30,5)	Nicht erreicht [-; -]	335	128 (38,2)	61,8 [49,2; -]	0,72 [0,56; 0,94]	0,014
a: Database cutoff date: 25. Juli 2024 b: Anzahl der Patient:innen: Intention-to-Treat Population mit CPS ≥ 1 c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten d: Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Efron's Methode des Tie-Handling mit Behandlung als Kovariate stratifiziert nach Lokalisation des Primärtumors (Oropharynx/ Mundhöhle vs. Larynx vs. Hypopharynx) und Tumorstadium (III vs. IVA) e: Zweiseitiger p-Wert mittels Wald-Test CPS: Combined Positive Score; KI: Konfidenzintervall; SoC: Standard of Care								

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein positiver Effekt (HR [95 %-KI]: 0,72 [0,56; 0,94]; p = 0,014) zugunsten von Pembrolizumab. Die mediane Überlebenszeit wurde bei Patient:innen, die mit Pembrolizumab behandelt wurden, nicht erreicht und lag bei Patient:innen, die SoC erhalten haben, bei 61,8 Monaten (Tabelle 4-23; Abbildung 3). Die Überlebensrate zu Monat 12 betrug 86,3 % bei Patient:innen, die mit Pembrolizumab behandelt wurden, und 77,5 % bei Patient:innen, die SoC erhalten haben, zu Monat 24 betrug die Überlebensrate 75,3 % bei Patient:innen, die mit Pembrolizumab behandelt wurden, bzw. 67,3 % bei Patient:innen, die SoC erhalten haben, (Tabelle 4-24).

Tabelle 4-24: Überlebensrate zu spezifischen Zeitpunkten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Gesamtüberleben	Studie: KEYNOTE 689 ^a	
	Pembrolizumab N ^b = 347	SoC N ^b = 335
Kaplan-Meier Rate zu einem spezifischen Zeitpunkt, % [95%-KI] ^c		
Monat 6	94,2 [91,2; 96,2]	88,4 [84,4; 91,4]
Monat 12	86,3 [82,2; 89,5]	77,5 [72,6; 81,6]
Monat 24	75,3 [70,2; 79,7]	67,3 [61,7; 72,2]
Monat 36	69,0 [63,3; 74,0]	60,2 [54,1; 65,8]
Monat 48	64,0 [57,6; 69,6]	57,0 [50,4; 63,0]
Monat 60	60,1 [52,4; 66,8]	51,7 [43,8; 59,1]
a: Database cutoff date: 25. Juli 2024		
b: Anzahl der Patient:innen: Intention-to-Treat Population mit CPS ≥ 1		
c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten		
CPS: Combined Positive Score; KI: Konfidenzintervall; SoC: Standard of Care		

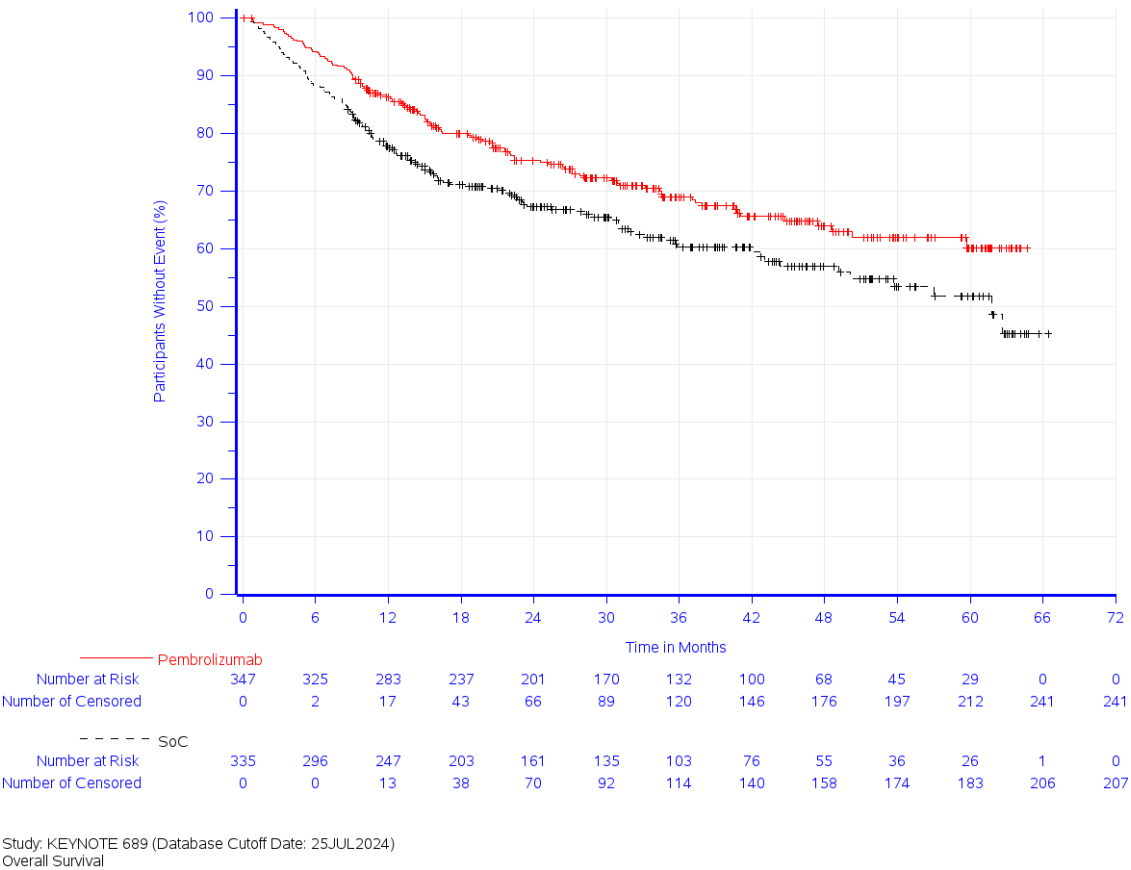


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesamtüberleben der Studie KEYNOTE 689
SoC: Standard of Care

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

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

4.3.1.3.1.2 Morbidität – RCT

4.3.1.3.1.2.1 Ereignisfreies Überleben – RCT

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

Tabelle 4-25: Operationalisierung des Endpunkts Ereignisfreies Überleben

Studie	Operationalisierung										
KEYNOTE 689	Hauptanalyse <i>Ereignisfreies Überleben gemäß BICR</i> Der Endpunkt <u>Ereignisfreies Überleben gemäß BICR</u> ist definiert als Zeitraum von der Randomisierung bis zum Auftreten eines der folgenden Ereignisse, je nachdem, was zuerst eintritt: • Radiologische Krankheitsprogression gemäß RECIST 1.1 (Ausnahme: Patient:innen, bei denen eine definitive Biopsie der fortgeschrittenen Läsion durchgeführt wird und bei denen keine histologischen Hinweise auf invasiven Krebs gefunden werden, erfüllen nicht die Kriterien für ein Ereignis) • Radiologische Krankheitsprogression während der neoadjuvanten Phase, die eine Operation verhindert • Lokale Progression oder Fernmetastasen oder Rezidiv (durch Bildgebung oder Biopsie beurteilt, falls angezeigt) • Tod jeglicher Ursache Eine sekundäre Malignität wird nicht als Ereignis gezählt. Patient:innen ohne Ereignis werden zum Zeitpunkt der letzten Krankheitsbewertung zensiert. Die Ereignisse für den Endpunkt Ereignisfreies Überleben gemäß BICR wurden durch ein verblindetes, unabhängiges, zentrales Prüfkomitee (BICR) erfasst. Die Zensierungsregeln für die Hauptanalyse des Ereignisfreies Überlebens sind: <table border="1"> <tr> <th>Situation</th><th>Analyse</th></tr> <tr> <td>Krankheitsprogression, Rezidiv oder Tod dokumentiert nach ≤ 1 fehlender Krankheitsbewertung und vor neuer gegen den Tumor gerichteten Behandlung, falls zutreffend</td><td>Ereignis zum Zeitpunkt der dokumentierten Krankheitsprogression, des Rezidivs oder des Todes</td></tr> <tr> <td>Krankheitsprogression, Rezidiv oder Tod dokumentiert nach ≥ 2 aufeinander folgenden fehlenden Krankheitsbewertungen oder nach neuer gegen den Tumor gerichteten Behandlung, falls zutreffend</td><td>Ereignis zum Zeitpunkt der dokumentierten Krankheitsprogression, des Rezidivs oder des Todes</td></tr> <tr> <td>Keine Krankheitsprogression, kein Rezidiv und kein Tod; keine neue gegen den Tumor gerichtete Behandlung initiiert</td><td>Zensierung zum Zeitpunkt der letzten Krankheitsbewertung</td></tr> <tr> <td>Keine Krankheitsprogression, kein Rezidiv und kein Tod; neue gegen den Tumor gerichtete Behandlung initiiert</td><td>Zensierung zum Zeitpunkt der letzten Krankheitsbewertung</td></tr> </table> Ergänzende Analysen In der vorliegenden Nutzenbewertung werden ergänzend zur oben genannten Operationalisierung das <u>Ereignisfreie Überleben gemäß Prüfarzt</u> sowie das <u>Post-hoc</u>	Situation	Analyse	Krankheitsprogression, Rezidiv oder Tod dokumentiert nach ≤ 1 fehlender Krankheitsbewertung und vor neuer gegen den Tumor gerichteten Behandlung, falls zutreffend	Ereignis zum Zeitpunkt der dokumentierten Krankheitsprogression, des Rezidivs oder des Todes	Krankheitsprogression, Rezidiv oder Tod dokumentiert nach ≥ 2 aufeinander folgenden fehlenden Krankheitsbewertungen oder nach neuer gegen den Tumor gerichteten Behandlung, falls zutreffend	Ereignis zum Zeitpunkt der dokumentierten Krankheitsprogression, des Rezidivs oder des Todes	Keine Krankheitsprogression, kein Rezidiv und kein Tod; keine neue gegen den Tumor gerichtete Behandlung initiiert	Zensierung zum Zeitpunkt der letzten Krankheitsbewertung	Keine Krankheitsprogression, kein Rezidiv und kein Tod; neue gegen den Tumor gerichtete Behandlung initiiert	Zensierung zum Zeitpunkt der letzten Krankheitsbewertung
Situation	Analyse										
Krankheitsprogression, Rezidiv oder Tod dokumentiert nach ≤ 1 fehlender Krankheitsbewertung und vor neuer gegen den Tumor gerichteten Behandlung, falls zutreffend	Ereignis zum Zeitpunkt der dokumentierten Krankheitsprogression, des Rezidivs oder des Todes										
Krankheitsprogression, Rezidiv oder Tod dokumentiert nach ≥ 2 aufeinander folgenden fehlenden Krankheitsbewertungen oder nach neuer gegen den Tumor gerichteten Behandlung, falls zutreffend	Ereignis zum Zeitpunkt der dokumentierten Krankheitsprogression, des Rezidivs oder des Todes										
Keine Krankheitsprogression, kein Rezidiv und kein Tod; keine neue gegen den Tumor gerichtete Behandlung initiiert	Zensierung zum Zeitpunkt der letzten Krankheitsbewertung										
Keine Krankheitsprogression, kein Rezidiv und kein Tod; neue gegen den Tumor gerichtete Behandlung initiiert	Zensierung zum Zeitpunkt der letzten Krankheitsbewertung										

Studie	Operationalisierung
	<u>adaptierte Ereignisfreie Überleben</u> dargestellt. <i>Ereignisfreies Überleben gemäß Prüfarzt</i> Die Ereignisse für den Endpunkt <u>Ereignisfreies Überleben gemäß Prüfarzt</u> wurden basierend auf der Beurteilung durch den:die Prüfarzt:Prüfärztin gemäß RECIST 1.1 erfasst. Die weitere Operationalisierung des Endpunkts Ereignisfreies Überleben gemäß Prüfarzt erfolgt wie in der Hauptanalyse beschrieben. <i>Post-hoc adaptiertes Ereignisfreies Überleben</i> Für den Endpunkt <u>Post-hoc adaptiertes Ereignisfreies Überleben gemäß BICR</u> wurde das Ereignisfreie Überleben gemäß BICR aus der Hauptanalyse um die folgenden Ereignisse erweitert: • Nicht krankheitsfrei nach Operation (Nicht-Erreichen einer R0-Resektion) • Keine Operation <i>Sensitivitätsanalysen</i> Die Haupt- und Sensitivitätsanalysen des Endpunkts Ereignisfreies Überleben der Studie KEYNOTE 689 unterscheiden sich in den Annahmen zum Zensierungs- und Ereignismechanismus. Alle Einzelheiten sind Abschnitt 4.2.5.4 zu entnehmen. Sensitivitätsanalysen werden durchgeführt für die Endpunkte Ereignisfreies Überleben gemäß BICR und Ereignisfreies Überleben gemäß Prüfarzt. Des Weiteren werden zur Hauptanalyse und zu den ergänzenden Analysen die Ergebnisse zu den jeweils oben gelisteten Einzelkomponenten des Endpunkts Ereignisfreies Überleben deskriptiv dargestellt. Für die Auswertungen wird das Database Cutoff Date der Interimsanalyse 1 vom 25. Juli 2024 verwendet. Alle Auswertungen erfolgen auf Grundlage der ITT-Population.
BICR: Blinded Independent Central Review, ITT: Intention-To-Treat; RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors	

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 4-26: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Ereignisfreies Überleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
KEYNOTE 689						
Ereignisfreies Überleben	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ITT: Intention-To-Treat						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für die Studie KEYNOTE 689 als niedrig eingestuft.

Die für die Ableitung eines Zusatznutzens maßgebliche präspezifizierte Auswertung des Ereignisfreien Überlebens gemäß BICR basiert auf einer verblindeten, unabhängigen und zentralen Bewertung. Für die ebenfalls präspezifizierte Auswertung gemäß Prüfarzt lag, da es sich bei der Studie KEYNOTE 689 um einen offenen Vergleich der beiden Studienarme handelt, keine Verblindung vor. Das Post-hoc adaptierte Ereignisfreie Überleben gemäß BICR basiert ebenfalls auf einer verblindeten, unabhängigen und zentralen Bewertung. Für den Endpunkt Ereignisfreies Überleben wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren liegen nicht vor und es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

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

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

Hauptanalyse**Ereignisfreies Überleben gemäß BICR**

Tabelle 4-27: Ergebnisse für den Endpunkt Ereignisfreies Überleben gemäß BICR aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 689 ^a	Pembrolizumab			SoC			Pembrolizumab vs. SoC	
	N ^b	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Monaten [95 %-KI]	N ^b	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] ^d	p-Wert ^{d,e}
Ereignisfreies Überleben (BICR Zensierungsregeln der Hauptanalyse)	347	128 (36,9)	59,7 [37,9; -]	335	156 (46,6)	29,6 [19,5; 41,9]	0,70 [0,55; 0,89]	0,003

a: Database cutoff date: 25. Juli 2024
b: Anzahl der Patient:innen: Intention-to-Treat Population mit CPS $\geq$ 1
c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten
d: Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Efron's Methode des Tie-Handling mit Behandlung als Kovariate stratifiziert nach Lokalisation des Primärtumors (Oropharynx/ Mundhöhle vs. Larynx vs. Hypopharynx) und Tumorstadium (III vs. IVA)
e: Zweiseitiger p-Wert mittels Wald-Test
BICR: Blinded Independent Central Review; CPS: Combined Positive Score; KI: Konfidenzintervall; SoC: Standard of Care

Tabelle 4-28: Übersicht der Einzelkomponenten zum Endpunkt Ereignisfreies Überleben gemäß BICR aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 689 ^a	Pembrolizumab (N ^b = 347)	SoC (N ^b = 335)
Art des ersten Ereignisses beim Ereignisfreien Überleben gemäß BICR basierend auf den RECIST 1.1 Kriterien (Zensierungsregeln der Hauptanalyse), n (%)		
Kein Ereignis	219 (63,1)	179 (53,4)
Ereignis	128 (36,9)	156 (46,6)
Todesfall	63 (18,2)	62 (18,5)
Fernmetastasen	24 (6,9)	51 (15,2)
Lokale Progression und Fernmetastasen	4 (1,2)	6 (1,8)
Lokale Progression/Rezidiv	37 (10,7)	37 (11,0)

a: Database cutoff date: 25. Juli 2024
b: Anzahl der Patient:innen: Intention-to-Treat Population mit CPS $\geq$ 1
BICR: Blinded Independent Central Review; CPS: Combined Positive Score; RECIST: Response Evaluation Criteria In Solid Tumors; SoC: Standard of Care

Tabelle 4-29: Kaplan-Meier-Raten für den Endpunkt Ereignisfreies Überleben gemäß BICR zu spezifischen Zeitpunkten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Ereignisfreies Überleben (BICR Zensierungsregeln der Hauptanalyse)	Studie: KEYNOTE 689 ^a	
	Pembrolizumab N ^b = 347	SoC N ^b = 335
Kaplan-Meier Rate zu einem spezifischen Zeitpunkt, % [95%-KI]^c		
Monat 6	86,2 [82,0; 89,5]	80,0 [75,1; 84,0]
Monat 12	74,8 [69,6; 79,2]	61,3 [55,5; 66,5]
Monat 24	64,6 [58,8; 69,8]	53,4 [47,4; 59,1]
Monat 36	58,2 [51,9; 64,0]	44,9 [38,4; 51,2]
Monat 48	52,1 [45,0; 58,8]	42,8 [35,9; 49,4]

a: Database cutoff date: 25. Juli 2024
b: Anzahl der Patient:innen: Intention-to-Treat Population mit CPS $\geq$ 1
c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten
BICR: Blinded Independent Central Review; CPS: Combined Positive Score; KI: Konfidenzintervall; SoC: Standard of Care

Für den Endpunkt Ereignisfreies Überleben gemäß BICR zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,70 [0,55; 0,89]; $p = 0,003$) zugunsten von Pembrolizumab gegenüber SoC. Das Risiko für ein Ereignis wurde für Patient:innen, die mit Pembrolizumab behandelt wurden gegenüber Patient:innen, die SoC erhalten haben, um 30,0 % gesenkt. Die mediane Zeit bis zum Ereignis lag bei Patient:innen, die mit Pembrolizumab behandelt wurden, bei 59,7 Monaten und bei Patient:innen, die SoC erhalten haben, bei 29,6 Monaten (Tabelle 4-27; Abbildung 4).

Insgesamt trat unter Pembrolizumab bei 36,9 % der Patient:innen und unter SoC bei 46,6 % der Patient:innen mindestens ein Ereignis auf. Bei 18,2 % der Patient:innen unter Pembrolizumab traten Todesfälle als Ereignis auf, unter SoC beträgt der Anteil 18,5 %. Fernmetastasen traten bei 6,9 % der Patient:innen unter Pembrolizumab auf und bei 15,2 % der Patient:innen unter SoC. Eine lokale Progression und zeitgleiche Fernmetastasierung trat bei 1,2 % der Patient:innen, die mit Pembrolizumab behandelt wurden auf, bei Patient:innen, die SoC erhalten haben, bei 1,8 % (siehe Tabelle 4-28: Lokale Progression und Fernmetastasen). Eine lokale Progression oder ein Rezidiv traten bei 10,7 % der Patient:innen unter Pembrolizumab auf und bei 11,0 % der Patient:innen unter SoC (Tabelle 4-28).

Der Anteil an Patient:innen unter Pembrolizumab mit Ereignisfreiem Überleben gemäß BICR zu Monat 12 betrug 74,8 % und 61,3 % bei Patient:innen unter SoC. Zu Monat 36 betrug der Anteil 58,2 % bei Patient:innen unter Pembrolizumab und 44,9 % unter SoC (Tabelle 4-29).

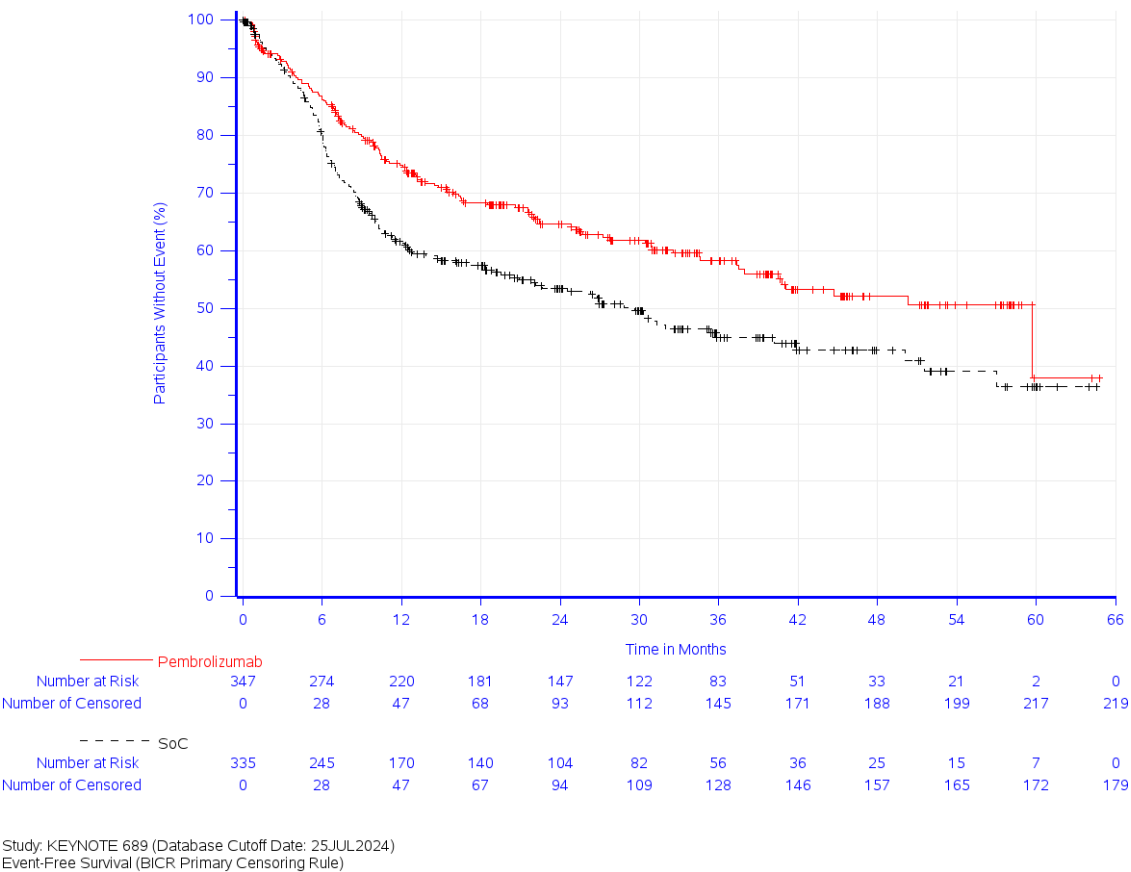


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Ereignisfreies Überleben gemäß BICR der Studie KEYNOTE 689

SoC: Standard of Care

Ergänzende Analysen

Ereignisfreies Überleben gemäß Prüfarzt

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

Studie: KEYNOTE 689 ^a	Pembrolizumab			SoC			Pembrolizumab vs. SoC	
	Patient:innen mit Ereignis		Mediane Ereigniszeit ^c in Monaten	Patient:innen mit Ereignis		Mediane Ereigniszeit ^c in Monaten	Hazard Ratio [95 %-KI] ^d	p-Wert ^{d,e}
	N ^b	n (%)	[95 %-KI]	N ^b	n (%)	[95 %-KI]		
Ereignisfreies Überleben (INV Zensierungsregeln der Hauptanalyse)	347	127 (36,6)	Nicht erreicht [37,9; -]	335	161 (48,1)	26,9 [18,3; 35,8]	0,68 [0,54; 0,86]	0,001
a: Database cutoff date: 25. Juli 2024 b: Anzahl der Patient:innen: Intention-to-Treat Population mit CPS ≥ 1 c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten d: Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Efron's Methode des Tie-Handling mit Behandlung als Kovariate stratifiziert nach Lokalisation des Primärtumors (Oropharynx/ Mundhöhle vs. Larynx vs. Hypopharynx) und Tumorstadium (III vs. IVA) e: Zweiseitiger p-Wert mittels Wald-Test CPS: Combined Positive Score; INV: Prüfarzt (Investigator); KI: Konfidenzintervall; SoC: Standard of Care								

Tabelle 4-31: Übersicht der Einzelkomponenten zum Endpunkt Ereignisfreies Überleben gemäß Prüfarzt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 689 ^a	Pembrolizumab (N ^b = 347)	SoC (N ^b = 335)
Art des ersten Ereignisses beim Ereignisfreien Überleben gemäß Prüfarzt (Zensierungsregeln der Hauptanalyse), n (%)		
Kein Ereignis	220 (63,4)	174 (51,9)
Ereignis	127 (36,6)	161 (48,1)
Todesfall	55 (15,9)	61 (18,2)
Progression/Rezidiv	72 (20,7)	100 (29,9)
a: Database cutoff date: 25. Juli 2024		
b: Anzahl der Patient:innen: Intention-to-Treat Population mit CPS ≥ 1		
CPS: Combined Positive Score; SoC: Standard of Care		

Tabelle 4-32: Kaplan-Meier-Raten für den Endpunkt Ereignisfreies Überleben gemäß Prüfarzt zu spezifischen Zeitpunkten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Ereignisfreies Überleben (INV Zensierungsregeln der Hauptanalyse)	Studie: KEYNOTE 689 ^a	
	Pembrolizumab N ^b = 347	SoC N ^b = 335
Kaplan-Meier Rate zu einem spezifischen Zeitpunkt, % [95%-KI]^c		
Monat 6	84,7 [80,3; 88,2]	79,3 [74,4; 83,4]
Monat 12	73,2 [67,9; 77,7]	61,7 [56,0; 66,9]
Monat 24	63,3 [57,4; 68,5]	52,1 [46,1; 57,7]
Monat 36	58,3 [52,1; 64,1]	43,5 [37,0; 49,8]
Monat 48	51,9 [44,7; 58,7]	40,6 [33,7; 47,3]
a: Database cutoff date: 25. Juli 2024		
b: Anzahl der Patient:innen: Intention-to-Treat Population mit CPS ≥ 1		
c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten		
CPS: Combined Positive Score; INV: Prüfarzt (Investigator); KI: Konfidenzintervall; SoC: Standard of Care		

Für den Endpunkt Ereignisfreies Überleben gemäß Prüfarzt zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]:0,68 [0,54; 0,86]; p = 0,001) zugunsten von Pembrolizumab gegenüber SoC. Das Risiko für ein Ereignis wurde durch Pembrolizumab gegenüber SoC um 32,0 % gesenkt. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wurde bei Patient:innen, die mit Pembrolizumab behandelt wurden, nicht erreicht und bei Patient:innen, die SoC erhalten haben, bei 26,9 Monaten (Tabelle 4-30; Abbildung 5).

Insgesamt trat unter Pembrolizumab bei 36,6 % der Patient:innen und unter SoC bei 48,1 % der Patient:innen mindestens ein Ereignis auf. Bei 15,9 % der Patient:innen unter Pembrolizumab traten Todesfälle als Ereignis auf, unter SoC beträgt der Anteil 18,2 %. Eine Progression oder ein Rezidiv traten bei 20,7 % der Patient:innen, die mit Pembrolizumab behandelt wurden auf, und bei Patient:innen, die SoC erhalten haben, bei 29,9 % der Patient:innen (Tabelle 4-31).

Der Anteil an Patient:innen unter Pembrolizumab mit Ereignisfreiem Überleben gemäß Prüfarzt zu Monat 12 betrug 73,2 % und 61,7 % bei Patient:innen unter SoC. Zu Monat 36 betrug der Anteil 58,3 % bei Patient:innen unter Pembrolizumab und 43,5 % bei Patient:innen unter SoC (Tabelle 4-32).

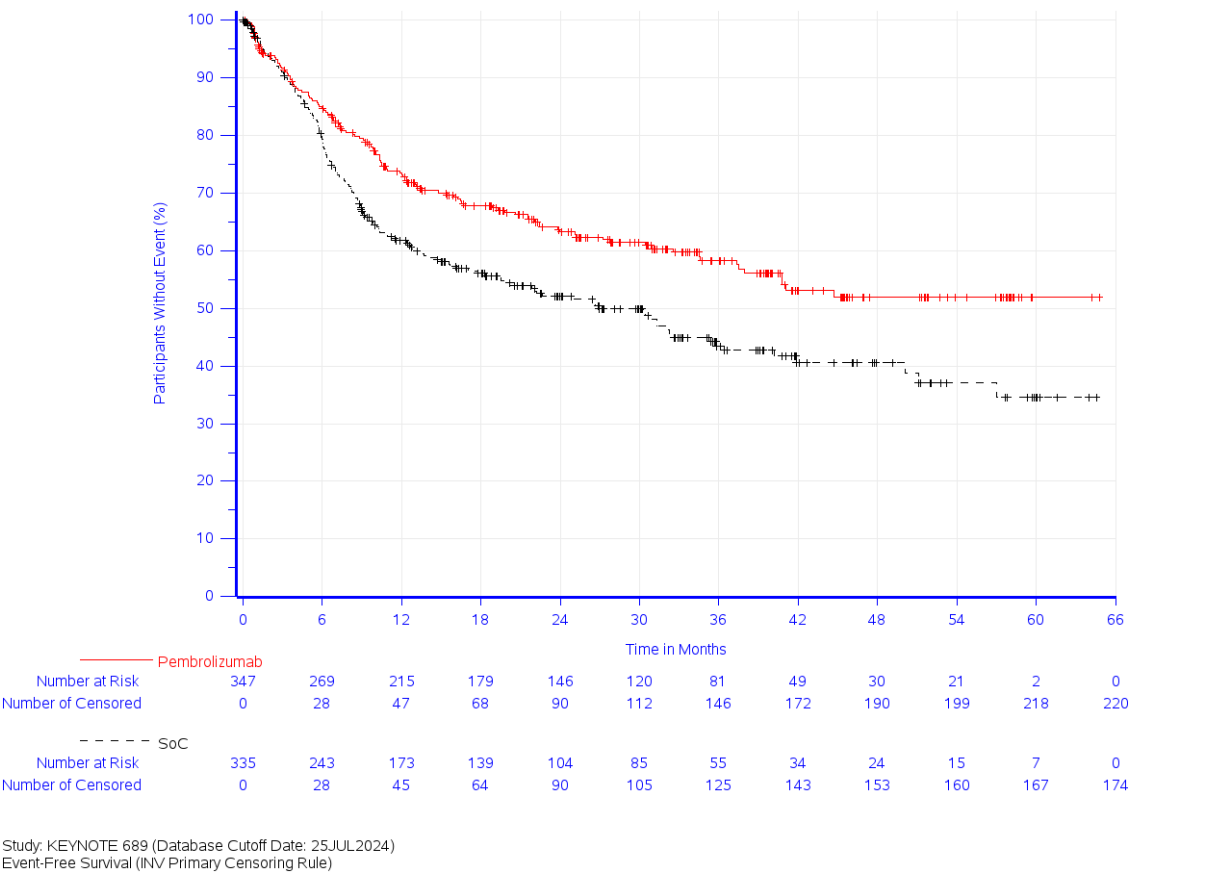


Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Ereignisfreies Überleben gemäß Prüfarzt der Studie KEYNOTE 689
SoC: Standard of Care

Post-hoc adaptiertes Ereignisfreies Überleben gemäß BICR
Tabelle 4-33: Ergebnisse für den Endpunkt Post-hoc adaptiertes Ereignisfreies Überleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 689 ^a	Pembrolizumab			SoC			Pembrolizumab vs. SoC	
	N ^b	Patient:innen mit Ereignis	Mediane Ereigniszeit ^c in Monaten	N ^b	Patient:innen mit Ereignis	Mediane Ereigniszeit ^c in Monaten	Hazard Ratio [95 %-KI] ^d	p-Wert ^{d,e}
		n (%)	[95 %-KI]			[95 %-KI]		
Ereignisfreies Überleben (Post-hoc adaptierte Analyse) ^f	347	155 (44,7)	37,5 [25,2; -]	335	193 (57,6)	12,0 [8,5; 22,1]	0,66 [0,54; 0,82]	< 0,001

a: Database cutoff date: 25. Juli 2024

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

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

d: Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Efron's Methode des Tie-Handling mit Behandlung als Kovariate stratifiziert nach Lokalisation des Primärtumors (Oropharynx/ Mundhöhle vs. Larynx vs. Hypopharynx) und Tumorstadium (III vs. IVA)

e: Zweiseitiger p-Wert mittels Wald-Test

f: Analyse, bei welcher das Vorliegen eines Ereignisses das Scheitern des kurativen Therapieansatzes bedeutet

CPS: Combined Positive Score; KI: Konfidenzintervall; SoC: Standard of Care

Tabelle 4-34: Übersicht der Einzelkomponenten zum Endpunkt Post-hoc adaptiertes Ereignisfreies Überleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 689 ^a	Pembrolizumab (N ^b = 347)	SoC (N ^b = 335)
Art des ersten Ereignisses beim Ereignisfreien Überleben gemäß BICR (Post-hoc adaptierte Analyse), ^c, n (%)		
Kein Ereignis	192 (55,3)	142 (42,4)
Ereignis	155 (44,7)	193 (57,6)
Todesfall	41 (11,8)	36 (10,7)
Fernmetastasen	19 (5,5)	40 (11,9)
Lokale Progression und Fernmetastasen	2 (0,6)	4 (1,2)
Lokale Progression/Rezidiv	23 (6,6)	27 (8,1)
Keine R0-Resektion	32 (9,2)	45 (13,4)
Keine Operation ^d	38 (11,0)	41 (12,2)

a: Database cutoff date: 25. Juli 2024
b: Anzahl der Patient:innen: Intention-to-Treat Population mit CPS $\geq$ 1
c: Analyse, bei welcher das Vorliegen eines Ereignisses das Scheitern des kurativen Therapieansatzes bedeutet
d: Gründe für das Ausbleiben einer Operation sind: Entscheidung des Arztes, Unerwünschtes Ereignis, Patienten-Wunsch, Krankheitsprogression, nicht resezierbarer Tumor, nicht in der Studie enthaltene Krebstherapie und "Lost to Follow-up"
BICR: Blinded Independent Central Review; CPS: Combined Positive Score; SoC: Standard of Care

Tabelle 4-35: Kaplan-Meier-Raten für den Endpunkt Post-hoc adaptiertes Ereignisfreies Überleben zu spezifischen Zeitpunkten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Ereignisfreies Überleben (Post-hoc adaptierte Analyse) ^b	Studie: KEYNOTE 689 ^a	
	Pembrolizumab N ^c = 347	SoC N ^c = 335
Kaplan-Meier Rate zu einem spezifischen Zeitpunkt, % [95%-KI]^d		
Monat 6	71,9 [66,7; 76,4]	61,6 [56,0; 66,6]
Monat 12	64,4 [59,0; 69,4]	49,7 [44,1; 55,1]
Monat 24	56,6 [50,8; 61,9]	43,8 [38,1; 49,3]
Monat 36	51,2 [45,0; 57,0]	36,7 [30,7; 42,6]
Monat 48	46,0 [39,2; 52,5]	35,6 [29,5; 41,8]

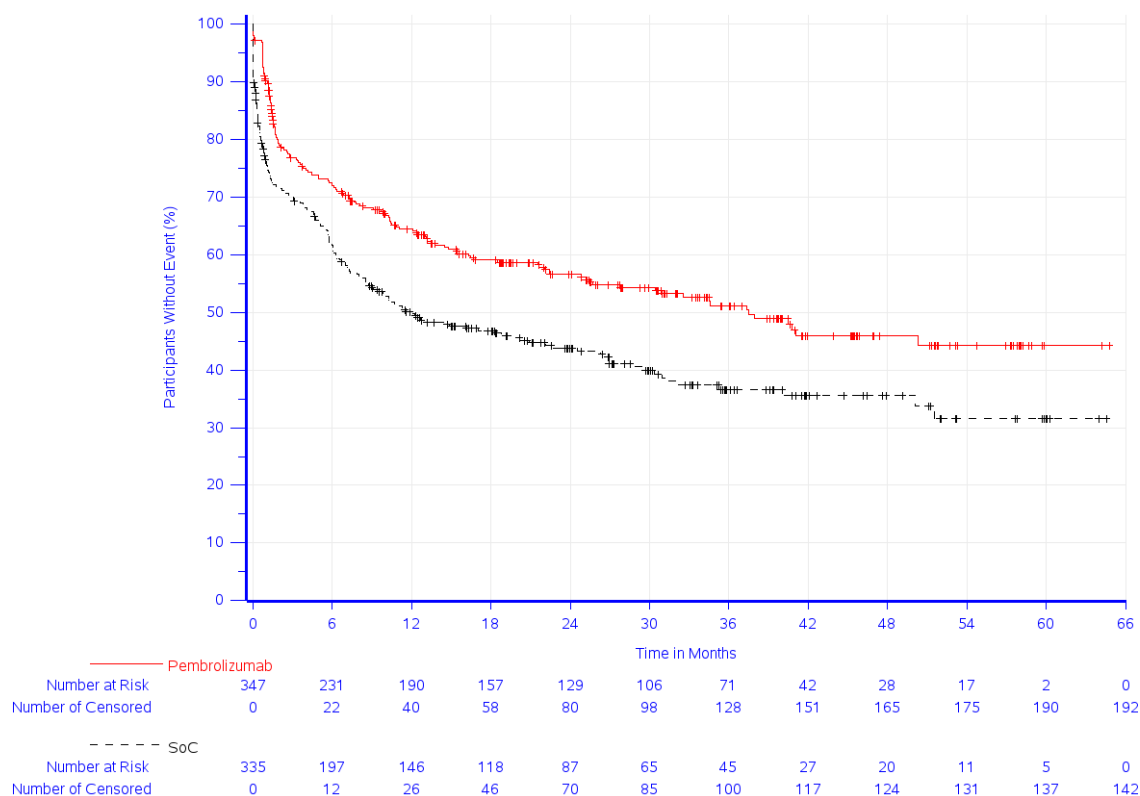
a: Database cutoff date: 25. Juli 2024
b: Analyse, bei welcher das Vorliegen eines Ereignisses das Scheitern des kurativen Therapieansatzes bedeutet
c: Anzahl der Patient:innen: Intention-to-Treat Population mit CPS $\geq$ 1
d: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten
CPS: Combined Positive Score; KI: Konfidenzintervall; SoC: Standard of Care

Für den Endpunkt Post-hoc adaptiertes Ereignisfreies Überleben gemäß BICR zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,66 [0,54; 0,82]; $p < 0,001$) zugunsten Pembrolizumab gegenüber SoC. Das Risiko für ein Ereignis wurde durch Pembrolizumab gegenüber SoC um 34,0 % gesenkt. Die mediane Zeit bis zum Ereignis lag bei Patient:innen, die mit Pembrolizumab behandelt wurden, bei 37,5 Monaten und bei Patient:innen, die SoC erhalten haben, bei 12,0 Monaten (Tabelle 4-33; Abbildung 6).

Insgesamt trat unter Pembrolizumab bei 44,7 % der Patient:innen und unter SoC bei 57,6 % der Patient:innen mindestens ein Ereignis auf. Bei 11,8 % der Patient:innen unter Pembrolizumab traten Todesfälle als Ereignis auf, unter SoC beträgt der Anteil 10,7 %. Fernmetastasen traten bei 5,5 % der Patient:innen unter Pembrolizumab auf und bei 11,9 % der Patient:innen unter SoC. Eine lokale Progression und Fernmetastasen traten bei 0,6 % der Patient:innen, die mit Pembrolizumab behandelt wurden auf, bei Patient:innen, die SoC erhalten haben bei 1,2 %. Eine lokale Progression oder ein Rezidiv traten bei 6,6 % der Patient:innen unter

Pembrolizumab auf und bei 8,1 % der Patient:innen unter SoC. Unter Pembrolizumab wurde bei 9,2 % der Patient:innen keine R0-Resektion erreicht, unter SoC bei 13,4 % der Patient:innen. 11,0 % der Patient:innen unter Pembrolizumab wurden nicht wie ursprünglich geplant operiert, unter SoC waren es 12,2 % der Patient:innen (Tabelle 4-34).

Der Anteil an Patient:innen unter Pembrolizumab mit Post-hoc adaptiertem Ereignisfreiem Überleben zu Monat 12 betrug 64,4 % und 49,7 % bei Patient:innen unter SoC. Zu Monat 36 betrug der Anteil 51,2 % bei Patient:innen unter Pembrolizumab und 36,7 % unter SoC (Tabelle 4-35).



Study: KEYNOTE 689 (Database Cutoff Date: 25JUL2024)
Event-Free Survival (Post-hoc Adapted Analysis)

Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Post-hoc adaptiertes Ereignisfreies Überleben der Studie KEYNOTE 689

SoC: Standard of Care

Sensitivitätsanalysen

Tabelle 4-36: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt Ereignisfreies Überleben gemäß BICR aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 689 ^a	Pembrolizumab			SoC			Pembrolizumab vs. SoC	
	Patient:innen mit Ereignis N ^b	Mediane Ereigniszeit ^c in Monaten [95 %-KI]		Patient:innen mit Ereignis N ^b	Mediane Ereigniszeit ^c in Monaten [95 %-KI]		Hazard Ratio [95 %-KI] ^d	p-Wert ^{d,e}
Ereignisfreies Überleben (BICR Zensierungsregeln der Sensitivitätsanalyse)	347	99 (28,5)	Nicht erreicht [-; -]	335	135 (40,3)	31,9 [22,1; -]	0,67 [0,51; 0,87]	0,002

a: Database cutoff date: 25. Juli 2024

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

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

d: Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Efron's Methode des Tie-Handling mit Behandlung als Kovariate stratifiziert nach Lokalisation des Primärtumors (Oropharynx/ Mundhöhle vs. Larynx vs. Hypopharynx) und Tumorstadium (III vs. IVA)

e: Zweiseitiger p-Wert mittels Wald-Test

BICR: Blinded Independent Central Review; CPS: Combined Positive Score; KI: Konfidenzintervall; SoC: Standard of Care

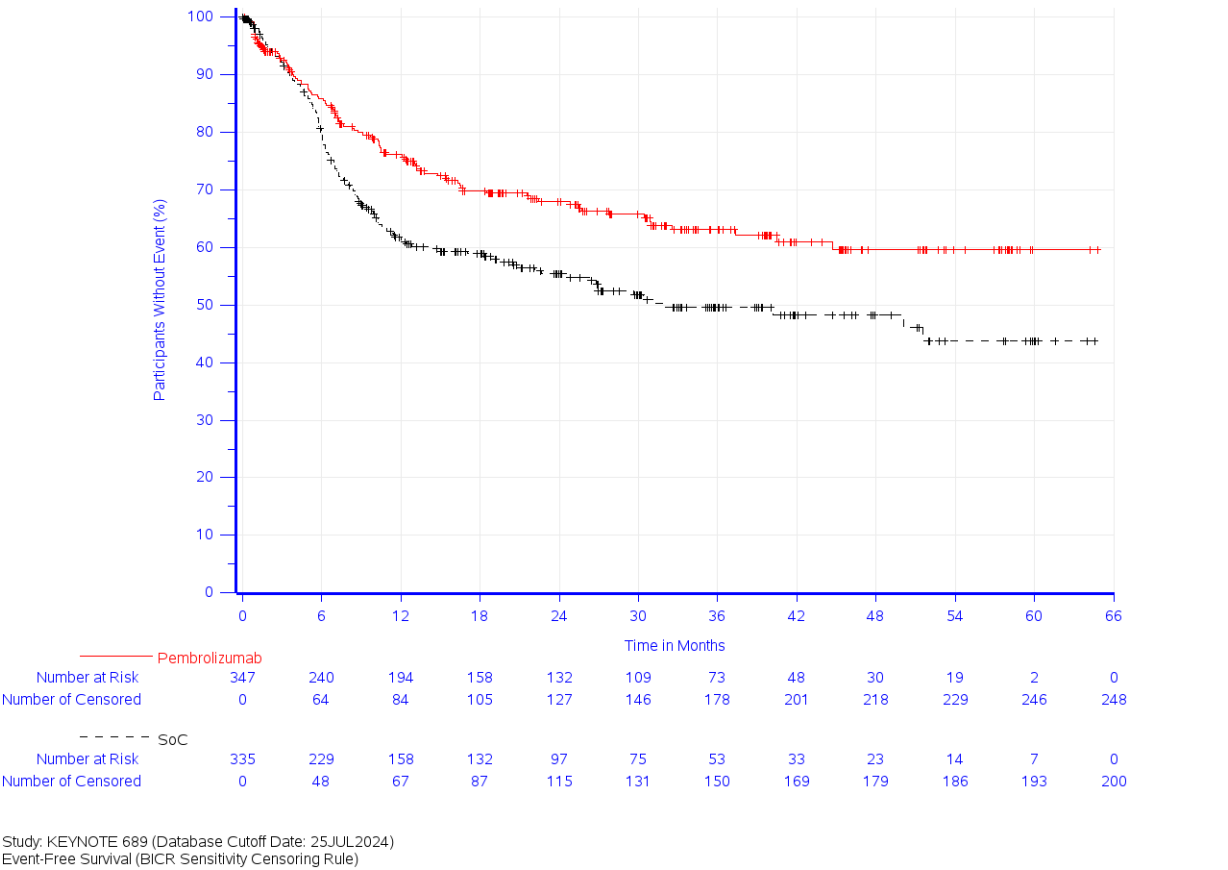


Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurve der Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt Ereignisfreies Überleben gemäß BICR der Studie KEYNOTE 689

BICR: Blinded Independent Central Review; SoC: Standard of Care

Tabelle 4-37: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt Ereignisfreies Überleben gemäß Prüfarzt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 689 ^a	Pembrolizumab			SoC			Pembrolizumab vs. SoC	
	Patient:innen mit Ereignis		Mediane Ereigniszeit ^c in Monaten [95 %-KI]	Patient:innen mit Ereignis		Mediane Ereigniszeit ^c in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] ^d	p-Wert ^{d,e}
	N ^b	n (%)		N ^b	n (%)			
Ereignisfreies Überleben (INV Zensierungsregeln der Sensitivitätsanalyse)	347	106 (30,5)	Nicht erreicht [-; -]	335	141 (42,1)	31,3 [19,5; 51,1]	0,68 [0,53; 0,87]	0,003

a: Database cutoff date: 25. Juli 2024

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

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

d: Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Efron's Methode des Tie-Handling mit Behandlung als Kovariate stratifiziert nach Lokalisation des Primärtumors (Oropharynx/ Mundhöhle vs. Larynx vs. Hypopharynx) und Tumorstadium (III vs. IVA)

e: Zweiseitiger p-Wert mittels Wald-Test

CPS: Combined Positive Score; INV: Prüfarzt (Investigator); KI: Konfidenzintervall; SoC: Standard of Care

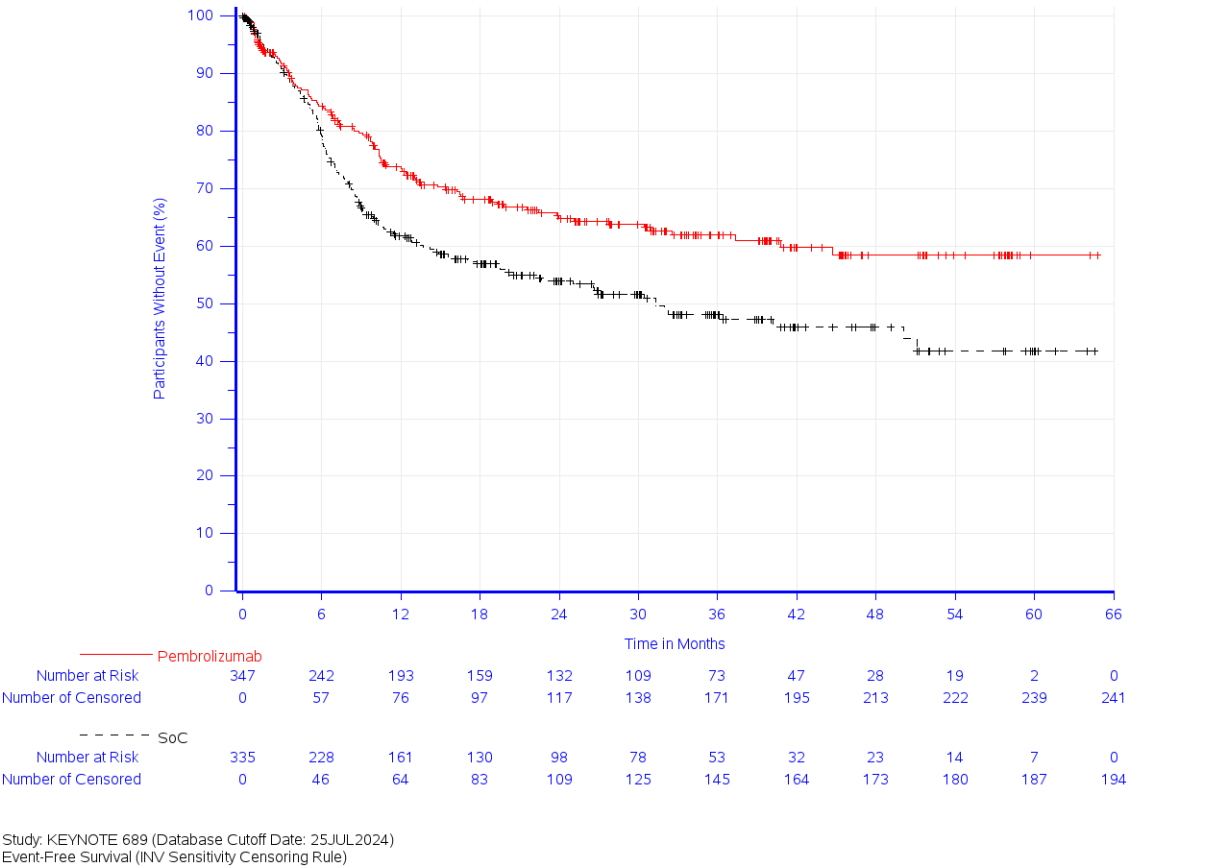


Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurve der Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt Ereignisfreies Überleben gemäß Prüfarzt der Studie KEYNOTE 689
SoC: Standard of Care

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

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

4.3.1.3.1.2.2 Zeit bis zur ersten Folgetherapie (oder Tod) - RCT

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

Tabelle 4-38: Operationalisierung des Endpunkts Zeit bis zur ersten Folgetherapie (oder Tod)

Studie	Operationalisierung
KEYNOTE 689	Hauptanalyse Eine onkologische Folgetherapie bezieht sich auf die onkologische systemische Studienmedikation bzw. eine Radiotherapie, die Patient:innen nach der Studienbehandlung, dem Studienabbruch, nach Beendigung der Studie oder nach der Randomisierung (für randomisierte, aber nicht behandelte Patient:innen) erhalten haben. Die Studienbehandlung umfasst die laut Protokoll vorgesehenen Therapien, die in der neoadjuvanten und adjuvanten Phase verabreicht werden, sowie die laut Protokoll vorgesehene Operation und/oder Radiotherapie im Rahmen der Studie. Die <u>Zeit bis zur ersten Folgetherapie</u> ist definiert als Zeitraum von der Randomisierung bis zum Beginn der ersten onkologischen Folgetherapie. Patient:innen, die vor dem Erhalt einer onkologischen Folgetherapie versterben, werden zensiert. Patient:innen ohne onkologische Folgetherapie zum Zeitpunkt des Database Cutoff Dates vom 25. Juli 2024 werden zum Zeitpunkt letzten Studienkontakts oder zum Zeitpunkt des Database Cutoff Dates zensiert, je nachdem, was zuerst eintritt. Ergänzende Analyse In der vorliegenden Nutzenbewertung wird ergänzend zur oben genannten Operationalisierung die <u>Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod</u> dargestellt, definiert als Zeitraum von der Randomisierung bis zum Beginn der ersten onkologischen Folgetherapie oder bis zum Tod, je nachdem, was zuerst eintritt. Patient:innen ohne onkologische Folgetherapie zum Zeitpunkt des Database Cutoff Dates vom 25. Juli 2024 werden zum Zeitpunkt letzten Studienkontakts oder zum Zeitpunkt des Database Cutoff Dates zensiert, je nachdem, was zuerst eintritt. Für die Auswertungen wird das Database Cutoff Date der Interimsanalyse 1 vom 25. Juli 2024 verwendet. Alle Auswertungen erfolgen auf Grundlage der ITT-Population.
ITT: Intention-To-Treat	

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

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

Tabelle 4-39: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie (oder Tod) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
KEYNOTE 689						
Zeit bis zur ersten Folgetherapie (oder Tod)	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
ITT: Intention-To-Treat						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für die Studie KEYNOTE 689 als niedrig eingestuft.

Eine Folgetherapie wird in der Regel erst nach Auftreten einer Krankheitsprogression bzw. eines Rezidivs initiiert. Da es sich bei der Studie KEYNOTE 689 um einen offenen Vergleich der beiden Studienarme handelt, erfolgte die Auswertung des Endpunkts Zeit bis zur ersten Folgetherapie (oder Tod) nicht verblindet. Allerdings ist davon auszugehen, dass dabei häufig eine zeitnahe Therapieanpassung erfolgte und somit kein erhöhtes Verzerrungspotenzial vorliegt. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren liegen nicht vor. Auch gibt es keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

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

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

Hauptanalyse

Tabelle 4-40: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 689 ^a	Pembrolizumab			SoC			Pembrolizumab vs. SoC	
	Patient:innen mit Ereignis N ^b	Mediane Ereigniszeit ^c in Monaten [95 %-KI]		Patient:innen mit Ereignis N ^b	Mediane Ereigniszeit ^c in Monaten [95 %-KI]		Hazard Ratio [95 %-KI] ^d	p-Wert ^{d,e}
Zeit bis zur ersten Folgetherapie	347	76 (21,9)	Nicht erreicht [-; -]	335	84 (25,1)	Nicht erreicht [-; -]	0,85 [0,62; 1,15]	0,292

a: Database cutoff date: 25. Juli 2024
b: Anzahl der Patient:innen: Intention-to-Treat Population mit CPS $\geq$ 1
c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten
d: Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Efron's Methode des Tie-Handling mit Behandlung als Kovariate stratifiziert nach Lokalisation des Primärtumors (Oropharynx/ Mundhöhle vs. Larynx vs. Hypopharynx) und Tumorstadium (III vs. IVA)
e: Zweiseitiger p-Wert mittels Wald-Test
CPS: Combined Positive Score; KI: Konfidenzintervall; SoC: Standard of Care

Für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie zeigt sich ein numerischer Vorteil (HR [95 %-KI]: 0,85 [0,62; 1,15]; p = 0,292) zugunsten von Pembrolizumab gegenüber SoC. Die mediane Zeit bis zur ersten Folgetherapie wurde in beiden Studienarmen nicht erreicht (Tabelle 4-40; Abbildung 9).

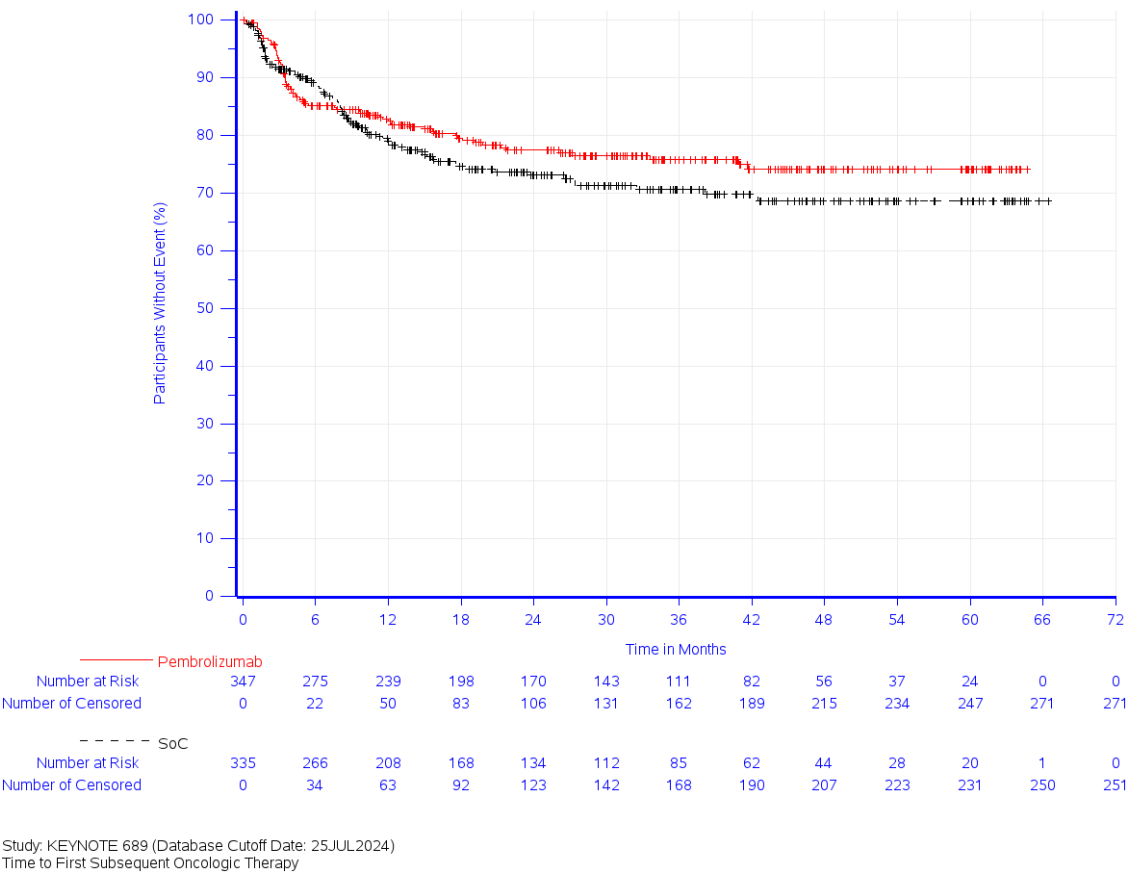


Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie der Studie KEYNOTE 689
SoC: Standard of Care

Ergänzende Analyse

Tabelle 4-41: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 689 ^a	Pembrolizumab			SoC			Pembrolizumab vs. SoC	
	N ^b	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Monaten [95 %-KI]	N ^b	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] ^d	p-Wert ^{d,e}
Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod	347	139 (40,1)	Nicht erreicht [41,7; -]	335	162 (48,4)	38,1 [26,4; 57,0]	0,78 [0,62; 0,98]	0,033

a: Database cutoff date: 25. Juli 2024

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

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

d: Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Efron's Methode des Tie-Handling mit Behandlung als Kovariate stratifiziert nach Lokalisation des Primärtumors (Oropharynx/ Mundhöhle vs. Larynx vs. Hypopharynx) und Tumorstadium (III vs. IVA)

e: Zweiseitiger p-Wert mittels Wald-Test

CPS: Combined Positive Score; KI: Konfidenzintervall; SoC: Standard of Care

Die ergänzende Analyse Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod bestätigt das Ergebnis der Hauptanalyse und zeigt einen statistisch signifikanten Vorteil (HR [95 %-KI]: 0,78 [0,62; 0,98]; p = 0,033) von Pembrolizumab gegenüber SoC. Die mediane Zeit bis zur ersten

Folgetherapie oder Tod wurde bei Patient:innen, die mit Pembrolizumab behandelt wurden, nicht erreicht und lag bei Patient:innen, die SoC erhalten haben, bei 38,1 Monaten (Tabelle 4-41; Abbildung 10).

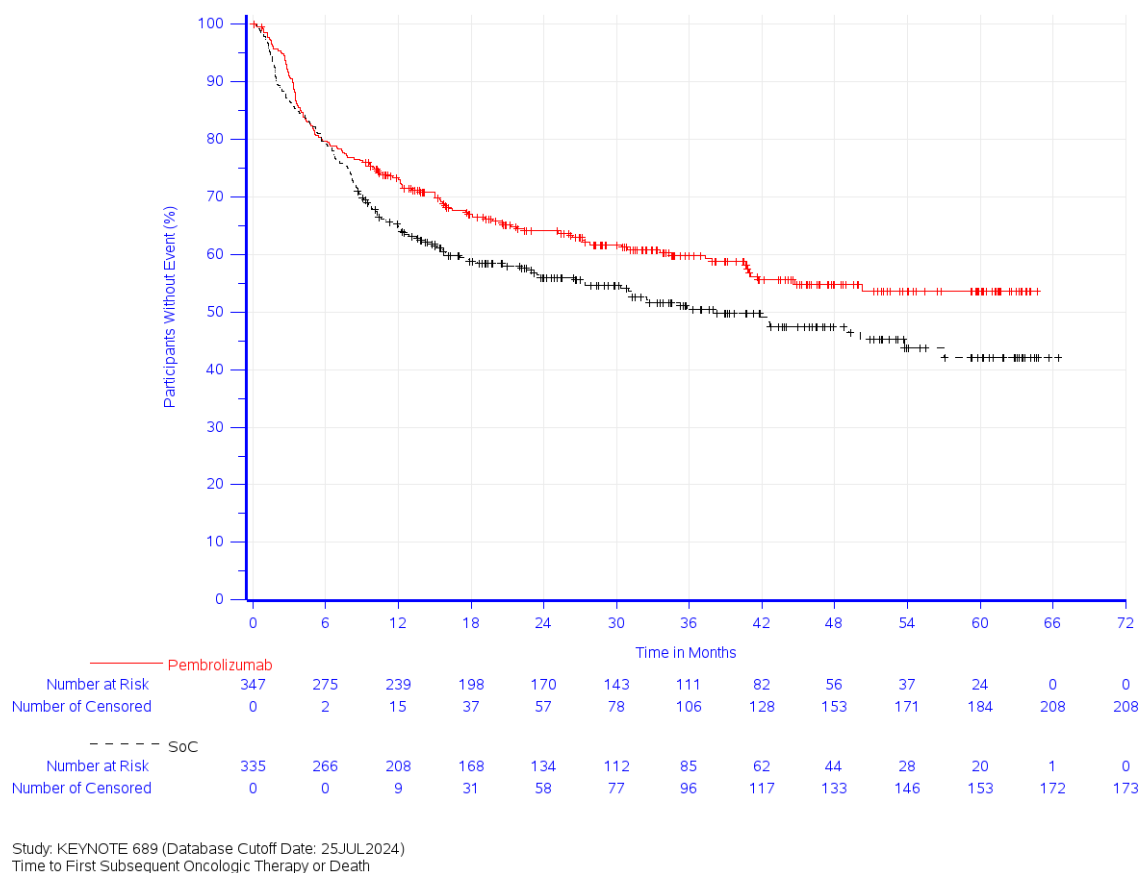


Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod der Studie KEYNOTE 689

SoC: Standard of Care

Ergänzende Übersicht der Folgetherapien

Nachfolgend finden sich ergänzende Angaben zu den verabreichten Folgetherapien für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie (oder Tod) in der Studie KEYNOTE 689.

In Tabelle 4-42 sowie Tabelle 4-43 finden sich Angaben zu den ersten onkologischen Folgetherapien. In Tabelle 4-44 werden die verabreichten onkologischen systemischen Folgetherapien insgesamt dargestellt.

Tabelle 4-42: Übersicht der ersten onkologischen Folgetherapien aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Erste onkologische Folgetherapie	Studie: KEYNOTE 689 ^a	
	Pembrolizumab (N ^b = 347)	SoC (N ^b = 335)
Erste onkologische Folgetherapie, n (%)		
Erste Folgetherapie war eine systemische Therapie	42 (12,1)	59 (17,6)
Erste Folgetherapie war eine Radiotherapie	20 (5,8)	17 (5,1)
Erste Folgetherapie war eine systemische Therapie und Radiotherapie ^c	14 (4,0)	8 (2,4)
Verstorben ohne eine Folgetherapie erhalten zu haben	63 (18,2)	78 (23,3)
Hatte keine Folgetherapie erhalten oder eine Folgetherapie war nicht angezeigt und ist nicht verstorben	208 (59,9)	173 (51,6)
a: Database cutoff date: 25. Juli 2024		
b: Anzahl der Patient:innen: Intention-to-Treat Population mit CPS ≥ 1		
c: Patient:innen die sowohl eine systemische Therapie, als auch Radiotherapie erhalten haben, werden nur einmal in der kombinierten Kategorie gewertet		
CPS: Combined Positive Score; SoC: Standard of Care		

Tabelle 4-43: Übersicht der ersten onkologischen systemischen Folgetherapien aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 689 ^a Therapiekategorie ^b Therapiebezeichnung ^c	Patient:innen mit Ereignis n (%)	
	Pembrolizumab (N ^d = 347)	SoC (N ^d = 335)
Patient:innen, die als erstes eine systemische Folgetherapie erhalten haben	56 (16,1)	67 (20,0)
Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Inhibitoren	14 (4,0)	4 (1,2)
Cetuximab	13 (3,7)	4 (1,2)
Cetuximab Sarotalocan Sodium	1 (0,3)	0 (0,0)
Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Tyrosin Kinase Inhibitoren	0 (0,0)	1 (0,3)
Afatinib	0 (0,0)	1 (0,3)
Prüfpräparat	1 (0,3)	0 (0,0)
Prüfpräparat	1 (0,3)	0 (0,0)
Mehrere	12 (3,5)	9 (2,7)
Paclitaxel	12 (3,5)	5 (1,5)
Evorpacept	0 (0,0)	2 (0,6)
Cefuroxim	1 (0,3)	0 (0,0)
Eftilagimod Alfa	0 (0,0)	1 (0,3)
Pegenzileukin	0 (0,0)	1 (0,3)
Weitere monoklonale Antikörper und Antikörper-Wirkstoff-Konjugate	0 (0,0)	1 (0,3)
Weitere monoklonale Antikörper und Antikörper-Wirkstoff-Konjugate	0 (0,0)	1 (0,3)
PD-1/PDL-1 (Programmed Cell Death Protein 1/Programmed Cell Death Ligand 1) Inhibitoren	8 (2,3)	37 (11,0)
Pembrolizumab	7 (2,0)	28 (8,4)
Nivolumab	1 (0,3)	9 (2,7)
Platinverbindungen	42 (12,1)	39 (11,6)
Cisplatin	28 (8,1)	27 (8,1)
Carboplatin	14 (4,0)	13 (3,9)
Pyrimidin Analoga	10 (2,9)	21 (6,3)
Fluorouracil	10 (2,9)	20 (6,0)
Gimeracil; Oteracil Kalium; Tegafur	0 (0,0)	1 (0,3)
Taxane	8 (2,3)	3 (0,9)
Docetaxel	8 (2,3)	3 (0,9)
therapeutisches Radiopharmakon	1 (0,3)	0 (0,0)
therapeutisches Radiopharmakon	1 (0,3)	0 (0,0)
a: Database cutoff date: 25. Juli 2024 b: Eine bestimmte Therapiekategorie erscheint nur dann, wenn das Inzidenzkriterium > 0% (nach Rundung) in einer oder mehreren der Spalten erfüllt ist. Ein:e Patient:in mit mehreren verabreichten systemischen Therapien einer Therapiekategorie wird nur einmal zu dieser gerechnet c: Jede:r Patient:in wird nur einmal in der Kategorie der systemischen Therapien, in der er:sie ein Ereignis hatte, gewertet d: Anzahl der Patient:innen: Intention-to-Treat Population mit CPS ≥ 1 CPS: Combined Positive Score; SoC: Standard of Care		

Tabelle 4-44: Übersicht der onkologischen systemischen Folgetherapien aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 689 ^a		Patient:innen mit Ereignis n (%)	
Therapiekategorie ^b		Pembrolizumab (N ^d = 347)	SoC (N ^d = 335)
Patient:innen, die eine systemische Folgetherapie erhalten haben		64 (18,4)	76 (22,7)
Anthracycline und verwandte Substanzen		1 (0,3)	0 (0,0)
Epirubicin Hydrochlorid		1 (0,3)	0 (0,0)
Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Inhibitoren		19 (5,5)	19 (5,7)
Cetuximab		18 (5,2)	19 (5,7)
Cetuximab Sarotalocan Sodium		1 (0,3)	0 (0,0)
Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Tyrosin Kinase Inhibitoren		0 (0,0)	1 (0,3)
Afatinib		0 (0,0)	1 (0,3)
Prüfpräparat		1 (0,3)	1 (0,3)
Prüfpräparat		1 (0,3)	1 (0,3)
Mehrere		22 (6,3)	22 (6,6)
Paclitaxel		17 (4,9)	19 (5,7)
Methotrexat		4 (1,2)	0 (0,0)
Evorpacept		0 (0,0)	2 (0,6)
Bevacizumab		0 (0,0)	1 (0,3)
Kalziumfolinat		1 (0,3)	0 (0,0)
Cefuroxim		1 (0,3)	0 (0,0)
Eftilagimod Alfa		0 (0,0)	1 (0,3)
Pegenzileukin		0 (0,0)	1 (0,3)
Tadalafil		1 (0,3)	0 (0,0)
Andere zytotoxische Antibiotika		1 (0,3)	0 (0,0)
Bleomycin		1 (0,3)	0 (0,0)
Mitomycin		1 (0,3)	0 (0,0)
Weitere monoklonale Antikörper und Antikörper-Wirkstoff-Konjugate		0 (0,0)	1 (0,3)
Weitere monoklonale Antikörper und Antikörper-Wirkstoff-Konjugate		0 (0,0)	1 (0,3)
Weitere Proteinkinase Inhibitoren		0 (0,0)	2 (0,6)
Lenvatinib		0 (0,0)	2 (0,6)
PD-1/PDL-1 (Programmed Cell Death Protein 1/Programmed Cell Death Ligand 1) Inhibitoren		12 (3,5)	46 (13,7)
Pembrolizumab		8 (2,3)	32 (9,6)
Nivolumab		4 (1,2)	15 (4,5)
Atezolizumab		0 (0,0)	1 (0,3)
Platinverbindungen		52 (15,0)	52 (15,5)
Cisplatin		38 (11,0)	36 (10,7)
Carboplatin		18 (5,2)	19 (5,7)
Pyrimidin Analoga		16 (4,6)	30 (9,0)
Fluorouracil		13 (3,7)	26 (7,8)
Gemcitabin		3 (0,9)	1 (0,3)
Gimeracil; Oteracil Kalium; Tegafur		1 (0,3)	2 (0,6)
Capecitabin		1 (0,3)	1 (0,3)
Taxane		11 (3,2)	4 (1,2)
Docetaxel		11 (3,2)	4 (1,2)
therapeutisches Radiopharmakon		1 (0,3)	0 (0,0)
therapeutisches Radiopharmakon		1 (0,3)	0 (0,0)
Vinca-Alkaloide und Analoga		2 (0,6)	0 (0,0)
Vincristin		1 (0,3)	0 (0,0)
Vinorelbin		1 (0,3)	0 (0,0)

a: Database cutoff date: 25. Juli 2024

b: Eine bestimmte Therapiekategorie erscheint nur dann in diesem Bericht, wenn das Inzidenzkriterium (nach Rundung) in einer oder mehreren der Spalten erfüllt ist. Ein:e Patient:in mit mehreren verabreichten systemischen Therapien einer Therapiekategorie wird nur einmal zu dieser gerechnet

c: Jede:r Patient:in wird nur einmal in der Kategorie der systemischen Therapien, in der er:sie ein Ereignis hatte, gewertet

d: Anzahl der Patient:innen: Intention-to-Treat Population mit CPS ≥ 1

CPS: Combined Positive Score; SoC: Standard of Care

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

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

4.3.1.3.1.2.3 Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand - RCT

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

Tabelle 4-45: Operationalisierung des Endpunkts Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand

Studie	Operationalisierung
KEYNOTE 689	Krankheitssymptomatik: Zur Einschätzung der Krankheitssymptomatik werden die 8^a Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 Version 3.0 und die 18 Symptomskalen des EORTC QLQ-H&N35 Fragebogens Version 1.0 herangezogen. Der <u>EORTC QLQ-C30</u> umfasst 30 Fragen, von denen bis zu 5 verschiedene Fragen zu Funktions- bzw. Symptomskalen und zum globalen Gesundheitsstatus zusammengefasst werden. Keine der Fragen ist dabei in mehreren Skalen enthalten. Zu den Symptomskalen gehören: Erschöpfung, Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen, Atemnot (Dyspnoe), Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Verstopfung, Diarrhö und finanzielle Schwierigkeiten. Zur Beantwortung der Fragen, die in die Symptomskalen eingehen, stehen die Antwortkategorien „Überhaupt nicht“ (= 1), „Wenig“ (= 2), „Mäßig“ (= 3) und „Sehr“ (= 4) zur Verfügung. Der krankheitsspezifische <u>EORTC QLQ-H&N35</u> ist ein validiertes Instrument und umfasst 35 Fragen, die in 7 Multi-Items und 11 Einzel-Items gegliedert sind. Zu den Symptomskalen gehören: Schmerzen, Schluckprobleme, Gefühlsstörungen (Geruchs-/Geschmacksstörungen), Sprachprobleme, Probleme in der Öffentlichkeit zu Essen, Probleme mit Sozialkontakten, Verminderte Sexualität (Multi-Items) sowie Zahnprobleme, Probleme beim Mundöffnen, Mundtrockenheit, klebriger Speichel, Husten, Krankheitsgefühl, Schmerzmitteleinnahme, Nahrungsergänzungsmittelleinnahme, Ernährungssondeneinsatz, Gewichtsabnahme und Gewichtszunahme (Einzel-Items). Zur Beantwortung von 30 der einzelnen Fragen, die in die Symptomskalen eingehen, stehen die Antwortkategorien „Überhaupt nicht“ (= 1), „Wenig“ (= 2), „Mäßig“ (= 3) und „Sehr“ (= 4) zur Verfügung. Zur Beantwortung der restlichen 5 Fragen (Schmerzmitteleinnahme, Nahrungsergänzungsmittelleinnahme, Ernährungssondeneinsatz, Gewichtsabnahme und Gewichtszunahme) stehen die Antwortkategorien „ja“ oder „nein“ zur Verfügung. Für die Fragebögen EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-H&N35 werden zur Auswertung gemäß Scoring Manual (51) die jeweils aufsummierten Werte über lineare Transformation standardisiert, sodass Werte zwischen 0 und 100 angenommen werden. Für die Symptomskalen kann aus niedrigeren (abnehmenden) Werten eine weniger ausgeprägte Symptomatik abgeleitet werden. Verändert sich bei Patient:innen der Wert einer Skala um mindestens 10 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert, so wird dieser Unterschied als klinisch relevant angesehen (28). Gesundheitszustand: Zur Einschätzung des Gesundheitszustandes wird die VAS des EQ-5D herangezogen. Der EQ-5D ist ein krankheitsübergreifender, validierter Fragebogen zur Erfassung des Gesundheitszustandes (24). Er besteht aus 2 Teilen – dem deskriptiven System und der VAS, wobei für die vorliegende Nutzenbewertung lediglich die VAS relevant ist und dargestellt wird. Anhand der VAS schätzen die Patient:innen ihren Gesundheitszustand auf einer Skala von 0 (schlechtmöglicher aktueller Gesundheitszustand) bis 100 (bestmöglicher aktueller Gesundheitszustand) ein (82). Aufgrund der methodischen Vorgaben des G-BA wird die Analyse mit 15 % der Skalenspannweite, entsprechend 15 Punkte, dargestellt (85).

Studie	Operationalisierung
	Hauptanalyse Die Differenz der mittleren Änderung der Skalen zur Krankheitssymptomatik und des Gesundheitszustands wird mittels einer cLDA berechnet. Betrachtet wird der Zeitraum zwischen Baseline und dem Analysezeitpunkt zu Woche 51 nach Abschluss der Radiotherapie ± Cisplatin. Auswertungen bis zum Zeitpunkt Woche 25 nach Abschluss der Radiotherapie ± Cisplatin werden ergänzend im Anhang 4-G berichtet. Eine positive Änderung gegenüber Studienbeginn bedeutet eine Verschlechterung für die Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-H&N35 und eine Verbesserung für die EQ-5D VAS. Bei signifikanten Unterschieden zwischen den Studienarmen ($p < 0,05$) werden zudem jeweils die SMD inkl. 95 %-KI in Form von Hedges' g berichtet. Zusätzlich erfolgt eine grafische Darstellung des Modells im zeitlichen Verlauf. Im Interventionsarm erfolgte die Erhebung der Fragebögen während der neoadjuvanten Behandlung zu Woche 1 (± 3 Tage, Zyklus 1, Baselineerhebung), Woche 4 (± 3 Tage, Zyklus 2) sowie vor Operation zu Woche 6 (± 10 Tage). In der adjuvanten Phase erfolgte die Erhebung der Fragebögen zu Woche 1 (Zyklus 1) und Woche 4 (Zyklus 2), jeweils zum Zeitpunkt der Radiotherapie vor Verabreichung der Behandlung. Cisplatin wird, falls angezeigt, nach Erhebung der Fragebögen verabreicht und kann bis zu eine Woche nach Beendigung der Radiotherapie verabreicht werden. Im Falle einer Pembrolizumab-Gabe vor Beginn der Radiotherapie wurden die Fragebögen erst ab dem Tag des Starts der Radiotherapie erhoben. Die Erhebungen wurden dann während der Radiotherapie an Behandlungstag 29 ± 3 wiederholt. In der post-adjuvanten Phase, welche definiert ist als die Phase nach adjuvanter Behandlung mit Radiotherapie ± Cisplatin, erfolgte die Erhebung der drei verschiedenen Fragebögen zur post-adjuvanten Woche 12 (12 Wochen nach Ende der Radiotherapie ($\pm$ Cisplatin)) und ab dann alle 3 Monate (91 Tage ± 7 Tage) bis Ende des dritten Jahres, anschließend alle 12 Monate (365 Tage ± 14 Tage) bis zum fünften Jahr. Im SoC-Arm erfolgte die Baselineerhebung der Fragebögen vor der Operation. Es folgten Erhebungen der Fragebögen in der adjuvanten Phase zu Woche 1 und Woche 4, jeweils zum Zeitpunkt der Radiotherapie vor Verabreichung der Behandlung. Cisplatin wird, falls angezeigt, nach Erhebung der Fragebögen verabreicht und kann bis zu eine Woche nach Beendigung der Radiotherapie verabreicht werden. In der adjuvanten Phase erfolgte die Erhebung der Fragebögen ab dem Tag des Starts der Radiotherapie und dann während der Radiotherapie an Behandlungstag 29 ± 3 wiederholt. In der post-adjuvanten Phase erfolgte die Erhebung der drei verschiedenen Fragebögen zur post-adjuvanten Woche 12 (12 Wochen nach Ende der Radiotherapie ($\pm$ Cisplatin)) und ab dann alle 3 Monate (91 Tage ± 7 Tage) bis Ende des dritten Jahres, anschließend alle 12 Monate (365 Tage ± 14 Tage) bis zum fünften Jahr. Eine Zuordnung der Messzeitpunkte zu den einzelnen Visiten ist in Anhang 4-G dargestellt. Für die Auswertungen wird das Database Cutoff Date der Interimsanalyse 1 vom 25. Juli 2024 verwendet. Alle Auswertungen erfolgen auf Grundlage der PRO FAS-Population.
	a: Die Skala Finanzielle Schwierigkeiten wird als nicht patientenrelevant erachtet und nicht herangezogen, da deren Ergebnis von lokalen Gegebenheiten der Patientenversorgung und des jeweiligen Lebensstandards abhängt und dadurch die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext nicht gewährleistet ist (7). Auf die Darstellung im vorliegenden Dossier wird daher verzichtet cLDA: constrained Longitudinal Data Analysis; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Core 30; EORTC QLQ-H&N35: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire (Head and Neck Cancer Module) - Core 35 items; EQ-5D: EuroQoL-5 Dimensions; FAS: Full-Analysis-Set; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; PRO: Patient Reported Outcomes; SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz; VAS: Visuelle Analogskala

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

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

Tabelle 4-46: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Endpunkte Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-H&N35) und Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ^a	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
KEYNOTE 689						
EORTC QLQ-C30 ^b	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
EORTC QLQ-H&N35 ^c	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
EQ-5D VAS	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
a: Die Auswertung wurde in der FAS-Population gemäß ITT-Prinzip und ICH E9-Richtlinien durchgeführt. Diese umfasst alle Patient:innen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation verabreicht bekommen hatten und für die mindestens eine Erhebung patientenberichteter Endpunkte vorlag b: Dies umfasst die Darstellung der 8 Symptomskalen c: Dies umfasst die Darstellung der 18 Symptomskalen EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30; EORTC QLQ-H&N35: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire (Head and Neck Cancer Module) - Core 35 items; EQ-5D: EuroQoL-5 Dimensions; FAS: Full-Analysis-Set; ICH: International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use; ITT: Intention-To-Treat; VAS: Visuelle Analogskala						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für die Studie KEYNOTE 689 als niedrig eingestuft.

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

Anteil eingeschlossener Studienteilnehmer:innen

In der KEYNOTE 689 liegen die Rücklaufquoten bei allen drei Fragebögen (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-H&N35, EQ-5D VAS) zu Baseline im Interventionsarm bei ca. 95 % und im Kontrollarm bei ca. 91 %.

Follow-up-Verluste

Bis zur post-adjuvanten CRT/RT-Woche 12 lagen die Rücklaufquoten für alle Fragebögen im Interventionsarm bei ca. 64 % und im Kontrollarm bei ca. 75 %. Weitergehend lagen die Rücklaufquoten zu Woche 51 fragebogenübergreifend bei ca. 41 % im Interventionsarm und bei ca. 43 % im Kontrollarm. Fehlende Beobachtungen lassen sich zum größten Teil durch eine Progression der Patient:innen erklären. Des Weiteren liegt in den Rücklaufquoten kein wesentlicher Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen im Studienverlauf vor.

Eine detaillierte Übersicht der Gründe für das Fehlen von Werten, getrennt nach Studienarmen und Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-H&N35 und der EQ-5D VAS, befindet sich in Anhang 4-G.

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für die patientenberichteten Endpunkte zu Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand aufgrund der abnehmenden Rücklaufquoten als hoch eingestuft.

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

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

Tabelle 4-47: Ergebnisse für die Endpunkte Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-H&N35) und Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) zur post-adjuvanten CRT/RT Woche 51 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 689 ^a	Baseline		Post-adjuvante CRT/RT Woche 51		Änderung von Baseline zur post-adjuvanten CRT/RT Woche 51		Pembrolizumab vs. SoC		
	N ^b	Mittelwert (SD)	N ^b	Mittelwert (SD)	N ^c	Mittelwert [95 %-KI] ^d	Mittelwert-differenz zur post-adjuvanten CRT/RT Woche 51		Standardisierte Mittelwertdifferenz zur post-adjuvanten CRT/RT Woche 51
							[95 %-KI] ^d	p-Wert	[95 %-KI] ^e
EORTC QLQ-C30 Symptomskalen									
Erschöpfung									
Pembrolizumab	324	25,93 (22,48)	139	25,90 (18,75)	340	2,85 [-0,35; 6,04]	2,66	0,223	-
SoC	265	27,71 (25,97)	125	24,00 (21,28)	291	0,18 [-3,17; 3,54]	[-1,63; 6,96]		-
Übelkeit und Erbrechen									
Pembrolizumab	324	4,68 (12,42)	139	4,08 (12,18)	340	1,71 [-0,33; 3,74]	-0,04	0,977	-
SoC	265	4,72 (11,78)	125	5,33 (13,82)	291	1,75 [-0,38; 3,87]	[-2,88; 2,79]		-
Schmerzen									
Pembrolizumab	324	32,46 (29,15)	139	18,71 (20,80)	340	-10,29 [-14,01; -6,58]	-0,69	0,775	-
SoC	265	33,71 (28,20)	125	19,73 (21,52)	291	-9,60 [-13,47; -5,73]	[-5,45; 4,07]		-
Dyspnoe									
Pembrolizumab	324	14,61 (23,44)	139	14,87 (20,53)	340	2,46 [-0,88; 5,81]	1,35	0,558	-
SoC	265	13,46 (24,08)	125	14,67 (22,16)	291	1,11 [-2,42; 4,64]	[-3,19; 5,89]		-
Schlaflosigkeit									
Pembrolizumab	324	33,44 (31,64)	139	21,82 (26,23)	340	-9,81 [-14,02; -5,60]	-4,44	0,116	-
SoC	265	34,21 (32,10)	125	25,87 (26,05)	291	-5,37 [-9,81; -0,93]	[-9,99; 1,10]		-
Appetitverlust									
Pembrolizumab	324	19,96 (26,87)	139	16,31 (23,18)	340	-2,03 [-6,13; 2,07]	2,58	0,352	-
SoC	265	25,28 (32,08)	125	16,53 (25,62)	291	-4,61 [-8,90; -0,31]	[-2,87; 8,02]		-
Verstopfung									
Pembrolizumab	324	15,53 (26,53)	139	8,63 (18,10)	340	-4,62 [-8,14; -1,10]	-2,14	0,349	-
SoC	265	15,85 (24,28)	125	12,53 (21,86)	291	-2,48 [-6,19; 1,23]	[-6,64; 2,35]		-
Diarrhö									
Pembrolizumab	324	7,20 (16,88)	139	8,63 (20,20)	340	2,60 [-0,28; 5,48]	0,49	0,807	-
SoC	265	5,16 (14,89)	125	8,00 (16,06)	291	2,11 [-0,96; 5,17]	[-3,49; 4,47]		-

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

Studie: KEYNOTE 689 ^a	Baseline		Post-adjuvante CRT/RT Woche 51		Änderung von Baseline zur post-adjuvanten CRT/RT Woche 51		Pembrolizumab vs. SoC		
							Mittelwert-differenz zur post-adjuvanten CRT/RT Woche 51		Standardisierte Mittelwertdifferenz zur post-adjuvanten CRT/RT Woche 51
	N ^b	Mittelwert (SD)	N ^b	Mittelwert (SD)	N ^c	Mittelwert [95 %-KI] ^d	[95 %-KI] ^d	p-Wert	[95 %-KI] ^e
EORTC QLQ-H&N35 Symptomskalen									
Schmerzen									
Pembrolizumab	324	32,74 (26,26)	139	16,13 (17,06)	340	-15,03 [-18,17; -11,88]	-3,03	0,136	-
SoC	265	35,31 (26,50)	125	19,87 (21,03)	291	-11,99 [-15,26; -8,72]	[-7,03; 0,96]		-
Schluckprobleme									
Pembrolizumab	324	25,33 (27,85)	139	23,50 (23,10)	340	1,25 [-2,46; 4,95]	-0,22	0,931	-
SoC	265	26,26 (27,15)	125	22,93 (23,92)	291	1,47 [-2,45; 5,38]	[-5,22; 4,78]		-
Gefühlsstörungen									
Pembrolizumab	324	10,24 (18,75)	139	24,34 (26,10)	340	15,25 [11,33; 19,16]	1,82	0,508	-
SoC	265	9,31 (17,51)	125	22,40 (24,87)	291	13,43 [9,34; 17,51]	[-3,59; 7,23]		-
Sprachprobleme									
Pembrolizumab	324	25,62 (27,85)	139	28,78 (26,91)	340	6,10 [2,27; 9,92]	0,99	0,709	-
SoC	265	25,20 (27,27)	125	27,20 (24,05)	291	5,10 [1,10; 9,11]	[-4,23; 6,21]		-
Probleme in der Öffentlichkeit zu Essen									
Pembrolizumab	324	28,25 (30,36)	139	27,70 (27,44)	340	4,05 [0,14; 7,95]	1,19	0,660	-
SoC	265	26,59 (27,96)	125	26,87 (25,42)	291	2,86 [-1,26; 6,99]	[-4,10; 6,47]		-
Probleme mit Sozialkontakten									
Pembrolizumab	324	14,69 (21,95)	139	17,84 (22,27)	340	6,70 [3,58; 9,83]	2,25	0,313	-
SoC	265	15,09 (21,69)	125	16,96 (20,35)	291	4,45 [1,14; 7,77]	[-2,13; 6,63]		-
Verminderte Sexualität									
Pembrolizumab	321	23,36 (33,14)	135	20,99 (29,01)	340	2,45 [-2,19; 7,09]	-2,62	0,410	-
SoC	264	25,63 (34,02)	125	26,80 (30,22)	290	5,07 [0,21; 9,93]	[-8,87; 3,63]		-
Zahnprobleme									
Pembrolizumab	324	27,06 (36,04)	139	24,94 (34,07)	340	-0,64 [-6,25; 4,97]	0,49	0,895	-
SoC	265	24,28 (32,72)	125	24,27 (32,07)	291	-1,13 [-6,96; 4,69]	[-6,86; 7,85]		-
Probleme beim Mundöffnen									
Pembrolizumab	324	24,18 (32,68)	139	26,14 (29,97)	340	3,48 [-0,89; 7,86]	-2,40	0,420	-
SoC	265	27,04 (33,87)	125	28,00 (29,45)	291	5,89 [1,30; 10,48]	[-8,26; 3,46]		-

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

Studie: KEYNOTE 689 ^a	Baseline		Post-adjuvante CRT/RT Woche 51		Änderung von Baseline zur post-adjuvanten CRT/RT Woche 51		Pembrolizumab vs. SoC		
							Mittelwert- differenz zur post- adjuvanten CRT/RT Woche 51	Standardisierte Mittelwertdifferenz zur post-adjuvanten CRT/RT Woche 51	
	N ^b	Mittelwert (SD)	N ^b	Mittelwert (SD)	N ^c	Mittelwert [95 %-KI] ^d	[95 %-KI] ^d	p-Wert	[95 %-KI] ^e
Mundtrockenheit									
Pembrolizumab	324	23,87 (28,73)	139	41,25 (34,89)	340	19,51 [14,28; 24,73]	6,64	0,059	-
SoC	265	21,51 (29,35)	125	35,73 (31,45)	291	12,87 [7,45; 18,28]	[-0,26; 13,55]		-
Klebriger Speichel									
Pembrolizumab	324	28,81 (34,00)	139	35,97 (34,07)	340	9,52 [4,18; 14,86]	3,43	0,333	-
SoC	265	27,80 (33,50)	125	32,80 (29,93)	291	6,09 [0,53; 11,65]	[-3,53; 10,39]		-
Husten									
Pembrolizumab	324	21,50 (25,03)	139	19,90 (23,30)	340	-0,81 [-4,88; 3,27]	-0,10	0,971	-
SoC	265	24,65 (27,45)	125	21,33 (24,83)	291	-0,71 [-4,94; 3,53]	[-5,59; 5,38]		-
Krankheitsgefühl									
Pembrolizumab	324	22,63 (28,41)	139	17,27 (22,47)	340	-3,88 [-7,76; -0,00]	1,42	0,581	-
SoC	265	26,92 (31,60)	125	15,73 (22,63)	291	-5,31 [-9,40; -1,22]	[-3,65; 6,50]		-
Schmerzmittleinnahme									
Pembrolizumab	324	22,33 (15,70)	139	10,79 (15,65)	340	-9,65 [-12,23; -7,06]	3,01	0,091	-
SoC	265	23,14 (15,39)	125	9,07 (14,89)	291	-12,66 [-15,39; -9,93]	[-0,48; 6,51]		-
Nahrungsergänzungsmittleinnahme									
Pembrolizumab	324	8,44 (14,52)	139	7,43 (13,93)	340	-0,57 [-2,80; 1,66]	-0,76	0,625	-
SoC	265	9,31 (14,98)	125	8,27 (14,45)	291	0,19 [-2,18; 2,56]	[-3,82; 2,30]		-
Ernährungs sondeneinsatz									
Pembrolizumab	324	2,47 (8,74)	139	5,52 (12,43)	340	5,57 [3,67; 7,47]	2,98	0,029	0,24
SoC	265	2,26 (8,40)	125	3,47 (10,22)	291	2,59 [0,54; 4,65]	[0,30; 5,65]		[0,02; 0,45]
Gewichtsabnahme									
Pembrolizumab	324	15,43 (16,65)	139	8,63 (14,66)	340	-6,33 [-8,96; -3,69]	3,93	0,018	0,29
SoC	265	15,47 (16,66)	125	5,07 (12,02)	291	-10,26 [-12,99; -7,53]	[0,67; 7,19]		[0,05; 0,54]
Gewichtszunahme									
Pembrolizumab	324	4,22 (11,10)	139	11,27 (15,83)	340	7,09 [4,23; 9,95]	-2,33	0,241	-
SoC	265	4,53 (11,44)	125	14,13 (16,54)	291	9,42 [6,44; 12,41]	[-6,25; 1,58]		-

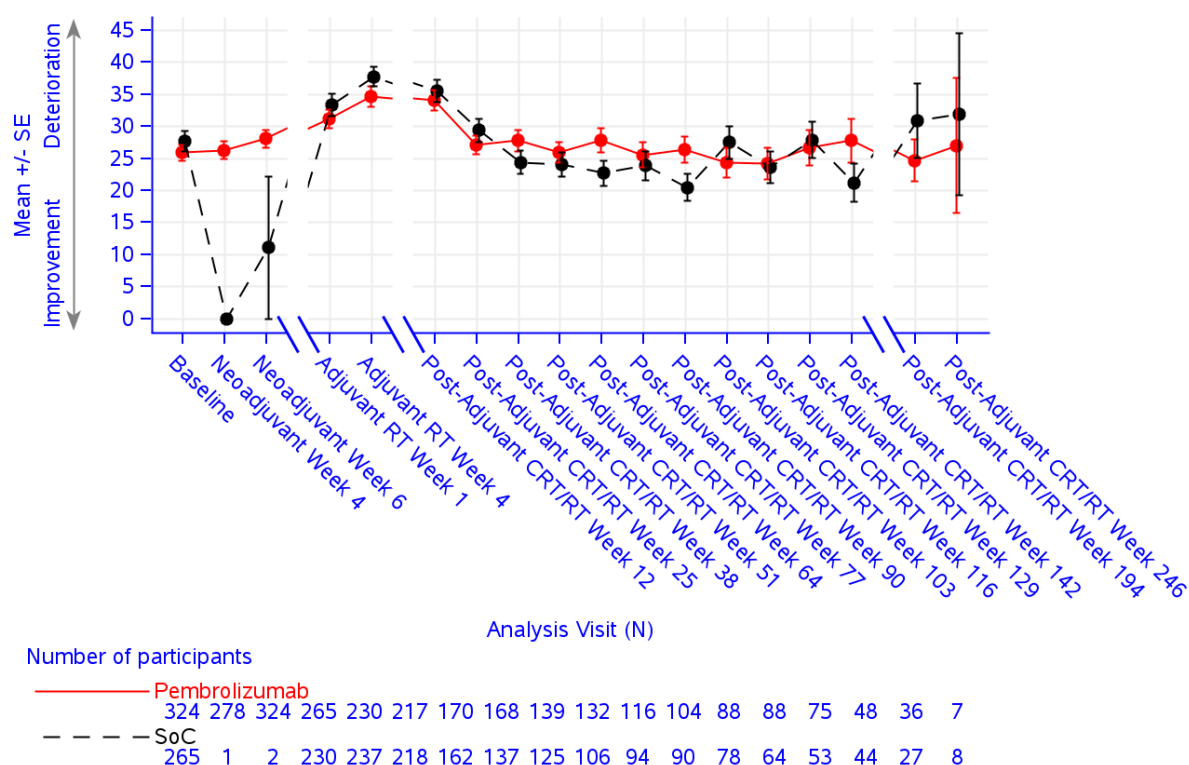
Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie: KEYNOTE 689 ^a	Baseline		Post-adjuvante CRT/RT Woche 51		Änderung von Baseline zur post-adjuvanten CRT/RT Woche 51		Pembrolizumab vs. SoC		
							Mittelwert-differenz zur post-adjuvanten CRT/RT Woche 51		Standardisierte Mittelwertdifferenz zur post-adjuvanten CRT/RT Woche 51
	N ^b	Mittelwert (SD)	N ^b	Mittelwert (SD)	N ^c	Mittelwert [95 %-KI] ^d	[95 %-KI] ^d	p-Wert	[95 %-KI] ^e
EQ-5D VAS									
EQ-5D VAS									
Pembrolizumab	325	71,78 (19,94)	140	76,91 (15,00)	340	2,42 [-0,22; 5,06]	-0,08	0,963	-
SoC	265	70,10 (20,06)	125	76,40 (17,22)	290	2,50 [-0,27; 5,27]	[-3,49; 3,33]		-
a: Database cutoff date: 25. Juli 2024 b: Anzahl der Patient:innen im PRO Full-Analysis-Set mit CPS ≥ 1 für die Daten zum entsprechenden Zeitpunkt vorliegen c: Anzahl der Patient:innen in der PRO Full-Analysis-Set Population mit CPS ≥ 1 mit verfügbaren Daten für die Analyse d: Basierend auf einem Constrained Longitudinal Datenanalyse Modell mit dem jeweiligen PRO-Wert als Zielgröße und der Interaktion aus Behandlung und Visite als Kovariaten und den Stratifizierungsfaktoren Lokalisation des Primärtumors (Oropharynx/ Mundhöhle vs. Larynx vs. Hypopharynx), Tumorstadium (III vs. IVA) und PD-L1 Status (TPS $\geq 50\%$ vs. TPS $< 50\%$) e: Die standardisierte Mittelwertdifferenz (Hedges' g) wird nur berechnet, wenn das Konfidenzintervall für die Mittelwertdifferenz die Null ausschließt CPS: Combined Positive Score; CRT: Chemoradiotherapy (Radiochemotherapie); EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30; EORTC QLQ-H&N35: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire (Head and Neck Cancer Module) – Core 35 items; EQ-5D: European Quality of Life 5 Dimensions; KI: Konfidenzintervall; PD-L1: Programmed Cell Death–Ligand 1; PRO: Patient Reported Outcomes; RT: Radiotherapie; SD: Standardabweichung; SoC: Standard of Care; TPS: Tumor Proportion Score; VAS: Visuelle Analogskala									

In der cLDA-Auswertung des EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-H&N35 und EQ-5D VAS zeigt sich zu Woche 51 lediglich in zwei Symptomskalen des EORTC QLQ-H&N35 ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

In der Symptomskala Ernährungssondeneinsatz zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied (Mittelwertdifferenz [95 %-KI]: 2,98 [0,30; 5,65]; $p = 0,029$) zuungunsten von Pembrolizumab. In der Symptomskala Gewichtsabnahme zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied (Mittelwertdifferenz [95 %-KI]: 3,93 [0,67; 7,19]; $p = 0,018$) zuungunsten von Pembrolizumab. Allerdings liegt das jeweilige 95 %-KI zu Hedges' g nicht vollständig außerhalb des Bereichs von -0,2 bis 0,2, sodass davon auszugehen ist, dass die Effektschätzer in einem klinisch irrelevanten Bereich liegen.

Für alle übrigen Symptomskalen des EORTC QLQ-H&N35, sowie für alle Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 und die EQ-5D VAS wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede beobachtet (Tabelle 4-47; Abbildung 11 bis Abbildung 37).



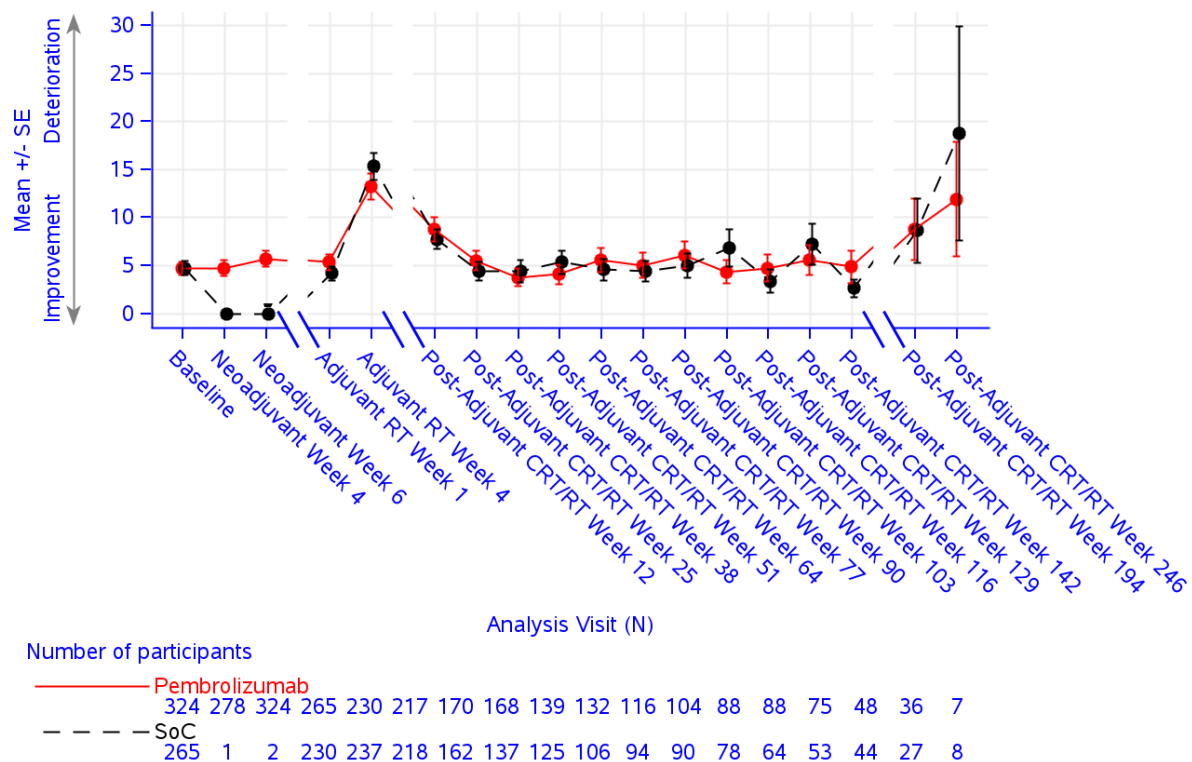
Study: KEYNOTE 689 (Database Cutoff Date: 25JUL2024)

EORTC QLQ-C30 Fatigue

PRO FAS includes 2 participants in the SoC group (where there was no neoadjuvant treatment) who received neoadjuvant treatment mistakenly and had PRO assessments.

Abbildung 11: Auswertung über den Studienverlauf für die Symptomskala Erschöpfung des EORTC QLQ-C30 der Studie KEYNOTE 689

CRT: Chemoradiotherapy (Radiochemotherapie); EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30; FAS: Full-Analysis-Set; PRO: Patient Reported Outcomes; RT: Radiotherapy; SE: Standardfehler; SoC: Standard of Care



Study: KEYNOTE 689 (Database Cutoff Date: 25JUL2024)

EORTC QLQ-C30 Nausea and Vomiting

PRO FAS includes 2 participants in the SoC group (where there was no neoadjuvant treatment) who received neoadjuvant treatment mistakenly and had PRO assessments.

Abbildung 12: Auswertung über den Studienverlauf für die Symptomskala Übelkeit und Erbrechen des EORTC QLQ-C30 der Studie KEYNOTE 689

CRT: Chemoradiotherapy (Radiochemotherapie); EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30; FAS: Full-Analysis-Set; PRO: Patient Reported Outcomes;

RT: Radiotherapie; SE: Standardfehler; SoC: Standard of Care

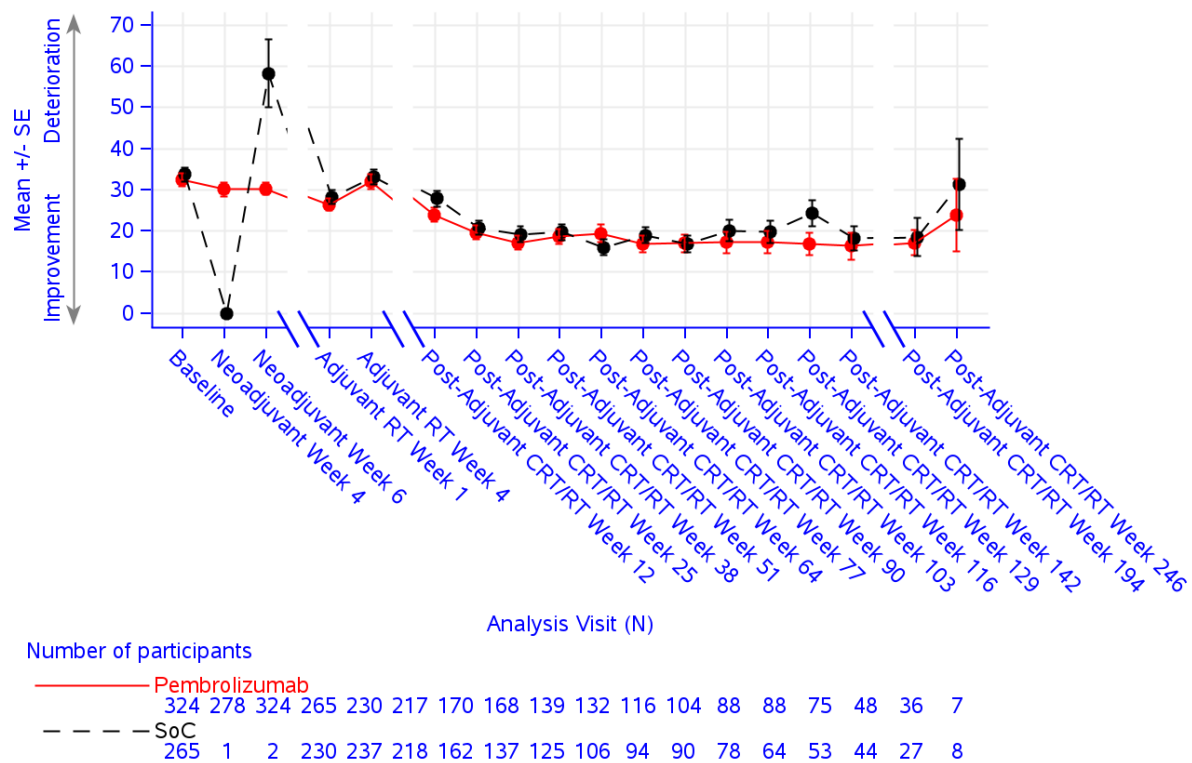
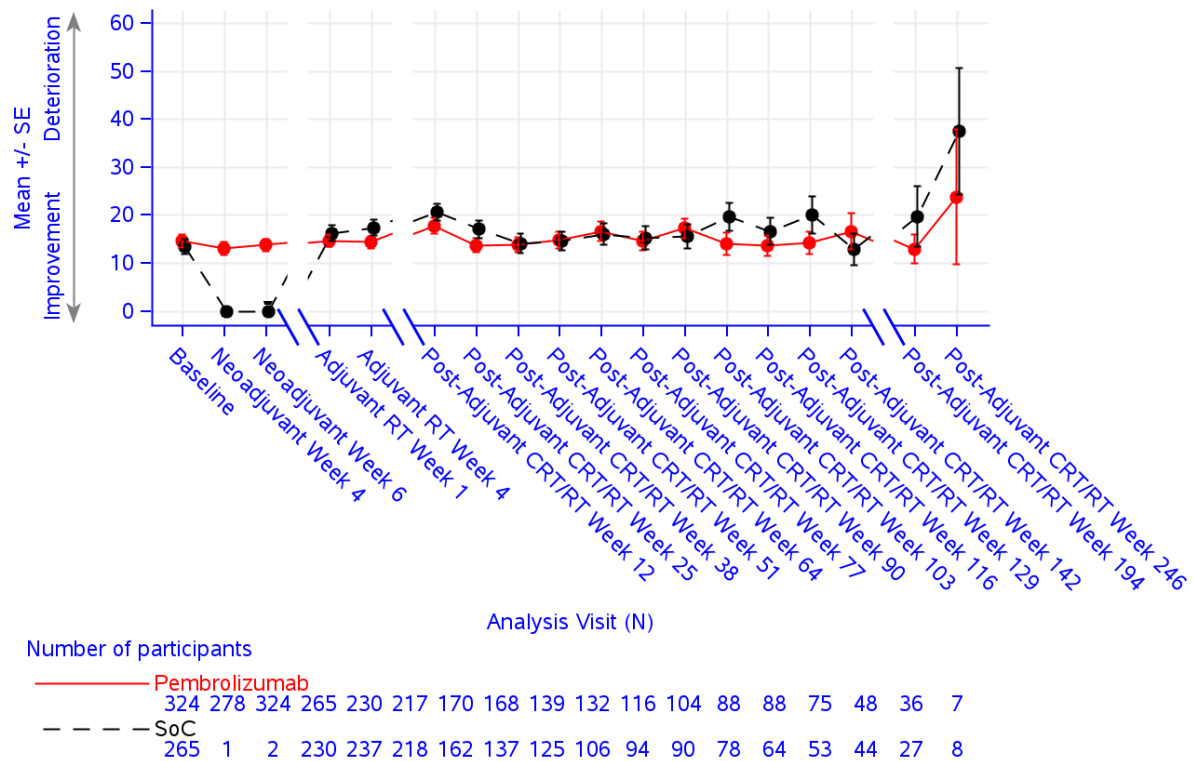


Abbildung 13: Auswertung über den Studienverlauf für die Symptomskala Schmerzen des EORTC QLQ-C30 der Studie KEYNOTE 689

CRT: Chemoradiotherapy (Radiochemotherapie); EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30; FAS: Full-Analysis-Set; PRO: Patient Reported Outcomes;

RT: Radiotherapie; SE: Standardfehler; SoC: Standard of Care



Study: KEYNOTE 689 (Database Cutoff Date: 25JUL2024)

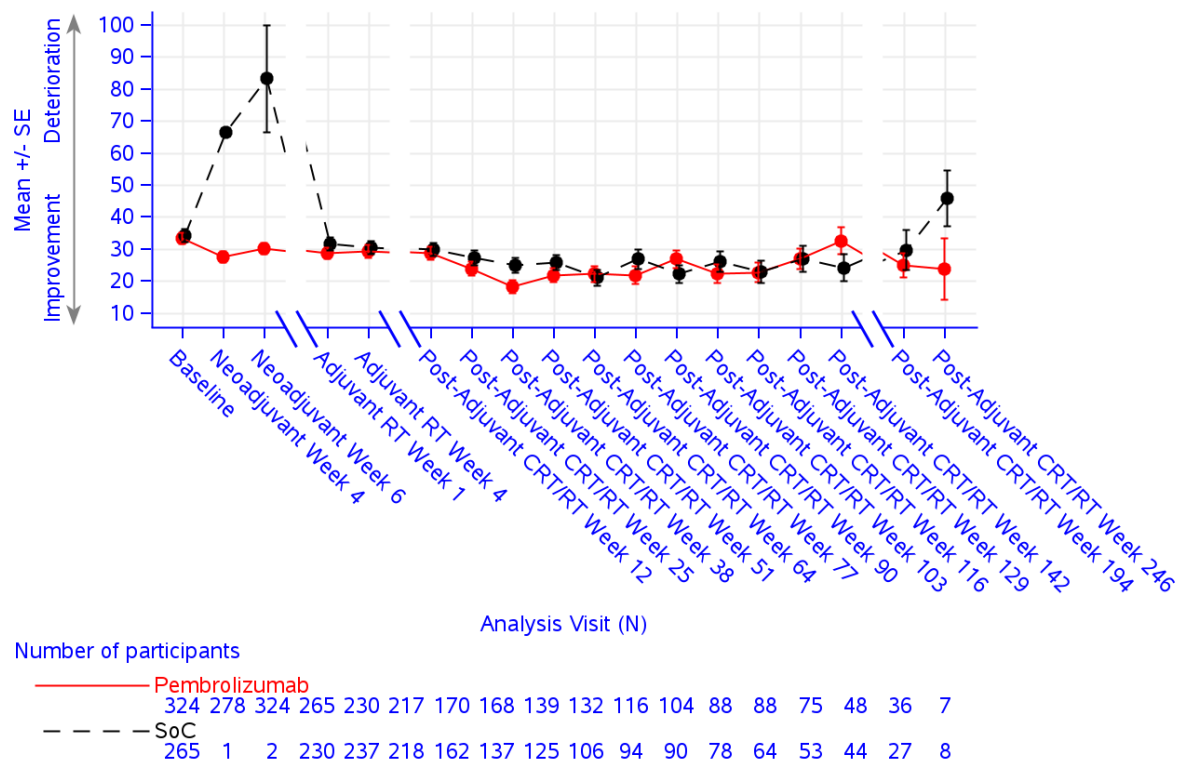
EORTC QLQ-C30 Dyspnea

PRO FAS includes 2 participants in the SoC group (where there was no neoadjuvant treatment) who received neoadjuvant treatment mistakenly and had PRO assessments.

Abbildung 14: Auswertung über den Studienverlauf für die Symptomskala Dyspnoe des EORTC QLQ-C30 der Studie KEYNOTE 689

CRT: Chemoradiotherapy (Radiochemotherapie); EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30; FAS: Full-Analysis-Set; PRO: Patient Reported Outcomes;

RT: Radiotherapie; SE: Standardfehler; SoC: Standard of Care



Study: KEYNOTE 689 (Database Cutoff Date: 25JUL2024)

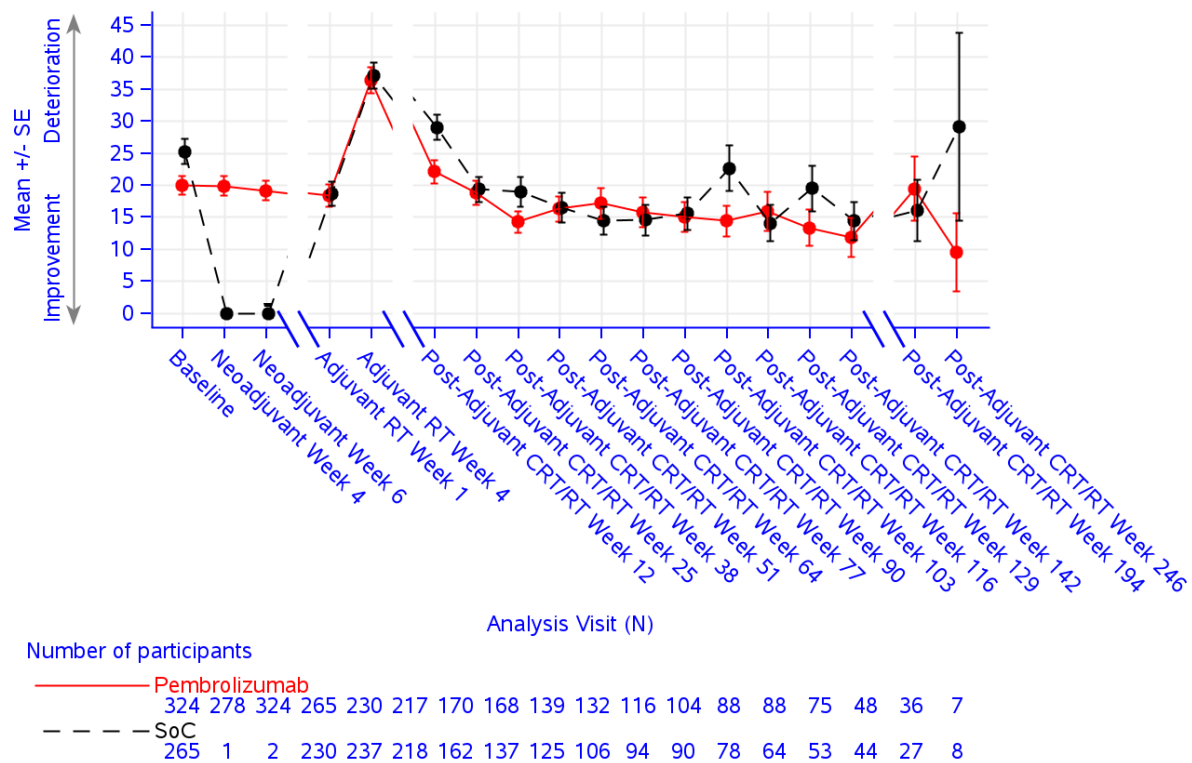
EORTC QLQ-C30 Insomnia

PRO FAS includes 2 participants in the SoC group (where there was no neoadjuvant treatment) who received neoadjuvant treatment mistakenly and had PRO assessments.

Abbildung 15: Auswertung über den Studienverlauf für die Symptomskala Schlaflosigkeit des EORTC QLQ-C30 der Studie KEYNOTE 689

CRT: Chemoradiotherapy (Radiochemotherapie); EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30; FAS: Full-Analysis-Set; PRO: Patient Reported Outcomes;

RT: Radiotherapie; SE: Standardfehler; SoC: Standard of Care



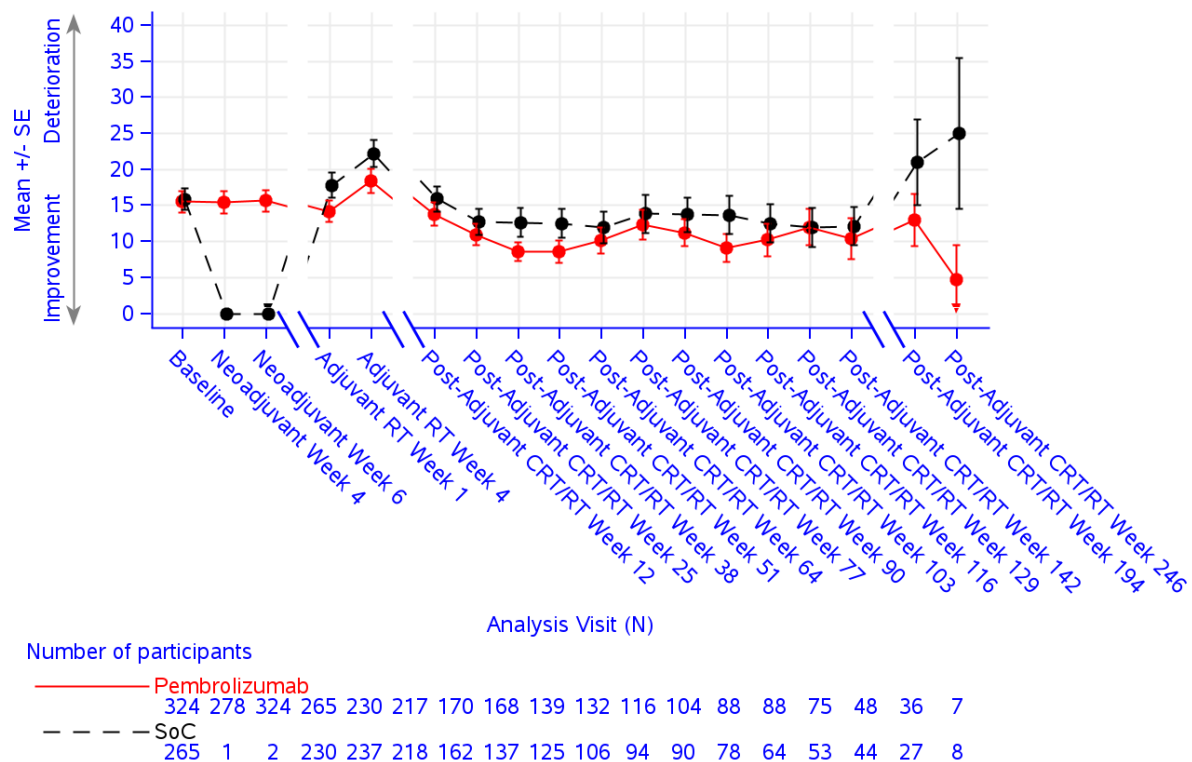
Study: KEYNOTE 689 (Database Cutoff Date: 25JUL2024)

EORTC QLQ-C30 Appetite Loss

PRO FAS includes 2 participants in the SoC group (where there was no neoadjuvant treatment) who received neoadjuvant treatment mistakenly and had PRO assessments.

Abbildung 16: Auswertung über den Studienverlauf für die Symptomskala Appetitverlust des EORTC QLQ-C30 der Studie KEYNOTE 689

CRT: Chemoradiotherapy (Radiochemotherapie); EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30; FAS: Full-Analysis-Set; PRO: Patient Reported Outcomes; RT: Radiotherapie; SE: Standardfehler; SoC: Standard of Care



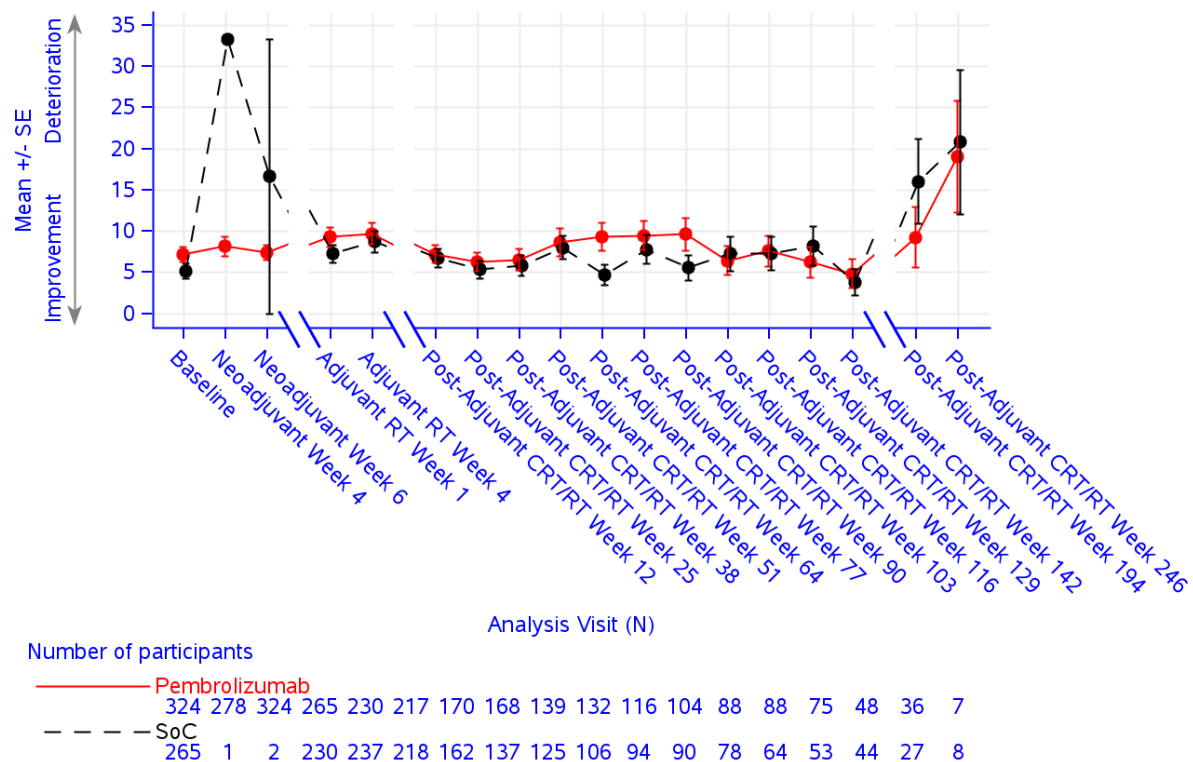
Study: KEYNOTE 689 (Database Cutoff Date: 25JUL2024)

EORTC QLQ-C30 Constipation

PRO FAS includes 2 participants in the SoC group (where there was no neoadjuvant treatment) who received neoadjuvant treatment mistakenly and had PRO assessments.

Abbildung 17: Auswertung über den Studienverlauf für die Symptomskala Verstopfung des EORTC QLQ-C30 der Studie KEYNOTE 689

CRT: Chemoradiotherapy (Radiochemotherapie); EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30; FAS: Full-Analysis-Set; PRO: Patient Reported Outcomes; RT: Radiotherapy; SE: Standardfehler; SoC: Standard of Care



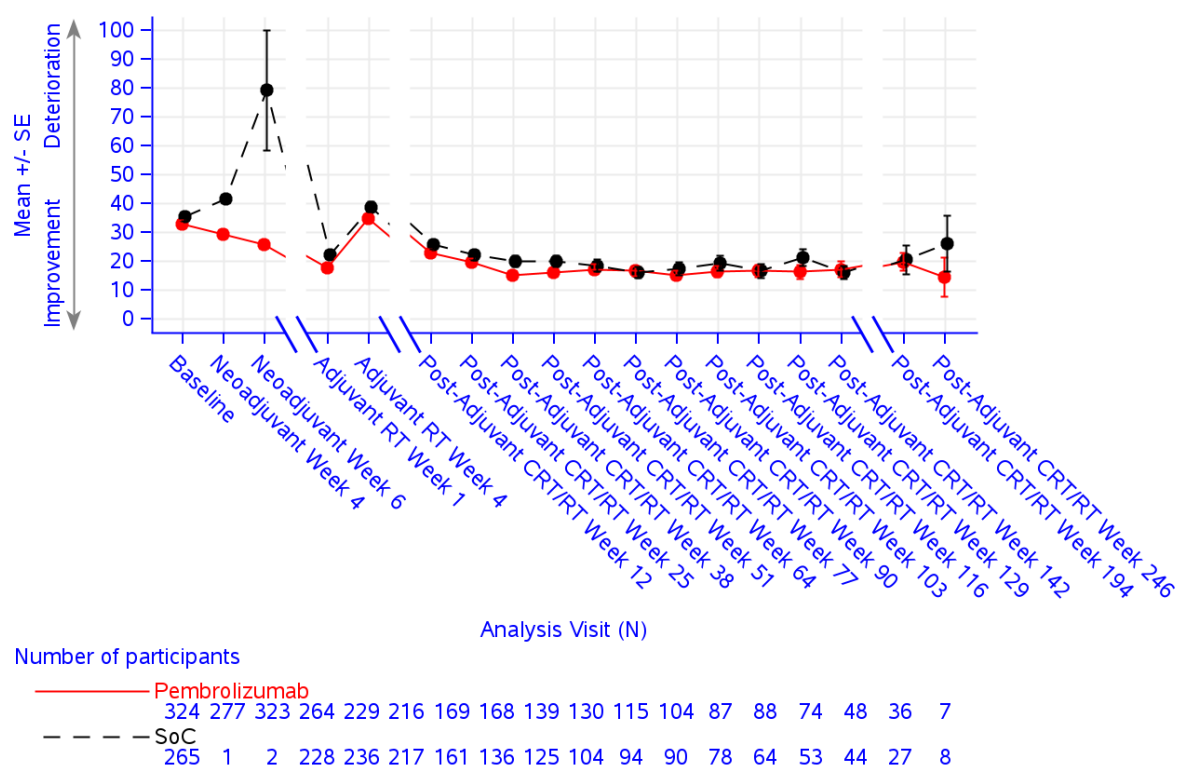
Study: KEYNOTE 689 (Database Cutoff Date: 25JUL2024)

EORTC QLQ-C30 Diarrhea

PRO FAS includes 2 participants in the SoC group (where there was no neoadjuvant treatment) who received neoadjuvant treatment mistakenly and had PRO assessments.

Abbildung 18: Auswertung über den Studienverlauf für die Symptomskala Diarrhö des EORTC QLQ-C30 der Studie KEYNOTE 689

CRT: Chemoradiotherapy (Radiochemotherapie); EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30; FAS: Full-Analysis-Set; PRO: Patient Reported Outcomes; RT: Radiotherapy; SE: Standardfehler; SoC: Standard of Care



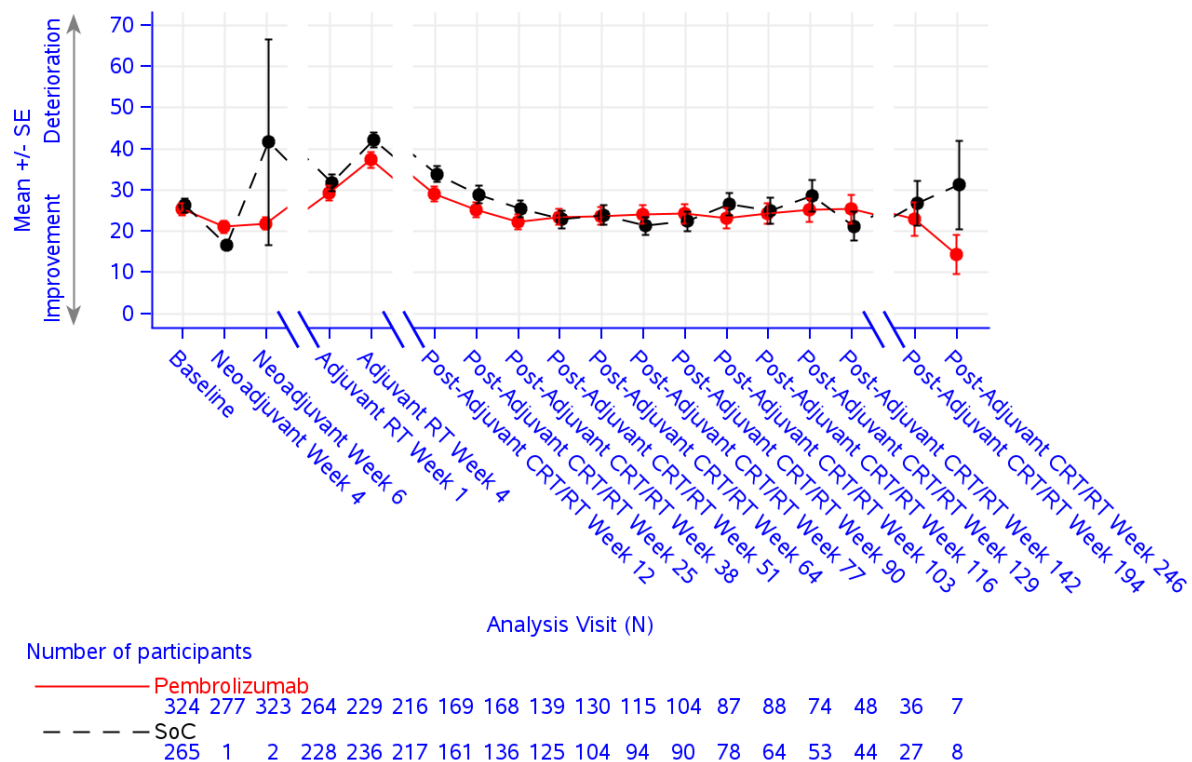
Study: KEYNOTE 689 (Database Cutoff Date: 25JUL2024)

EORTC QLQ-H&N35 Pain

PRO FAS includes 2 participants in the SoC group (where there was no neoadjuvant treatment) who received neoadjuvant treatment mistakenly and had PRO assessments.

Abbildung 19: Auswertung über den Studienverlauf für die Symptomskala Schmerzen des EORTC QLQ-H&N35 der Studie KEYNOTE 689

CRT: Chemoradiotherapy (Radiochemotherapie); EORTC QLQ-H&N35: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire (Head and Neck Cancer Module) – Core 35 items; FAS: Full-Analysis-Set; PRO: Patient Reported Outcomes; RT: Radiotherapie; SE: Standardfehler; SoC: Standard of Care



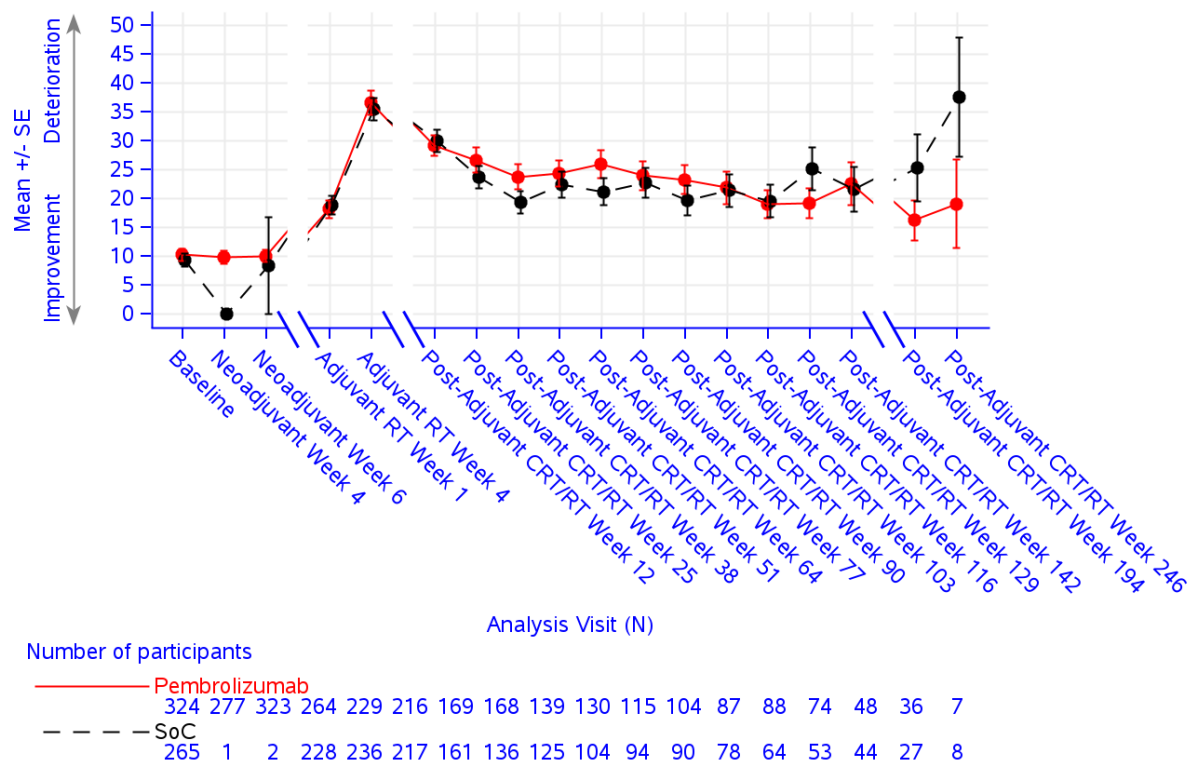
Study: KEYNOTE 689 (Database Cutoff Date: 25JUL2024)

EORTC QLQ-H&N35 Swallowing

PRO FAS includes 2 participants in the SoC group (where there was no neoadjuvant treatment) who received neoadjuvant treatment mistakenly and had PRO assessments.

Abbildung 20: Auswertung über den Studienverlauf für die Symptomskala Schluckprobleme des EORTC QLQ-H&N35 der Studie KEYNOTE 689

CRT: Chemoradiotherapy (Radiochemotherapie); EORTC QLQ-H&N35: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire (Head and Neck Cancer Module) – Core 35 items; FAS: Full-Analysis-Set; PRO: Patient Reported Outcomes; RT: Radiotherapie; SE: Standardfehler; SoC: Standard of Care



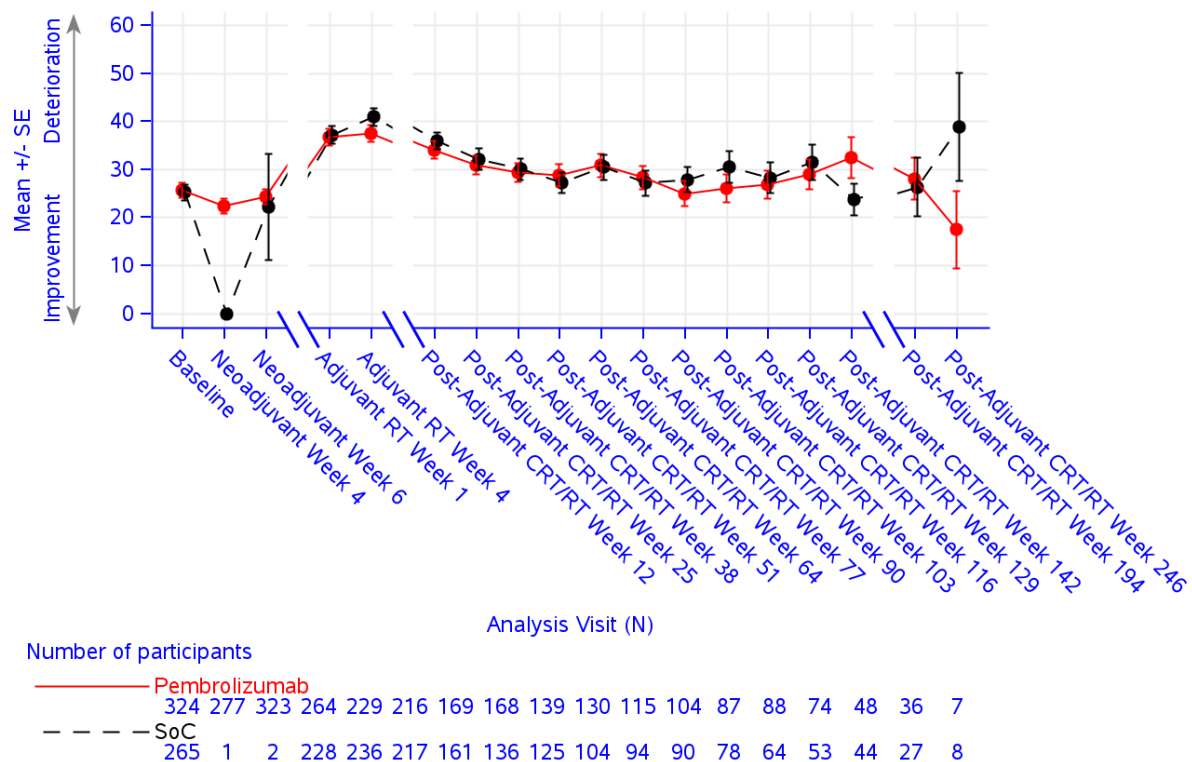
Study: KEYNOTE 689 (Database Cutoff Date: 25JUL2024)

EORTC QLQ-H&N35 Senses Problem

PRO FAS includes 2 participants in the SoC group (where there was no neoadjuvant treatment) who received neoadjuvant treatment mistakenly and had PRO assessments.

Abbildung 21: Auswertung über den Studienverlauf für die Symptomskala Gefühlsstörungen des EORTC QLQ-H&N35 der Studie KEYNOTE 689

CRT: Chemoradiotherapy (Radiochemotherapie); EORTC QLQ-H&N35: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire (Head and Neck Cancer Module) – Core 35 items; FAS: Full-Analysis-Set; PRO: Patient Reported Outcomes; RT: Radiotherapie; SE: Standardfehler; SoC: Standard of Care



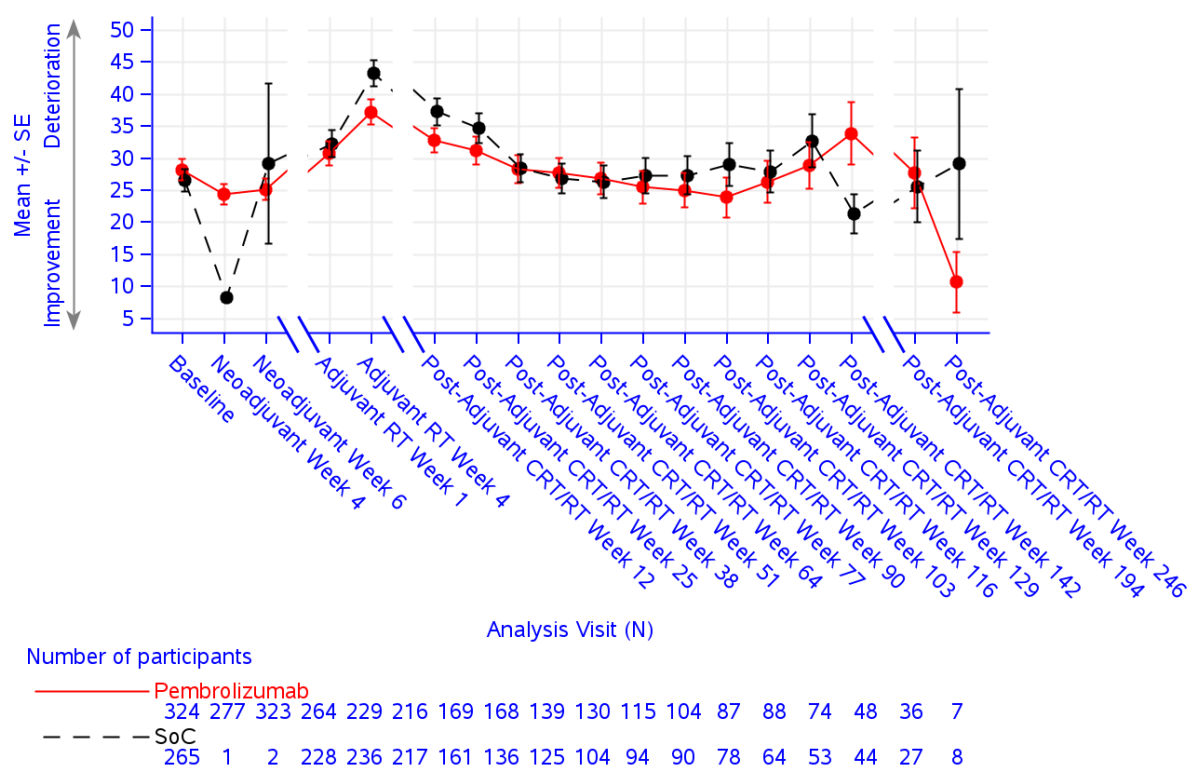
Study: KEYNOTE 689 (Database Cutoff Date: 25JUL2024)

EORTC QLQ-H&N35 Speech Problems

PRO FAS includes 2 participants in the SoC group (where there was no neoadjuvant treatment) who received neoadjuvant treatment mistakenly and had PRO assessments.

Abbildung 22: Auswertung über den Studienverlauf für die Symptomskala Sprachprobleme des EORTC QLQ-H&N35 der Studie KEYNOTE 689

CRT: Chemoradiotherapy (Radiochemotherapie); EORTC QLQ-H&N35: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire (Head and Neck Cancer Module) – Core 35 items; FAS: Full-Analysis-Set; PRO: Patient Reported Outcomes; RT: Radiotherapie; SE: Standardfehler; SoC: Standard of Care



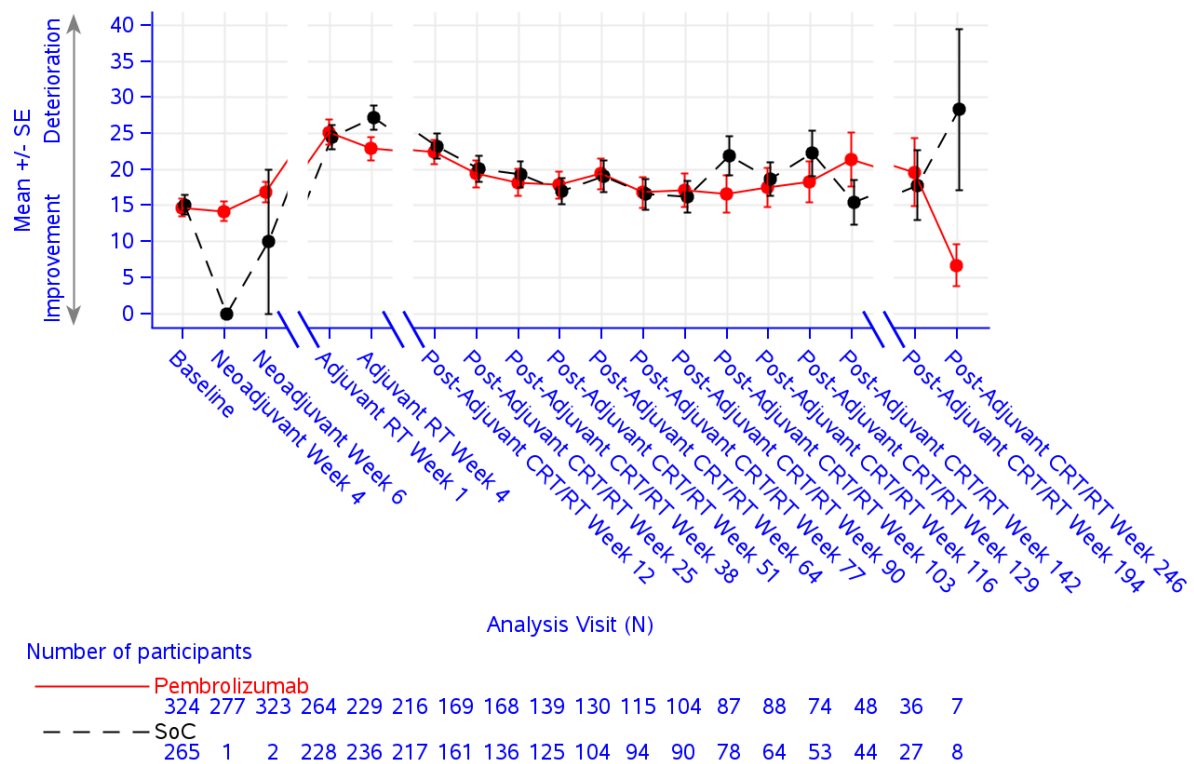
Study: KEYNOTE 689 (Database Cutoff Date: 25JUL2024)

EORTC QLQ-H&N35 Trouble with Social Eating

PRO FAS includes 2 participants in the SoC group (where there was no neoadjuvant treatment) who received neoadjuvant treatment mistakenly and had PRO assessments.

Abbildung 23: Auswertung über den Studienverlauf für die Symptomskala Probleme in der Öffentlichkeit zu Essen des EORTC QLQ-H&N35 der Studie KEYNOTE 689

CRT: Chemoradiotherapy (Radiochemotherapie); EORTC QLQ-H&N35: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire (Head and Neck Cancer Module) – Core 35 items; FAS: Full-Analysis-Set; PRO: Patient Reported Outcomes; RT: Radiotherapie; SE: Standardfehler; SoC: Standard of Care



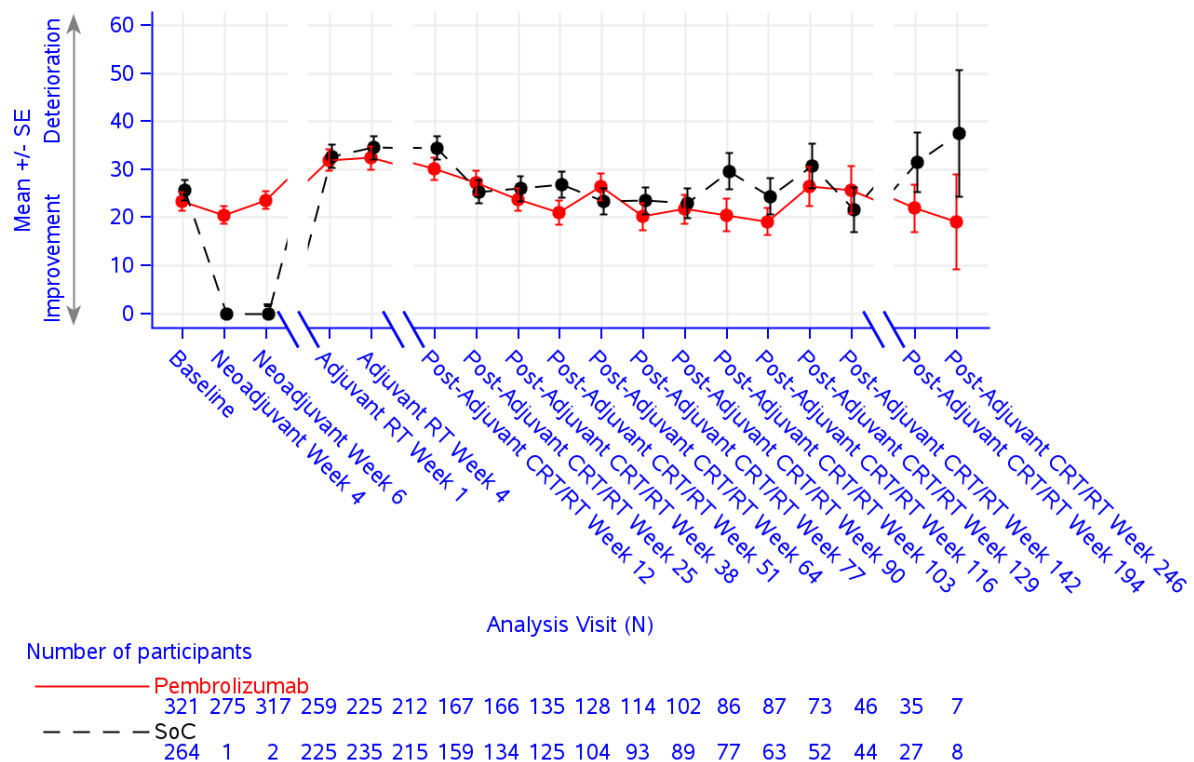
Study: KEYNOTE 689 (Database Cutoff Date: 25JUL2024)

EORTC QLQ-H&N35 Trouble with Social Contact

PRO FAS includes 2 participants in the SoC group (where there was no neoadjuvant treatment) who received neoadjuvant treatment mistakenly and had PRO assessments.

Abbildung 24: Auswertung über den Studienverlauf für die Symptomskala Probleme mit Sozialkontakten des EORTC QLQ-H&N35 der Studie KEYNOTE 689

CRT: Chemoradiotherapy (Radiochemotherapie); EORTC QLQ-H&N35: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire (Head and Neck Cancer Module) – Core 35 items; FAS: Full-Analysis-Set; PRO: Patient Reported Outcomes; RT: Radiotherapie; SE: Standardfehler; SoC: Standard of Care



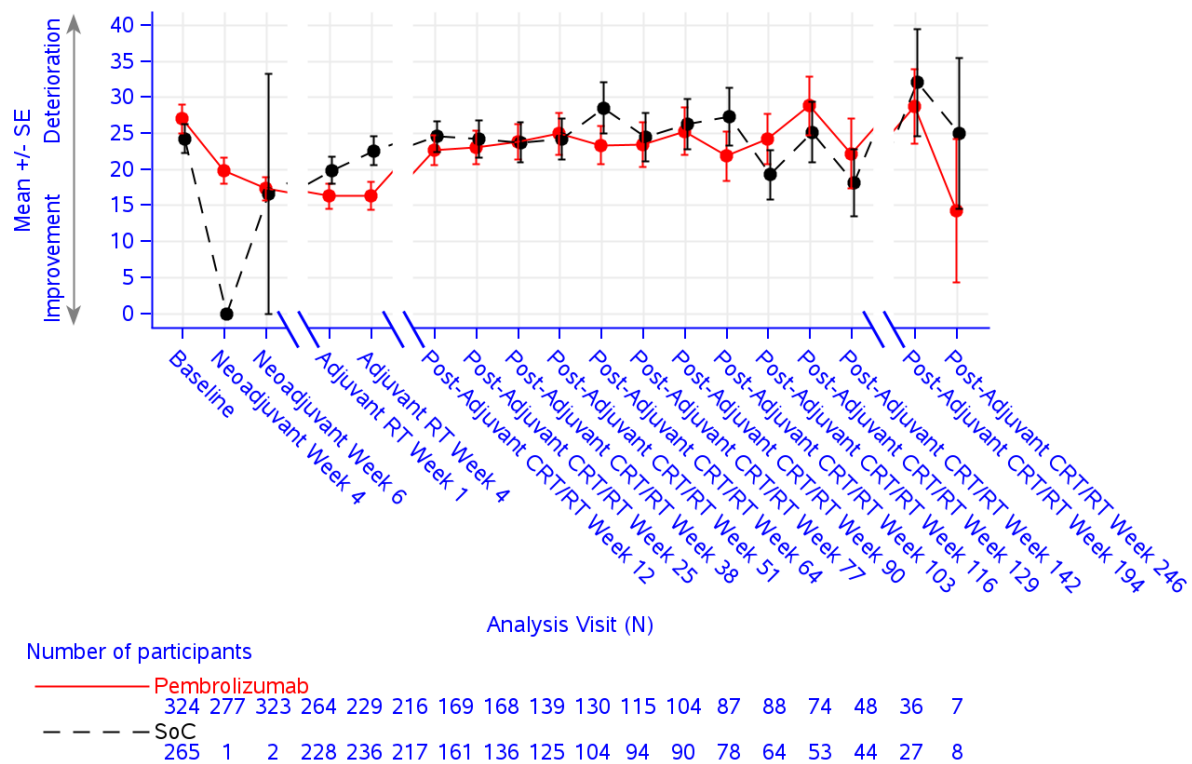
Study: KEYNOTE 689 (Database Cutoff Date: 25JUL2024)

EORTC QLQ-H&N35 Less Sexuality

PRO FAS includes 2 participants in the SoC group (where there was no neoadjuvant treatment) who received neoadjuvant treatment mistakenly and had PRO assessments.

Abbildung 25: Auswertung über den Studienverlauf für die Symptomskala Verminderte Sexualität des EORTC QLQ-H&N35 der Studie KEYNOTE 689

CRT: Chemoradiotherapy (Radiochemotherapie); EORTC QLQ-H&N35: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire (Head and Neck Cancer Module) – Core 35 items; FAS: Full-Analysis-Set; PRO: Patient Reported Outcomes; RT: Radiotherapie; SE: Standardfehler; SoC: Standard of Care



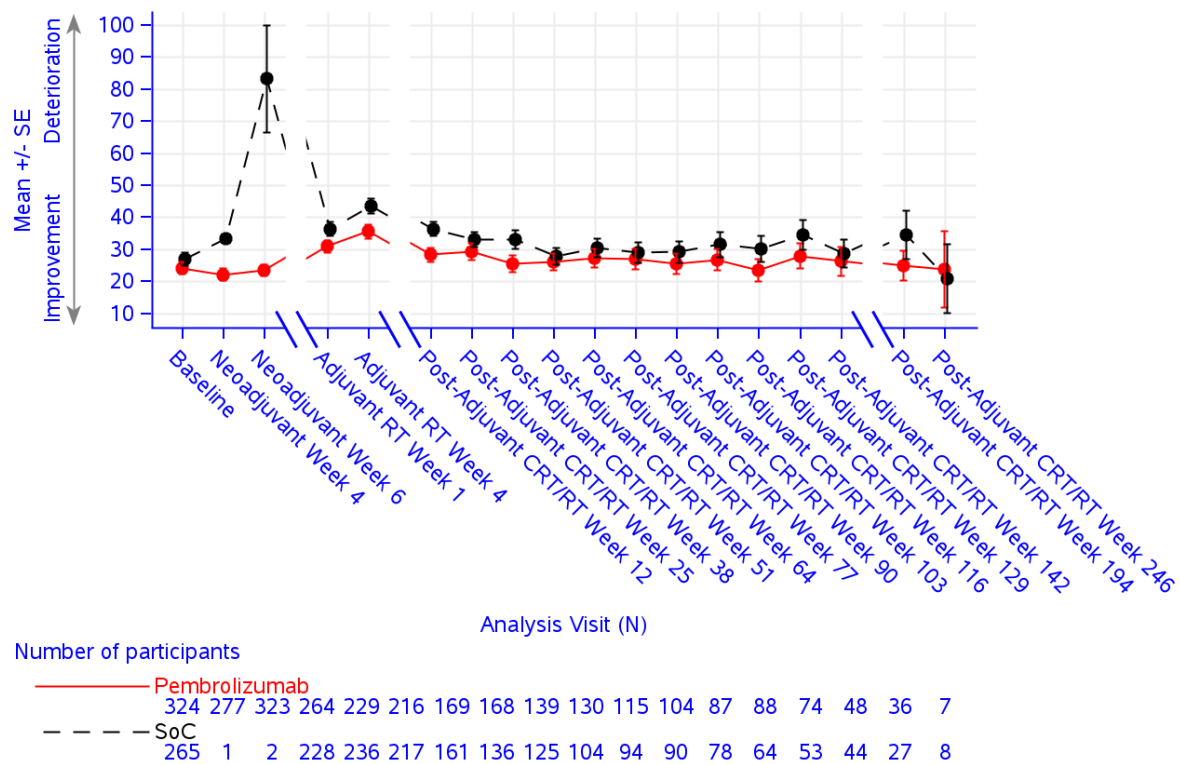
Study: KEYNOTE 689 (Database Cutoff Date: 25JUL2024)

EORTC QLQ-H&N35 Teeth

PRO FAS includes 2 participants in the SoC group (where there was no neoadjuvant treatment) who received neoadjuvant treatment mistakenly and had PRO assessments.

Abbildung 26: Auswertung über den Studienverlauf für die Symptomskala Zahnprobleme des EORTC QLQ-H&N35 der Studie KEYNOTE 689

CRT: Chemoradiotherapy (Radiochemotherapie); EORTC QLQ-H&N35: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire (Head and Neck Cancer Module) – Core 35 items; FAS: Full-Analysis-Set; PRO: Patient Reported Outcomes; RT: Radiotherapie; SE: Standardfehler; SoC: Standard of Care



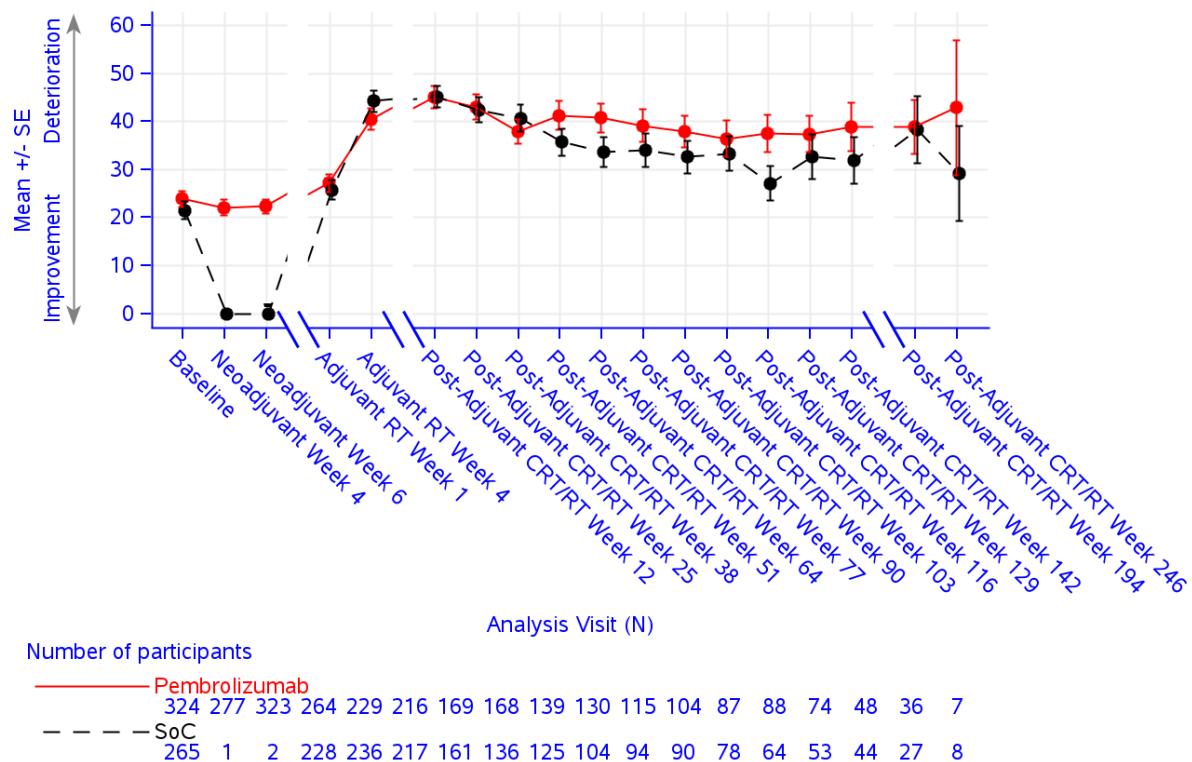
Study: KEYNOTE 689 (Database Cutoff Date: 25JUL2024)

EORTC QLQ-H&N35 Opening Mouth

PRO FAS includes 2 participants in the SoC group (where there was no neoadjuvant treatment) who received neoadjuvant treatment mistakenly and had PRO assessments.

Abbildung 27: Auswertung über den Studienverlauf für die Symptomskala Probleme beim Mundöffnen des EORTC QLQ-H&N35 der Studie KEYNOTE 689

CRT: Chemoradiotherapy (Radiochemotherapie); EORTC QLQ-H&N35: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire (Head and Neck Cancer Module) – Core 35 items; FAS: Full-Analysis-Set; PRO: Patient Reported Outcomes; RT: Radiotherapie; SE: Standardfehler; SoC: Standard of Care



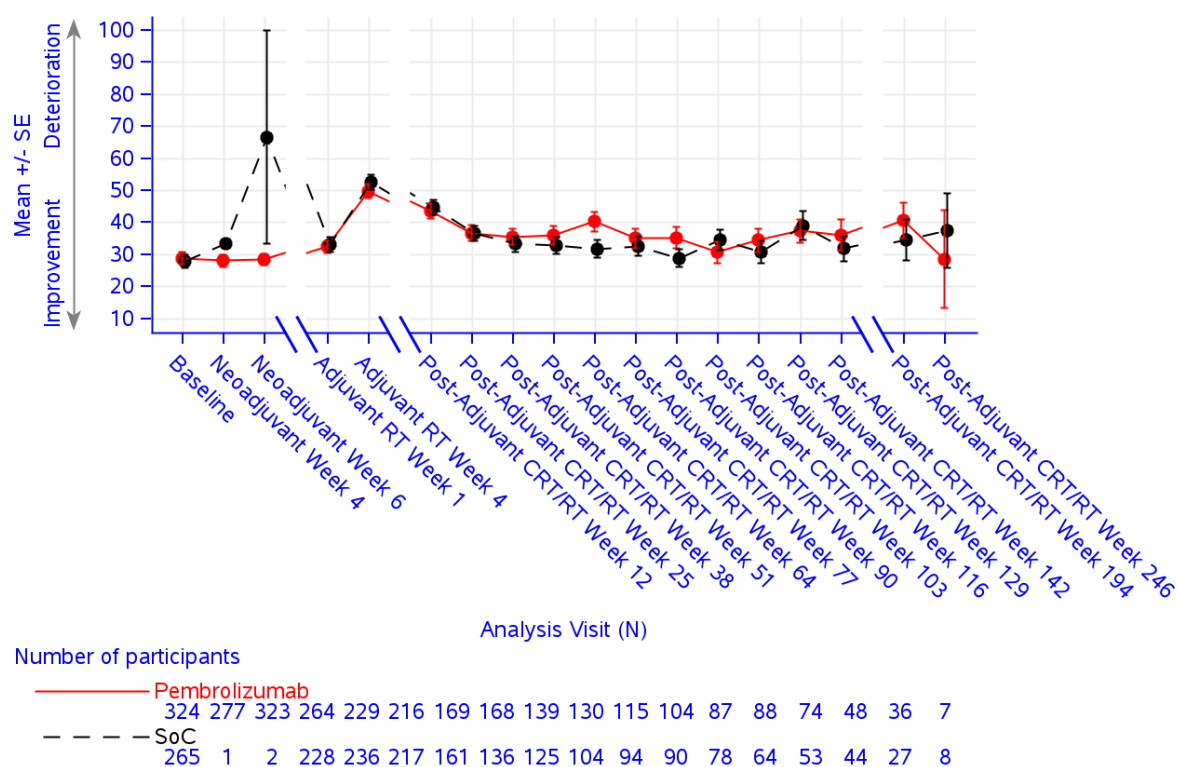
Study: KEYNOTE 689 (Database Cutoff Date: 25JUL2024)

EORTC QLQ-H&N35 Dry Mouth

PRO FAS includes 2 participants in the SoC group (where there was no neoadjuvant treatment) who received neoadjuvant treatment mistakenly and had PRO assessments.

Abbildung 28: Auswertung über den Studienverlauf für die Symptomskala Mundtrockenheit des EORTC QLQ-H&N35 der Studie KEYNOTE 689

CRT: Chemoradiotherapy (Radiochemotherapie); EORTC QLQ-H&N35: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire (Head and Neck Cancer Module) – Core 35 items; FAS: Full-Analysis-Set; PRO: Patient Reported Outcomes; RT: Radiotherapie; SE: Standardfehler; SoC: Standard of Care



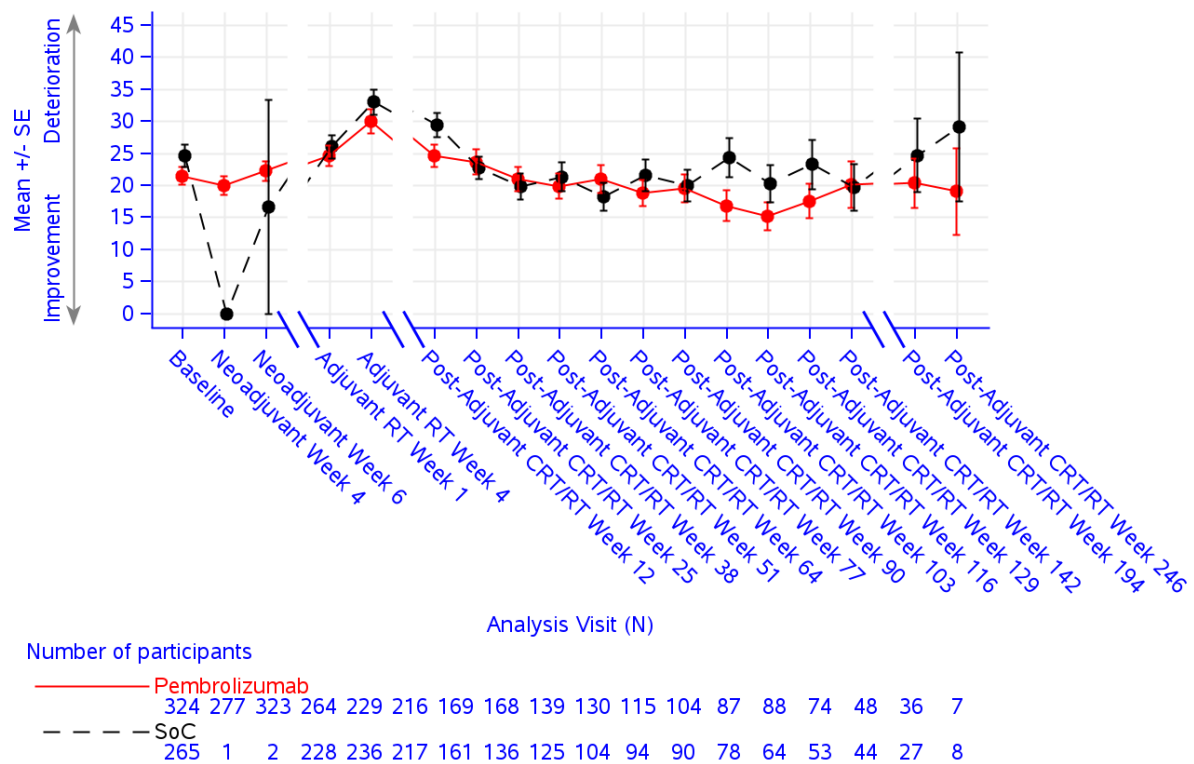
Study: KEYNOTE 689 (Database Cutoff Date: 25JUL2024)

EORTC QLQ-H&N35 Sticky Saliva

PRO FAS includes 2 participants in the SoC group (where there was no neoadjuvant treatment) who received neoadjuvant treatment mistakenly and had PRO assessments.

Abbildung 29: Auswertung über den Studienverlauf für die Symptomskala Klebriger Speichel des EORTC QLQ-H&N35 der Studie KEYNOTE 689

CRT: Chemoradiotherapy (Radiochemotherapie); EORTC QLQ-H&N35: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire (Head and Neck Cancer Module) – Core 35 items; FAS: Full-Analysis-Set; PRO: Patient Reported Outcomes; RT: Radiotherapie; SE: Standardfehler; SoC: Standard of Care



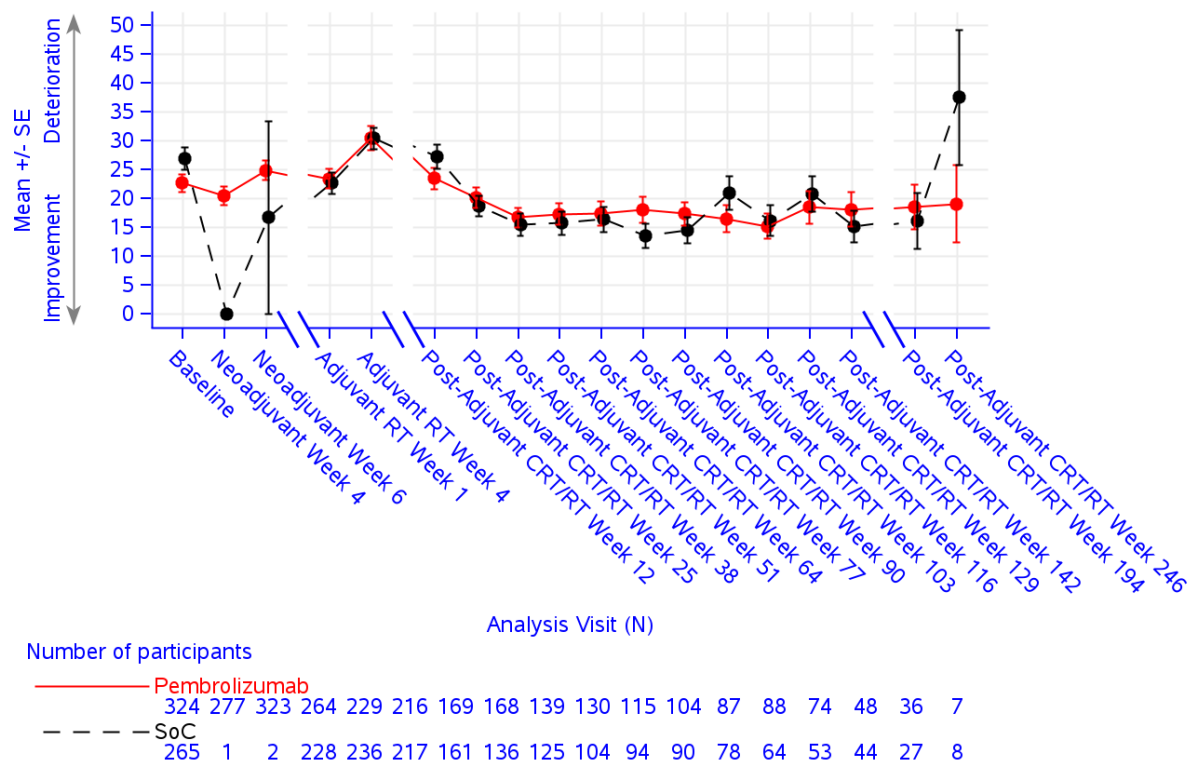
Study: KEYNOTE 689 (Database Cutoff Date: 25JUL2024)

EORTC QLQ-H&N35 Coughing

PRO FAS includes 2 participants in the SoC group (where there was no neoadjuvant treatment) who received neoadjuvant treatment mistakenly and had PRO assessments.

Abbildung 30: Auswertung über den Studienverlauf für die Symptomskala Husten des EORTC QLQ-H&N35 der Studie KEYNOTE 689

CRT: Chemoradiotherapy (Radiochemotherapie); EORTC QLQ-H&N35: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire (Head and Neck Cancer Module) – Core 35 items; FAS: Full-Analysis-Set; PRO: Patient Reported Outcomes; RT: Radiotherapie; SE: Standardfehler; SoC: Standard of Care



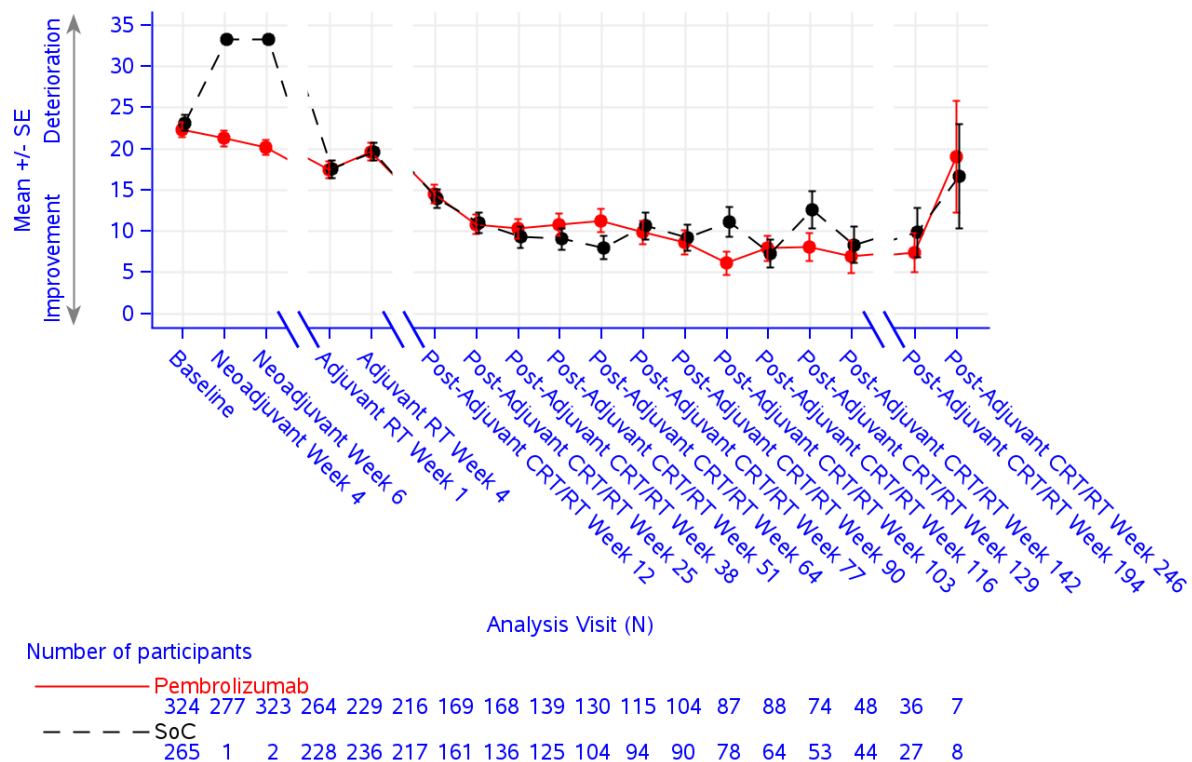
Study: KEYNOTE 689 (Database Cutoff Date: 25JUL2024)

EORTC QLQ-H&N35 Felt III

PRO FAS includes 2 participants in the SoC group (where there was no neoadjuvant treatment) who received neoadjuvant treatment mistakenly and had PRO assessments.

Abbildung 31: Auswertung über den Studienverlauf für die Symptomskala Krankheitsgefühl des EORTC QLQ-H&N35 der Studie KEYNOTE 689

CRT: Chemoradiotherapy (Radiochemotherapie); EORTC QLQ-H&N35: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire (Head and Neck Cancer Module) – Core 35 items; FAS: Full-Analysis-Set; PRO: Patient Reported Outcomes; RT: Radiotherapie; SE: Standardfehler; SoC: Standard of Care



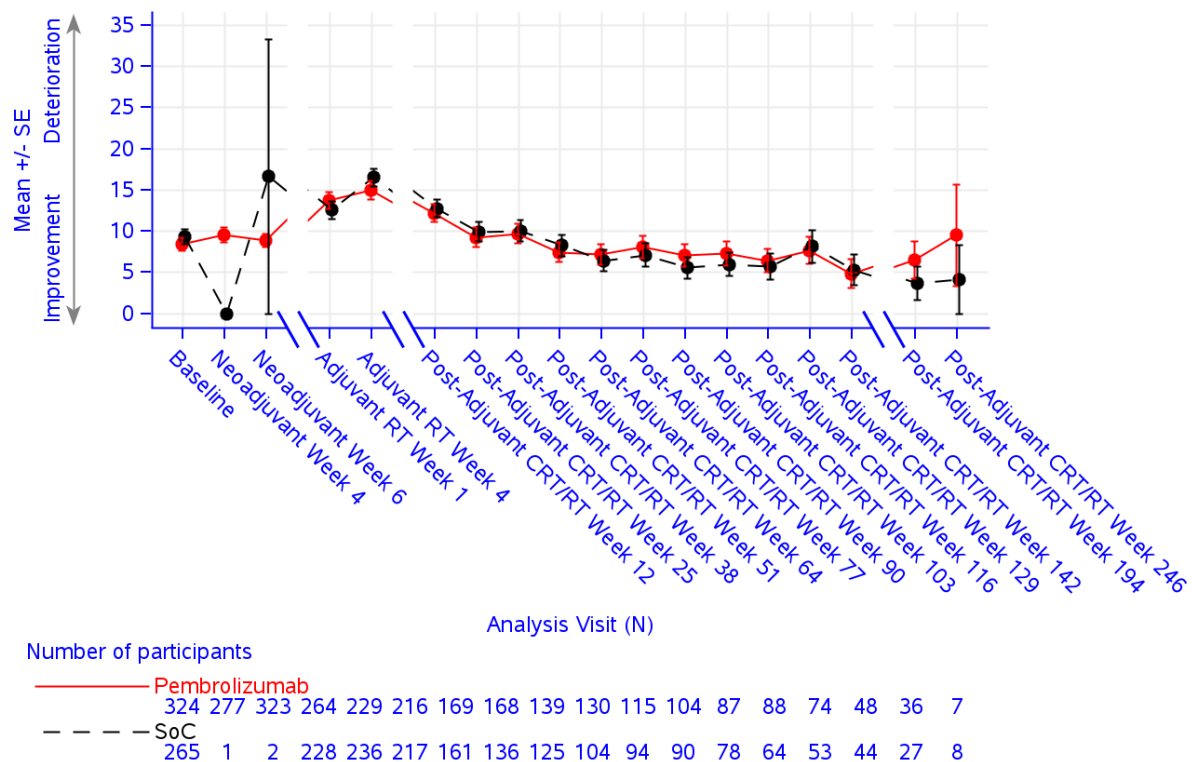
Study: KEYNOTE 689 (Database Cutoff Date: 25JUL2024)

EORTC QLQ-H&N35 Pain Killers

PRO FAS includes 2 participants in the SoC group (where there was no neoadjuvant treatment) who received neoadjuvant treatment mistakenly and had PRO assessments.

Abbildung 32: Auswertung über den Studienverlauf für die Symptomskala Schmerzmitteleinnahme des EORTC QLQ-H&N35 der Studie KEYNOTE 689

CRT: Chemoradiotherapy (Radiochemotherapie); EORTC QLQ-H&N35: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire (Head and Neck Cancer Module) – Core 35 items; FAS: Full-Analysis-Set; PRO: Patient Reported Outcomes; RT: Radiotherapie; SE: Standardfehler; SoC: Standard of Care



Study: KEYNOTE 689 (Database Cutoff Date: 25JUL2024)

EORTC QLQ-H&N35 Nutritional Supplements

PRO FAS includes 2 participants in the SoC group (where there was no neoadjuvant treatment) who received neoadjuvant treatment mistakenly and had PRO assessments.

Abbildung 33: Auswertung über den Studienverlauf für die Symptomskala

Nahrungsergänzungsmittelaufnahme des EORTC QLQ-H&N35 der Studie KEYNOTE 689

CRT: Chemoradiotherapy (Radiochemotherapie); EORTC QLQ-H&N35: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire (Head and Neck Cancer Module) – Core 35 items; FAS: Full-Analysis-Set; PRO: Patient Reported Outcomes; RT: Radiotherapie; SE: Standardfehler; SoC: Standard of Care

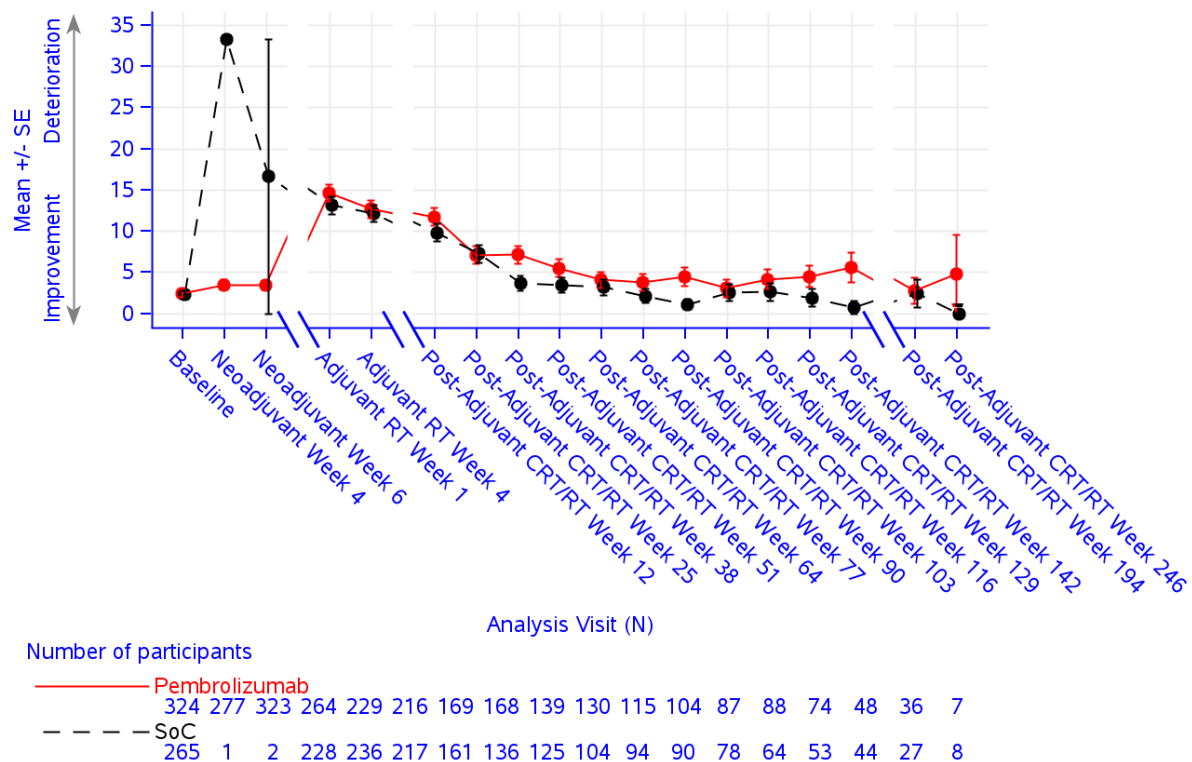
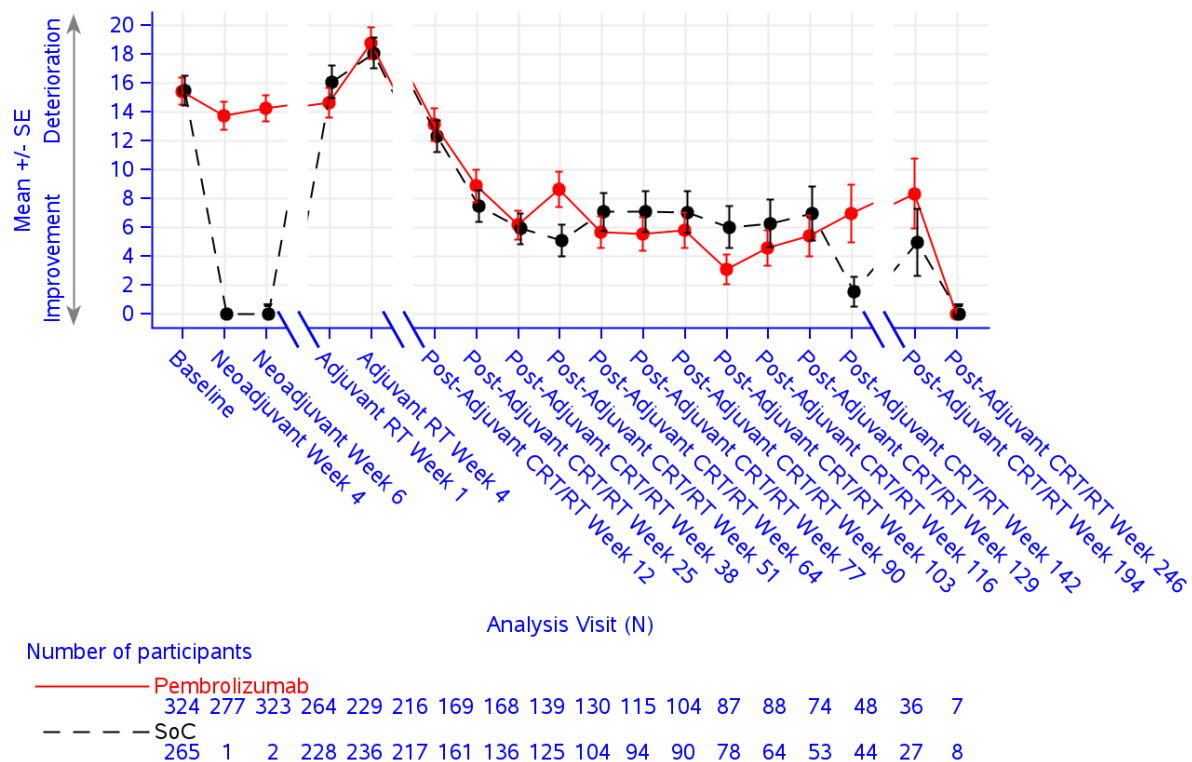


Abbildung 34: Auswertung über den Studienverlauf für die Symptomskala

Ernährungssondeneinsatz des EORTC QLQ-H&N35 der Studie KEYNOTE 689

CRT: Chemoradiotherapy (Radiochemotherapie); EORTC QLQ-H&N35: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire (Head and Neck Cancer Module) – Core 35 items; FAS: Full-Analysis-Set; PRO: Patient Reported Outcomes; RT: Radiotherapie; SE: Standardfehler; SoC: Standard of Care



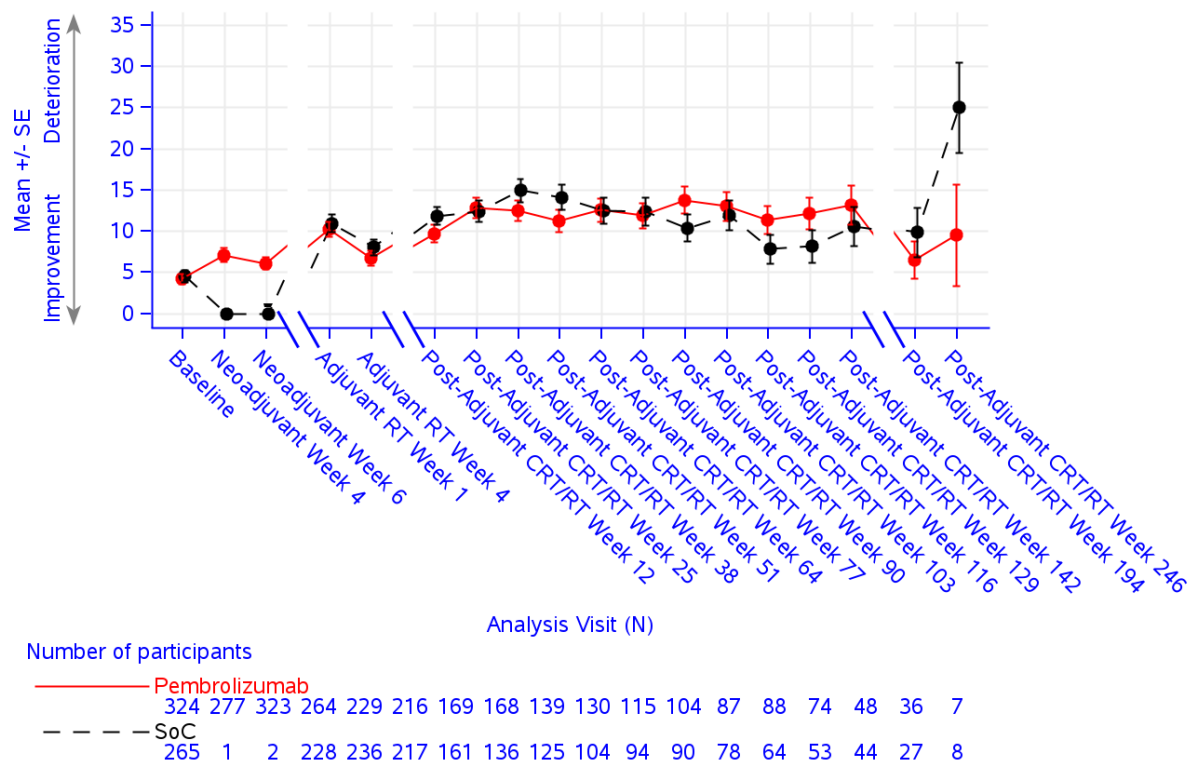
Study: KEYNOTE 689 (Database Cutoff Date: 25JUL2024)

EORTC QLQ-H&N35 Weight Loss

PRO FAS includes 2 participants in the SoC group (where there was no neoadjuvant treatment) who received neoadjuvant treatment mistakenly and had PRO assessments.

Abbildung 35: Auswertung über den Studienverlauf für die Symptomskala Gewichtsabnahme des EORTC QLQ-H&N35 der Studie KEYNOTE 689

CRT: Chemoradiotherapy (Radiochemotherapie); EORTC QLQ-H&N35: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire (Head and Neck Cancer Module) – Core 35 items; FAS: Full-Analysis-Set; PRO: Patient Reported Outcomes; RT: Radiotherapie; SE: Standardfehler; SoC: Standard of Care



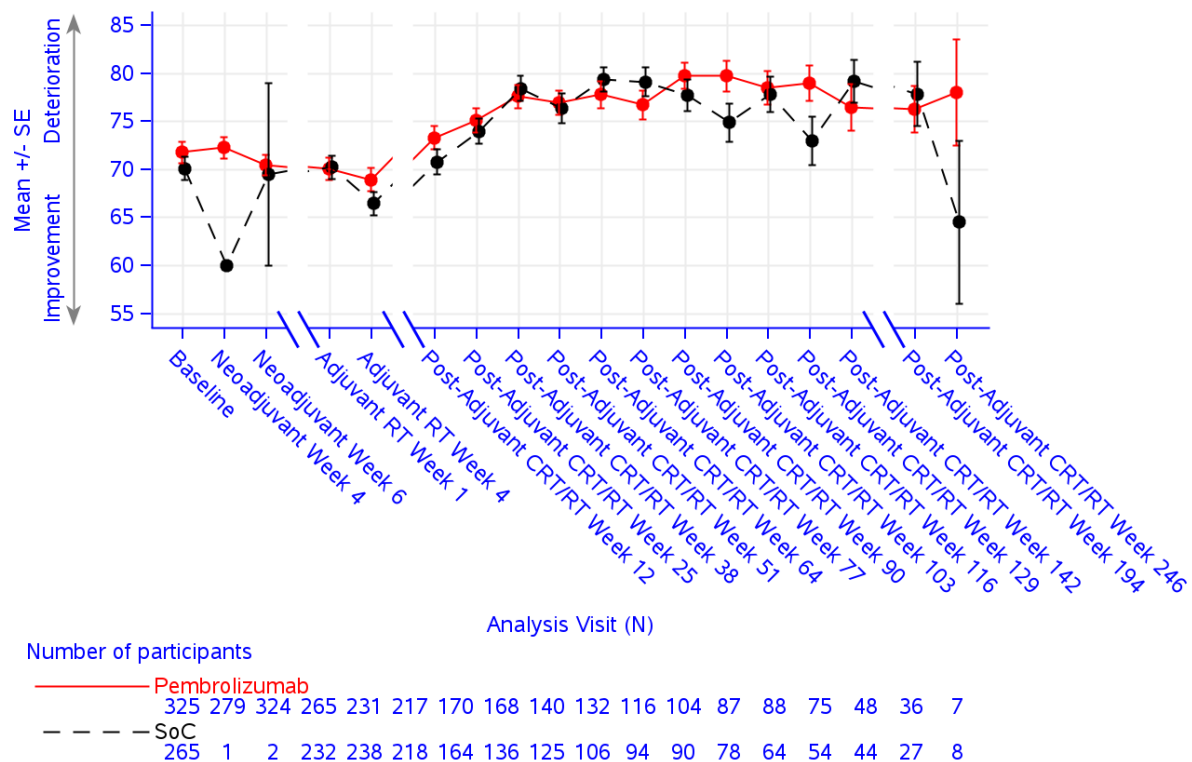
Study: KEYNOTE 689 (Database Cutoff Date: 25JUL2024)

EORTC QLQ-H&N35 Weight Gain

PRO FAS includes 2 participants in the SoC group (where there was no neoadjuvant treatment) who received neoadjuvant treatment mistakenly and had PRO assessments.

Abbildung 36: Auswertung über den Studienverlauf für die Symptomskala Gewichtszunahme des EORTC QLQ-H&N35 der Studie KEYNOTE 689

CRT: Chemoradiotherapy (Radiochemotherapie); EORTC QLQ-H&N35: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire (Head and Neck Cancer Module) – Core 35 items; FAS: Full-Analysis-Set; PRO: Patient Reported Outcomes; RT: Radiotherapie; SE: Standardfehler; SoC: Standard of Care



Study: KEYNOTE 689 (Database Cutoff Date: 25JUL2024)

EQ-5D VAS

PRO FAS includes 2 participants in the SoC group (where there was no neoadjuvant treatment) who received neoadjuvant treatment mistakenly and had PRO assessments.

Abbildung 37: Auswertung über den Studienverlauf für den Endpunkt Gesundheitszustand EQ-5D VAS der Studie KEYNOTE 689

CRT: Chemoradiotherapy (Radiochemotherapie); EQ-5D: European Quality of Life 5 Dimensions; FAS: Full-Analysis-Set; PRO: Patient Reported Outcomes; RT: Radiotherapie; SE: Standardfehler; SoC: Standard of Care; VAS: Visuelle Analogskala

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

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

4.3.1.3.1.2.4 Ergänzende Morbiditätsendpunkte - RCT

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

Tabelle 4-48: Operationalisierung der ergänzenden Morbiditätsendpunkte

Studie	Operationalisierung
KEYNOTE 689	Der Endpunkt <u>Fernmetastasenfreies Überleben</u> ist definiert als Zeitraum von der Randomisierung bis zum Zeitpunkt des ersten Auftretens von Fernmetastasen oder bis zum Tod, unabhängig von der zugrunde liegenden Ursache. Die <u>Major Pathological Response</u> ist definiert als der Anteil an Patient:innen, bei denen $\leq 10\%$ an invasiven Tumorzellen im Resektat und den regionalen Lymphknoten nachgewiesen werden können. Die Beurteilung erfolgt durch unabhängige, verblindete Patholog:innen (BIPR). Die <u>Pathologische Komplettremission</u> ist definiert als der Anteil der Patient:innen, bei denen keine invasiven Tumorzellen im Resektat und den regionalen Lymphknoten nachgewiesen werden können. Die Beurteilung erfolgt durch unabhängige, verblindete Patholog:innen (BIPR). Die Auswertungen zu den ergänzenden Morbiditätsendpunkten Fernmetastasenfreies Überleben, Major Pathological Response sowie zur Pathologischen Komplettremission befinden sich ergänzend in Anhang 4-G. Für die Auswertungen wird das Database Cutoff Date der Interimsanalyse 1 vom 25. Juli 2024 verwendet. Alle Auswertungen erfolgen auf Grundlage der ITT-Population.
BIPR: Blinded Independent Pathological Review (Beurteilung durch unabhängige:n, verblindete:n Pathologin:Pathologen); ITT: Intention-To-Treat	

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

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

Tabelle 4-49: Bewertung des Verzerrungspotenzials der ergänzenden Morbiditätsendpunkte in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
KEYNOTE 689						
Fernmetastasenfreies Überleben	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Major Pathological Response	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Pathologische Komplettremission	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ITT: Intention-To-Treat						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für die Studie KEYNOTE 689 als niedrig eingestuft.

Die Erhebung des Endpunkts Fernmetastasenfreies Überleben basiert auf einer verblindeten, unabhängigen und zentralen Bewertung gemäß BICR. Die Endpunkte Major Pathological Response und Pathologische Komplettremission basieren auf der Einschätzung unabhängiger, verblindeter Patholog:innen gemäß BIPR. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren liegen nicht vor, und es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

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

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

Die Ergebnisse der Morbiditätsendpunkte Fernmetastasenfreies Überleben, Major Pathological Response und Pathologische Komplettremission werden in Anhang 4-G ergänzend dargestellt.

4.3.1.3.1.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT

4.3.1.3.1.3.1 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT

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

Tabelle 4-50: Operationalisierung des Endpunkts Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Studie	Operationalisierung
KEYNOTE 689	Zur Einschätzung der Lebensqualität werden der Globale Gesundheitsstatus und die 5 Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30-Fragebogens Version 3.0 herangezogen. Der EORTC QLQ-C30 umfasst 30 Fragen, von denen bis zu 5 verschiedene Fragen zu Funktionsskalen und zum globalen Gesundheitsstatus zusammengefasst werden. Keine der Fragen ist dabei in mehreren Skalen enthalten. Zu den Funktionsskalen gehören: Körperliche Funktion, Rollenfunktion, Emotionale Funktion, Kognitive Funktion und Soziale Funktion. Zur Beantwortung der Fragen, die in die Funktionsskalen eingehen, stehen die Antwortkategorien „Überhaupt nicht“ (= 1), „Wenig“ (= 2), „Mäßig“ (= 3) und „Sehr“ (= 4) zur Verfügung. Die Einschätzung des Globalen Gesundheitsstatus erfolgt auf einer 7-stufigen Skala, die von „sehr schlecht“ (= 1) bis „ausgezeichnet“ (= 7) reicht. Für den Fragebogen EORTC QLQ-C30 werden zur Auswertung gemäß Scoring Manual (51) die jeweils aufsummierten Werte über lineare Transformation standardisiert, sodass Werte zwischen 0 und 100 angenommen werden. Für die Funktionsskalen und den globalen Gesundheitsstatus bedeuten höhere (zunehmende) Werte eine bessere Funktionalität bzw. höhere Lebensqualität. Verändert sich bei Patient:innen der Wert einer Skala um mindestens 10 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert, so wird dieser Unterschied als klinisch relevant angesehen (28). Hauptanalyse Die Differenz der mittleren Änderung der Skalen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wird mittels einer cLDA berechnet. Betrachtet wird der Zeitraum zwischen Baseline und dem Analysezeitpunkt zu Woche 51 nach Abschluss der Radiotherapie ± Cisplatin. Auswertungen bis zum Zeitpunkt Woche 25 nach Abschluss der Radiotherapie ± Cisplatin werden ergänzend im Anhang 4-G berichtet. Eine positive Änderung gegenüber Studienbeginn bedeutet eine Verbesserung für den Globalen Gesundheitsstatus und die Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30. Bei signifikanten Unterschieden zwischen den Studienarmen ($p < 0,05$) werden zudem jeweils die SMD inkl. 95 %-KI in Form von Hedges' g berichtet. Zusätzlich erfolgt eine grafische Darstellung des Modells im zeitlichen Verlauf. Im Interventionsarm erfolgte die Erhebung der Fragebögen während der neoadjuvanten Behandlung zu Woche 1 (± 3 Tage, Zyklus 1, Baselineerhebung), Woche 4 (± 3 Tage, Zyklus 2) sowie vor Operation zu Woche 6 (± 10 Tage).

Studie	Operationalisierung
	In der adjuvanten Phase erfolgte die Erhebung der Fragebögen zu Woche 1 (Zyklus 1) und Woche 4 (Zyklus 2), jeweils zum Zeitpunkt der Radiotherapie vor Verabreichung der Behandlung. Cisplatin wird, falls angezeigt, nach Erhebung der Fragebögen verabreicht und kann bis zu eine Woche nach Beendigung der Radiotherapie verabreicht werden. Im Falle einer Pembrolizumab-Gabe vor Beginn der Radiotherapie wurden die Fragebögen erst ab dem Tag des Starts der Radiotherapie erhoben. Die Erhebungen wurden dann während der Radiotherapie an Behandlungstag 29 ± 3 wiederholt. In der post-adjuvanten Phase, welche definiert ist als die Phase nach adjuvanter Behandlung mit Radiotherapie $\pm$ Cisplatin, erfolgte die Erhebung der drei verschiedenen Fragebögen zur post-adjuvanten Woche 12 (12 Wochen nach Ende der Radiotherapie ($\pm$ Cisplatin)) und ab dann alle 3 Monate (91 Tage $\pm$ 7 Tage) bis Ende des dritten Jahres, anschließend alle 12 Monate (365 Tage $\pm$ 14 Tage) bis zum fünften Jahr. Im SoC-Arm erfolgte die Baselineerhebung der Fragebögen vor der Operation. Es folgten Erhebungen der Fragebögen in der adjuvanten Phase zu Woche 1 und Woche 4, jeweils zum Zeitpunkt der Radiotherapie vor Verabreichung der Behandlung. Cisplatin wird, falls angezeigt, nach Erhebung der Fragebögen verabreicht und kann bis zu eine Woche nach Beendigung der Radiotherapie verabreicht werden. In der adjuvanten Phase erfolgte die Erhebung der Fragebögen ab dem Tag des Starts der Radiotherapie und dann während der Radiotherapie an Behandlungstag 29 ± 3 wiederholt. In der post-adjuvanten Phase erfolgte die Erhebung der drei verschiedenen Fragebögen zur post-adjuvanten Woche 12 (12 Wochen nach Ende der Radiotherapie ($\pm$ Cisplatin)) und ab dann alle 3 Monate (91 Tage $\pm$ 7 Tage) bis Ende des dritten Jahres, anschließend alle 12 Monate (365 Tage $\pm$ 14 Tage) bis zum fünften Jahr. Eine Zuordnung der Messzeitpunkte zu den einzelnen Visiten ist in Anhang 4-G dargestellt. Für die Auswertungen wird das Database Cutoff Date der Interimsanalyse 1 vom 25. Juli 2024 verwendet. Alle Auswertungen erfolgen auf Grundlage der PRO FAS-Population.
cLDA: constrained Longitudinal Data Analysis; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30; FAS: Full-Analysis-Set; KI: Konfidenzintervall; PRO: Patient Reported Outcome; SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz; SoC: Standard of Care	

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 4-51: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ^a	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
KEYNOTE 689						
EORTC QLQ-C30 ^b	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
a: Die Auswertung wurde in der FAS-Population gemäß ITT-Prinzip und ICH E9-Richtlinien durchgeführt. Diese umfasst alle Patient:innen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation verabreicht bekommen hatten und für die mindestens eine Erhebung patientenberichteter Endpunkte vorlag b: Dies umfasst die Darstellung des globalen Gesundheitsstatus und der fünf Funktionsskalen EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30; FAS: Full-Analysis-Set; ICH: International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use; ITT: Intention-To-Treat						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für die Studie KEYNOTE 689 als niedrig eingestuft.

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

Anteil eingeschlossener Studienteilnehmer:innen

In der KEYNOTE 689 liegen die Rücklaufquoten des Fragebogens EORTC QLQ-C30 zu Baseline im Interventionsarm bei ca. 95 % und im Kontrollarm bei ca. 91 %.

Follow-up Verluste

Bis zur post-adjuvanten CRT/RT-Woche 12 lag die Rücklaufquote für den EORTC QLQ-C30 im Interventionsarm bei ca. 64 % und im Kontrollarm bei ca. 75 %. Weitergehend lagen die Rücklaufquoten zu Woche 51 des EORTC QLQ-C30 bei ca. 41 % im Interventionsarm und bei ca. 43 % im Kontrollarm. Fehlende Beobachtungen lassen sich zum größten Teil durch eine Progression der Patient:innen erklären. Des Weiteren liegt in den Rücklaufquoten kein wesentlicher Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen im Studienverlauf vor.

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

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den patientenberichteten Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität aufgrund der abnehmenden Rücklaufquoten als hoch eingestuft.

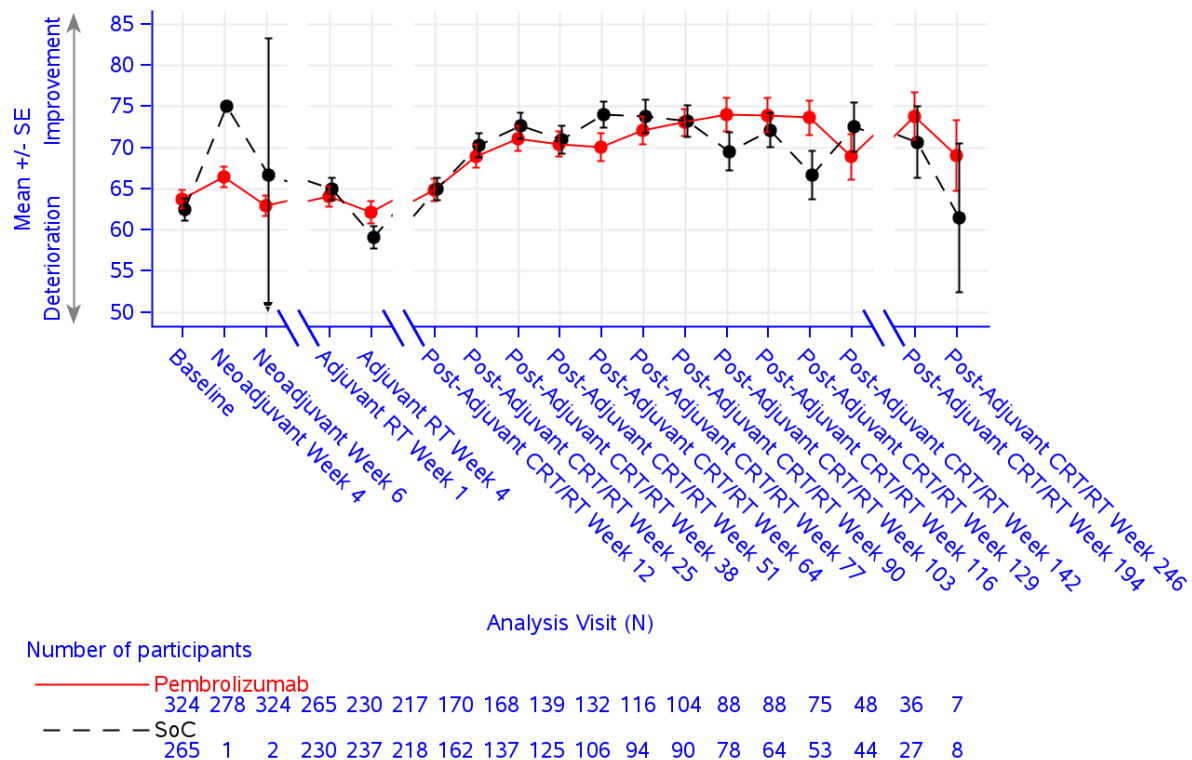
Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

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

Tabelle 4-52: Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) zur post-adjuvanten CRT/RT Woche 51 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 689 ^a	Baseline		Post-adjuvante CRT/RT Woche 51		Änderung von Baseline zur post-adjuvanten CRT/RT Woche 51		Pembrolizumab vs. SoC		
	N ^b	Mittelwert (SD)	N ^b	Mittelwert (SD)	N ^c	Mittelwert [95 %-KI] ^d	Mittelwert-differenz zur post-adjuvanten CRT/RT Woche 51 [95 %-KI] ^d	p-Wert	Standardisierte Mittelwertdifferenz zur post-adjuvanten CRT/RT Woche 51 [95 %-KI] ^e
EORTC QLQ-C30 Globaler Gesundheitsstatus									
Globaler Gesundheitsstatus									
Pembrolizumab	324	63,73 (20,36)	139	70,44 (18,18)	340	4,00 [1,14; 6,86]	-0,29	0,881	-
SoC	265	62,52 (21,69)	125	70,93 (18,83)	291	4,29 [1,29; 7,29]	[-4,12; 3,54]		-
EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen									
Emotionale Funktion									
Pembrolizumab	324	74,13 (21,51)	139	81,18 (19,54)	340	5,43 [2,55; 8,31]	1,25	0,537	-
SoC	265	71,35 (22,27)	125	79,00 (20,89)	291	4,18 [1,16; 7,21]	[-2,72; 5,22]		-
Kognitive Funktion									
Pembrolizumab	324	87,91 (19,38)	139	88,49 (15,52)	340	-1,38 [-3,89; 1,12]	2,45	0,163	-
SoC	265	87,30 (18,24)	125	85,73 (17,16)	291	-3,83 [-6,47; -1,19]	[-1,00; 5,90]		-
Körperliche Funktion									
Pembrolizumab	324	86,38 (17,24)	139	84,12 (15,28)	340	-6,87 [-9,32; -4,43]	-1,76	0,314	-
SoC	265	86,42 (17,67)	125	85,12 (17,02)	291	-5,11 [-7,69; -2,54]	[-5,20; 1,67]		-
Rollenfunktion									
Pembrolizumab	324	80,56 (25,41)	139	79,26 (22,77)	340	-5,94 [-9,72; -2,16]	0,05	0,985	-
SoC	265	82,52 (25,34)	125	79,47 (21,81)	291	-5,99 [-9,95; -2,02]	[-5,06; 5,15]		-
Soziale Funktion									
Pembrolizumab	324	80,81 (24,35)	139	83,69 (20,51)	340	-2,29 [-5,82; 1,24]	0,90	0,714	-
SoC	265	79,62 (25,04)	125	80,13 (22,57)	291	-3,19 [-6,93; 0,55]	[-3,90; 5,69]		-
a: Database cutoff date: 25. Juli 2024 b: Anzahl der Patient:innen im PRO Full-Analysis-Set mit CPS ≥ 1 für die Daten zum entsprechenden Zeitpunkt vorliegen c: Anzahl der Patient:innen in der PRO Full-Analysis-Set Population mit CPS ≥ 1 mit verfügbaren Daten für die Analyse d: Basierend auf einem Constrained Longitudinal Datenanalyse Modell mit dem jeweiligen PRO-Wert als Zielgröße und der Interaktion aus Behandlung und Visite als Kovariaten und den Stratifizierungsfaktoren Lokalisation des Primärtumors (Oropharynx/ Mundhöhle vs. Larynx vs. Hypopharynx), Tumorstadium (III vs. IVA) und PD-L1 Status (TPS $\geq 50\%$ vs. TPS $< 50\%$) e: Die standardisierte Mittelwertdifferenz (Hedges' g) wird nur berechnet, wenn das Konfidenzintervall für die Mittelwertdifferenz die Null ausschließt CPS: Combined Positive Score; CRT: Chemoradiotherapy (Radiochemotherapie); EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Core 30; KI: Konfidenzintervall; PD-L1: Programmed Cell Death–Ligand 1; PRO: Patient Reported Outcome; RT: Radiotherapie; SD: Standardabweichung; SoC: Standard of Care; TPS: Tumor Proportion Score									

In der cLDA-Auswertung der Funktionsskalen und des globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 zeigen sich zu Woche 51 in den Funktionsskalen sowie dem Globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen (Tabelle 4-52, Abbildung 38 bis Abbildung 43).



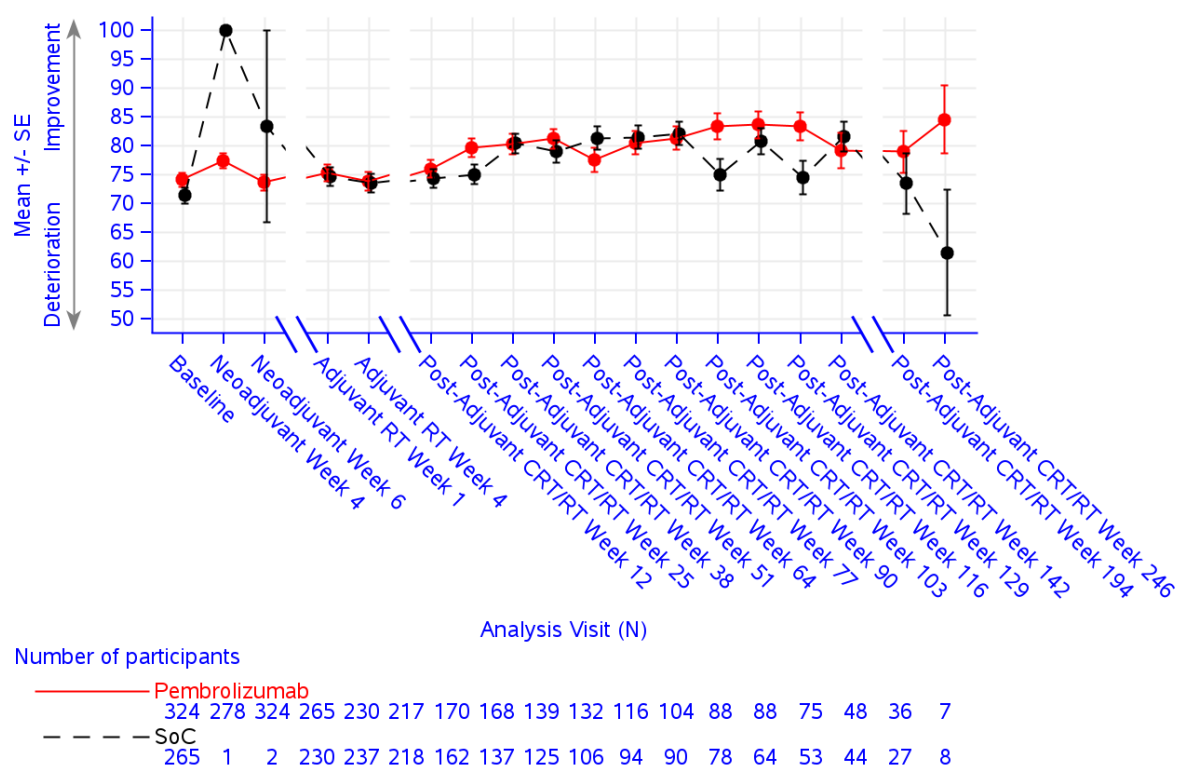
Study: KEYNOTE 689 (Database Cutoff Date: 25JUL2024)

EORTC QLQ-C30 Global Health Status/QoL

PRO FAS includes 2 participants in the SoC group (where there was no neoadjuvant treatment) who received neoadjuvant treatment mistakenly and had PRO assessments

Abbildung 38: Auswertung über den Studienverlauf für den globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 der Studie KEYNOTE 689

CRT: Chemoradiotherapy (Radiochemotherapie); EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30; FAS: Full-Analysis-Set; PRO: Patient Reported Outcomes; RT: Radiotherapy; SE: Standardfehler; SoC: Standard of Care



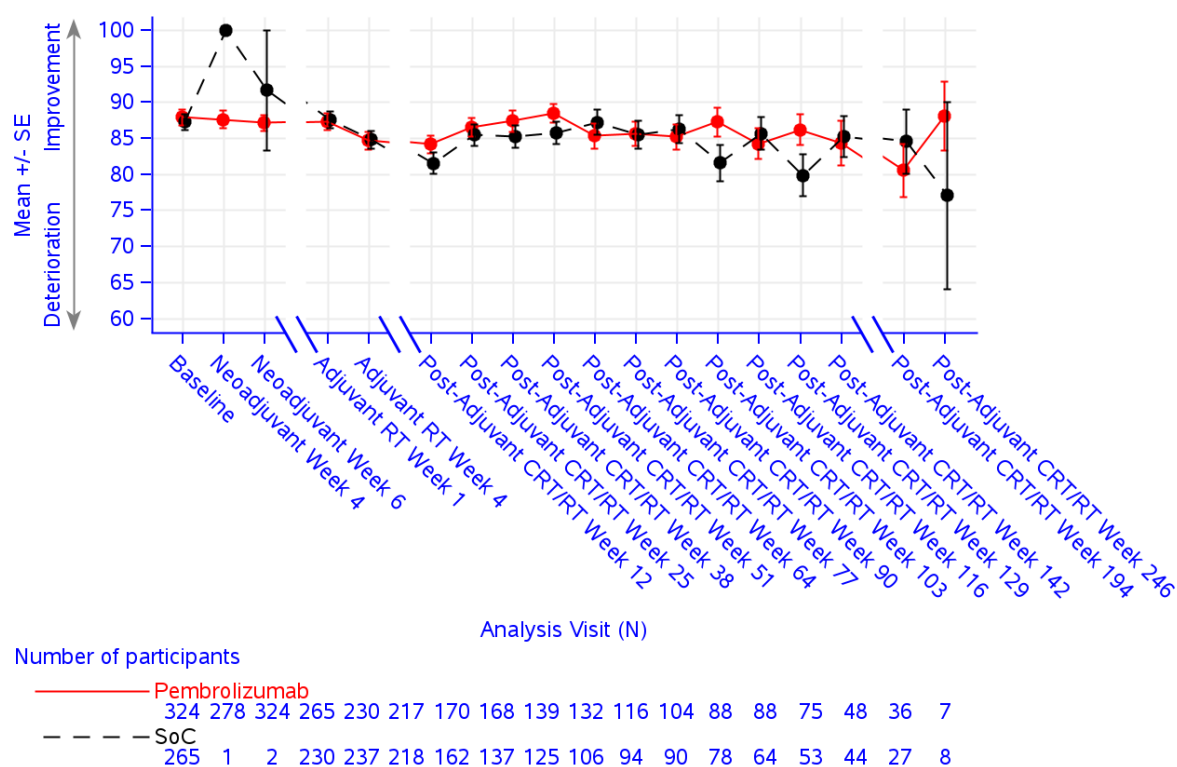
Study: KEYNOTE 689 (Database Cutoff Date: 25JUL2024)

EORTC QLQ-C30 Emotional Functioning

PRO FAS includes 2 participants in the SoC group (where there was no neoadjuvant treatment) who received neoadjuvant treatment mistakenly and had PRO assessments

Abbildung 39: Auswertung über den Studienverlauf für die Funktionsskala Emotionale Funktion des EORTC QLQ-C30 der Studie KEYNOTE 689

CRT: Chemoradiotherapy (Radiochemotherapie); EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30; FAS: Full-Analysis-Set; PRO: Patient Reported Outcomes; RT: Radiotherapy; SE: Standardfehler; SoC: Standard of Care



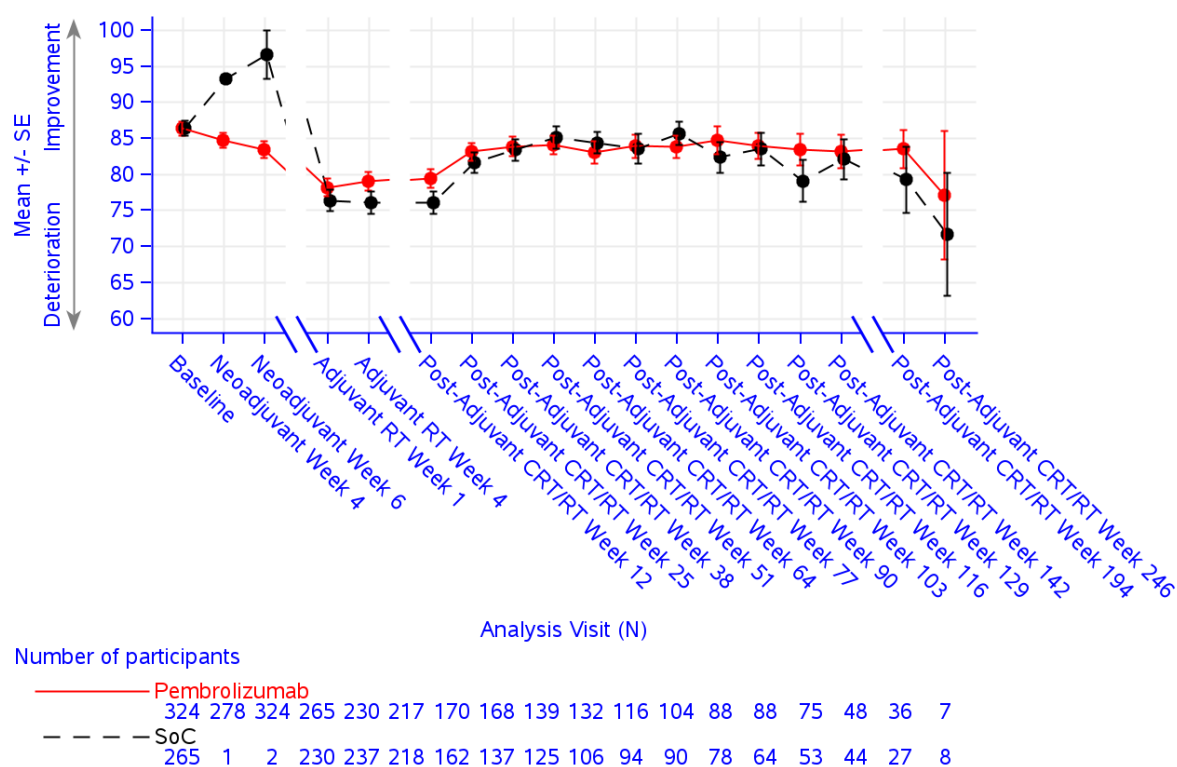
Study: KEYNOTE 689 (Database Cutoff Date: 25JUL2024)

EORTC QLQ-C30 Cognitive Functioning

PRO FAS includes 2 participants in the SoC group (where there was no neoadjuvant treatment) who received neoadjuvant treatment mistakenly and had PRO assessments

Abbildung 40: Auswertung über den Studienverlauf für die Funktionsskala Kognitive Funktion des EORTC QLQ-C30 der Studie KEYNOTE 689

CRT: Chemoradiotherapy (Radiochemotherapie); EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30; FAS: Full-Analysis-Set; PRO: Patient Reported Outcomes; RT: Radiotherapy; SE: Standardfehler; SoC: Standard of Care



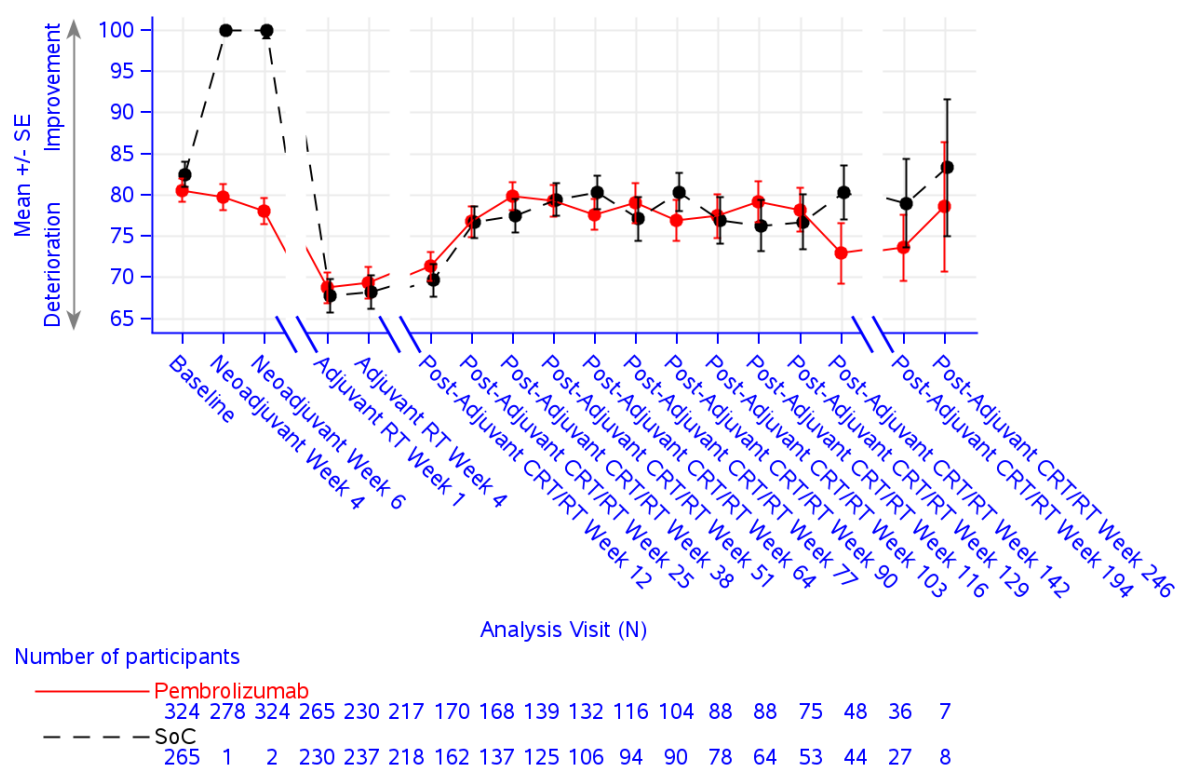
Study: KEYNOTE 689 (Database Cutoff Date: 25JUL2024)

EORTC QLQ-C30 Physical Functioning

PRO FAS includes 2 participants in the SoC group (where there was no neoadjuvant treatment) who received neoadjuvant treatment mistakenly and had PRO assessments

Abbildung 41: Auswertung über den Studienverlauf für die Funktionsskala Körperliche Funktion des EORTC QLQ-C30 der Studie KEYNOTE 689

CRT: Chemoradiotherapy (Radiochemotherapie); EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30; FAS: Full-Analysis-Set; PRO: Patient Reported Outcomes; RT: Radiotherapy; SE: Standardfehler; SoC: Standard of Care



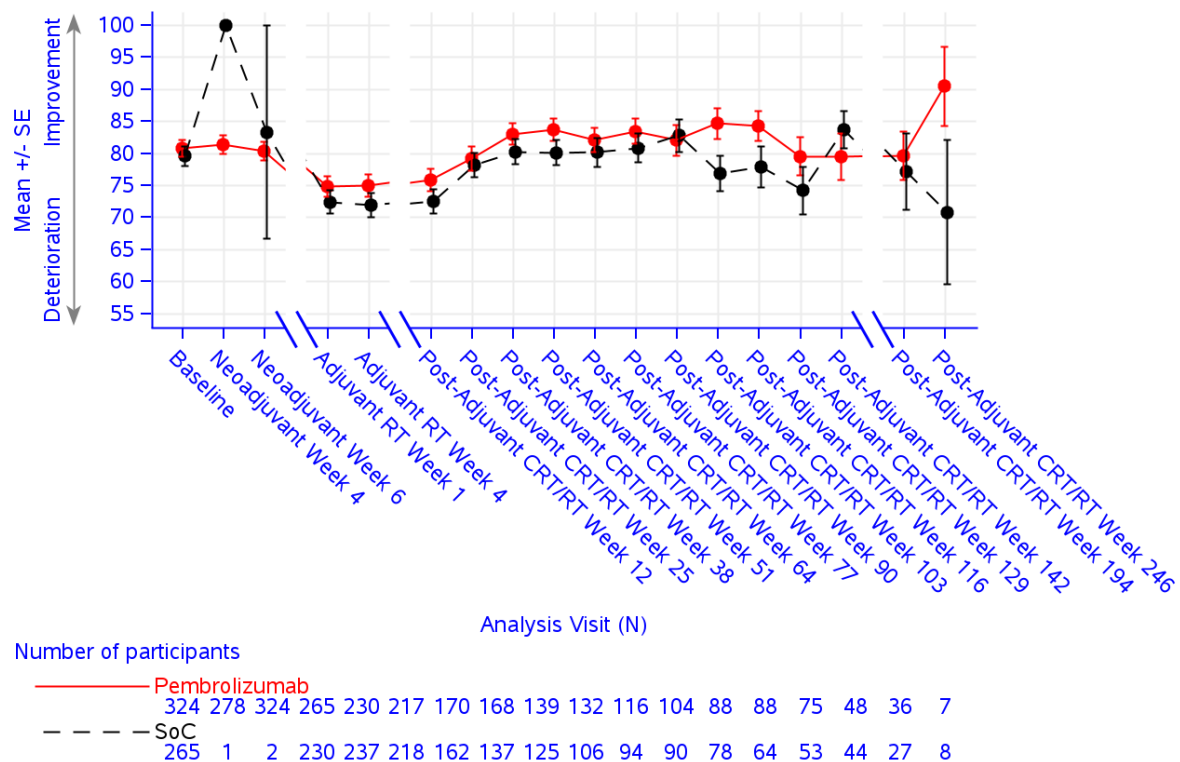
Study: KEYNOTE 689 (Database Cutoff Date: 25JUL2024)

EORTC QLQ-C30 Role Functioning

PRO FAS includes 2 participants in the SoC group (where there was no neoadjuvant treatment) who received neoadjuvant treatment mistakenly and had PRO assessments

Abbildung 42: Auswertung über den Studienverlauf für die Funktionsskala Rollenfunktion des EORTC QLQ-C30 der Studie KEYNOTE 689

CRT: Chemoradiotherapy (Radiochemotherapie); EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30; FAS: Full-Analysis-Set; PRO: Patient Reported Outcomes; RT: Radiotherapy; SE: Standardfehler; SoC: Standard of Care



Study: KEYNOTE 689 (Database Cutoff Date: 25JUL2024)

EORTC QLQ-C30 Social Functioning

PRO FAS includes 2 participants in the SoC group (where there was no neoadjuvant treatment) who received neoadjuvant treatment mistakenly and had PRO assessments

Abbildung 43: Auswertung über den Studienverlauf für die Funktionsskala Soziale Funktion des EORTC QLQ-C30 der Studie KEYNOTE 689

CRT: Chemoradiotherapy (Radiochemotherapie); EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30; FAS: Full-Analysis-Set; PRO: Patient Reported Outcomes; RT: Radiotherapy; SE: Standardfehler; SoC: Standard of Care

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

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

4.3.1.3.1.4 Nebenwirkungen - RCT

4.3.1.3.1.4.1 Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten - RCT

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

Tabelle 4-53: Operationalisierung des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten

Studie	Operationalisierung
KEYNOTE 689	Folgende Endpunkte werden unter dem Endpunkt Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten zusammengefasst: • Unerwünschte Ereignisse gesamt • Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse • Schwere Unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) • Therapieabbruch wegen Unerwünschter Ereignisse <u>Unerwünschte Ereignisse gesamt</u> Die Zeit bis zum ersten Auftreten eines unerwünschten Ereignisses ist definiert als die Zeit von der ersten Dosis der Studienmedikation bis zum Auftreten des ersten unerwünschten Ereignisses. Ein unerwünschtes Ereignis ist definiert als jedes unvorhergesehene medizinische Ereignis bei den Patient:innen, denen ein Arzneimittel verabreicht wurde, das aber nicht notwendigerweise in kausalem Zusammenhang zur Therapie stehen muss. Ein unerwünschtes Ereignis kann daher jedes nachteilige und unbeabsichtigte Anzeichen (einschließlich z. B. abnormer Laborergebnisse), Symptom oder jede Krankheit sein, die in zeitlichem Zusammenhang mit der Verwendung des Arzneimittels steht - unabhängig von seinem Zusammenhang mit dem Arzneimittel. <u>Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse</u> Die Zeit bis zum ersten Auftreten eines Schwerwiegenden Unerwünschten Ereignisses ist definiert als die Zeit von der ersten Dosis der Studienmedikation bis zum Auftreten des ersten Schwerwiegenden Unerwünschten Ereignisses. Ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis ist jegliches unerwünschtes Ereignis, das mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllt: • Es ist tödlich • Es ist lebensbedrohlich • Es führt zur Hospitalisierung der Patient:innen oder zur Verlängerung eines bereits bestehenden stationären Aufenthalts • Es führt zu anhaltender oder bedeutender Einschränkung oder Behinderung • Es zieht eine angeborene Anomalie oder einen Geburtsfehler nach sich • Es ist aus einem anderen Grund ein medizinisch bedeutsames Ereignis <u>Schwere Unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)</u> Die Zeit bis zum ersten Auftreten eines Schweren Unerwünschten Ereignisses (CTCAE-Grad 3-5) ist definiert als die Zeit von der ersten Dosis der Studienmedikation bis zum Auftreten des ersten Schweren Unerwünschten Ereignisses nach CTCAE-Grad 3-5 (Version 4.03).

Studie	Operationalisierung
	<u>Therapieabbruch wegen Unerwünschter Ereignisse</u> Die Zeit bis zum Therapieabbruch wegen Unerwünschter Ereignisse ist definiert als die Zeit von der ersten Dosis der Studienmedikation bis zum Auftreten eines unerwünschten Ereignisses, welches zum Therapieabbruch führt. Patient:innen ohne unerwünschte Ereignisse werden 30 Tage bzw. ohne schwerwiegende unerwünschte Ereignisse 90 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation, oder dem Zeitpunkt des letzten Studienkontakts oder dem Zeitpunkt des Database Cutoff Date oder dem Todeszeitpunkt zensiert, je nachdem, was zuerst eintritt. Patient:innen ohne schwerwiegende Ereignisse, die auf eine Folgetherapie wechseln, werden 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation zensiert. Für die Auswertungen wird das Database Cutoff Date der Interimsanalyse 1 vom 25. Juli 2024 verwendet. Alle Auswertungen erfolgen auf Grundlage der APaT-Population und werden gemäß Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA, Version 27.0) kodiert. Die MedDRA-Begriffe ‚Progression einer Neubildung‘, ‚Progression einer bösartigen Neubildung‘ und ‚Progression einer Erkrankung‘ werden ausgeschlossen.
APaT: All-Participants-as-Treated; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities	

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 4-54: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ^a	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
KEYNOTE 689						
Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten						
Unerwünschte Ereignisse gesamt	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
Schwere Unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
Therapieabbruch wegen Unerwünschter Ereignisse	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
a: APaT-Population: Diese umfasst alle Patient:innen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. In der Teilpopulation der Patient:innen mit PD-L1-exprimierenden Tumoren ($\text{CPS} \geq 1$) der Studie KEYNOTE 689 umfasst die APaT-Population im Interventionsarm 344 Patient:innen und im Kontrollarm 301 Patient:innen. Innerhalb der ITT-Population waren hingegen 347 Patient:innen dem Interventionsarm und 335 Patient:innen dem Kontrollarm zugeordnet APaT: All-Participants-as-Treated; CPS: Combined Positive Score; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ITT: Intention-To-Treat; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für die Studie KEYNOTE 689 als niedrig eingestuft.

Da es sich bei der Studie KEYNOTE 689 um einen offenen Vergleich der beiden Studienarme handelt, waren die Endpunkterheber:innen nicht verblindet. Der Endpunkt Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten wurde innerhalb der APaT-Population ausgewertet. Diese umfasst alle Patient:innen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Das ITT-Prinzip wird als hinreichend erfüllt angesehen. Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren liegen nicht vor. Auch gibt es keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

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

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

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

Tabelle 4-55: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 689 ^a	Pembrolizumab			SoC			Pembrolizumab vs. SoC	
	N ^b	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Wochen [95 %-KI]	N ^b	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] ^d	p-Wert ^{d,e}
Unerwünschte Ereignisse	345	333 (96,5)	3,1 [3,0; 3,4]	300	291 (97,0)	0,7 [0,4; 0,9]	0,60 [0,51; 0,71]	< 0,001
Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse	345	171 (49,6)	37,0 [24,9; -]	300	112 (37,3)	Nicht erreicht [30,9; -]	1,14 [0,89; 1,45]	0,307
Schwere Unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)	345	263 (76,2)	11,9 [9,3; 14,0]	300	224 (74,7)	9,0 [6,4; 10,0]	0,64 [0,54; 0,78]	< 0,001
Therapieabbruch wegen Unerwünschter Ereignisse	345	85 (24,6)	Nicht erreicht [-; -]	300	45 (15,0)	Nicht erreicht [28,0; -]	1,01 [0,68; 1,49]	0,970

a: Database cutoff date: 25. Juli 2024
b: Anzahl der Patient:innen: All-Participants-as-Treated Population mit CPS $\geq$ 1
c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten
d: Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Efron's Methode des Tie-Handling und Behandlung als Kovariate
e: Zweiseitiger p-Wert mittels Wald-Test
CPS: Combined Positive Score; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; KI: Konfidenzintervall; SoC: Standard of Care

Unerwünschte Ereignisse gesamt

In der Studie KEYNOTE 689 zeigt sich hinsichtlich der Zeit bis zum ersten Auftreten eines Unerwünschten Ereignisses gesamt ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab (HR [95 %-KI]: 0,60 [0,51; 0,71]; $p < 0,001$). Die mediane Zeit bis zum Ereignis lag bei Patient:innen, die mit Pembrolizumab behandelt wurden, bei 3,1 Wochen und bei Patient:innen, die SoC erhalten haben, bei 0,7 Wochen (Tabelle 4-55; Abbildung 44).

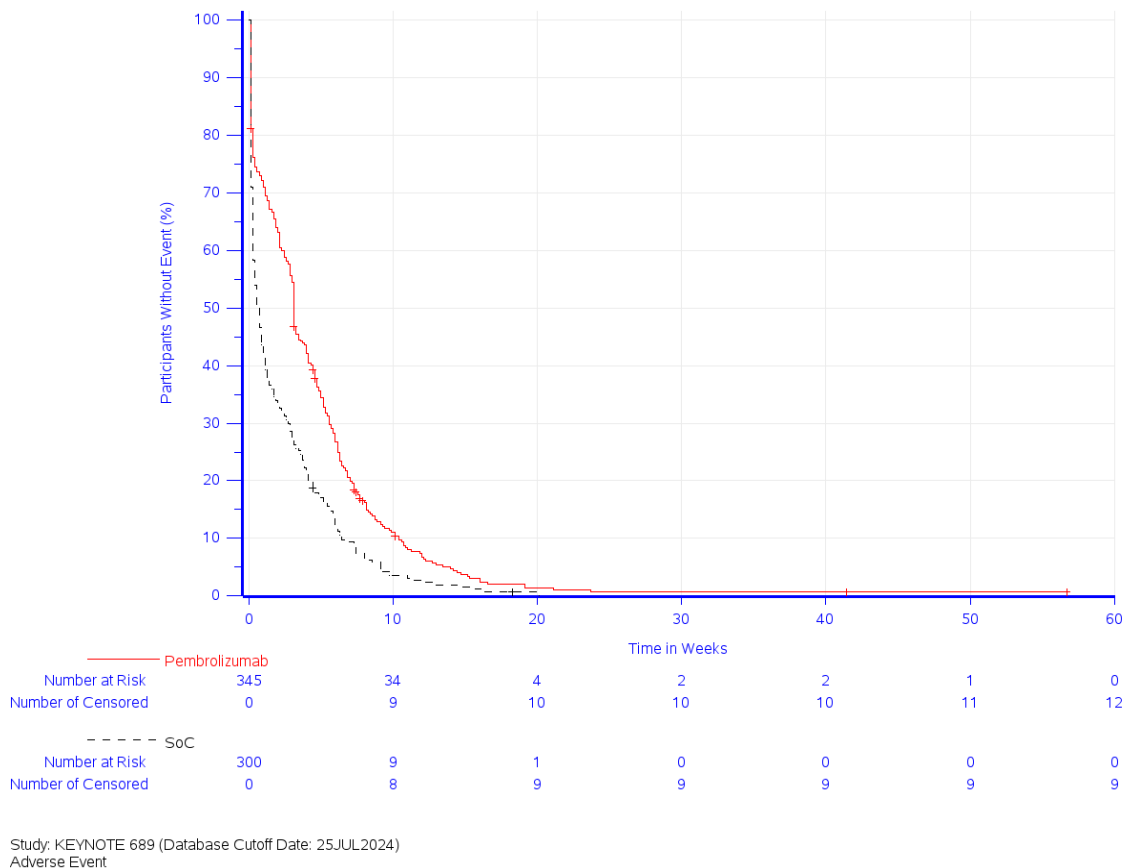


Abbildung 44: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt der Studie KEYNOTE 689

SoC: Standard of Care

Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse

In der Studie KEYNOTE 689 zeigt sich hinsichtlich der Zeit bis zum ersten Auftreten eines Schwerwiegenden Unerwünschten Ereignisses kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR [95 %-KI]: 1,14 [0,89; 1,45]; $p = 0,307$). Die mediane Zeit bis zum Ereignis lag bei Patient:innen, die mit Pembrolizumab behandelt wurden, bei 37,0 Wochen und wurde bei Patient:innen, die SoC erhalten haben, nicht erreicht (Tabelle 4-55; Abbildung 45).

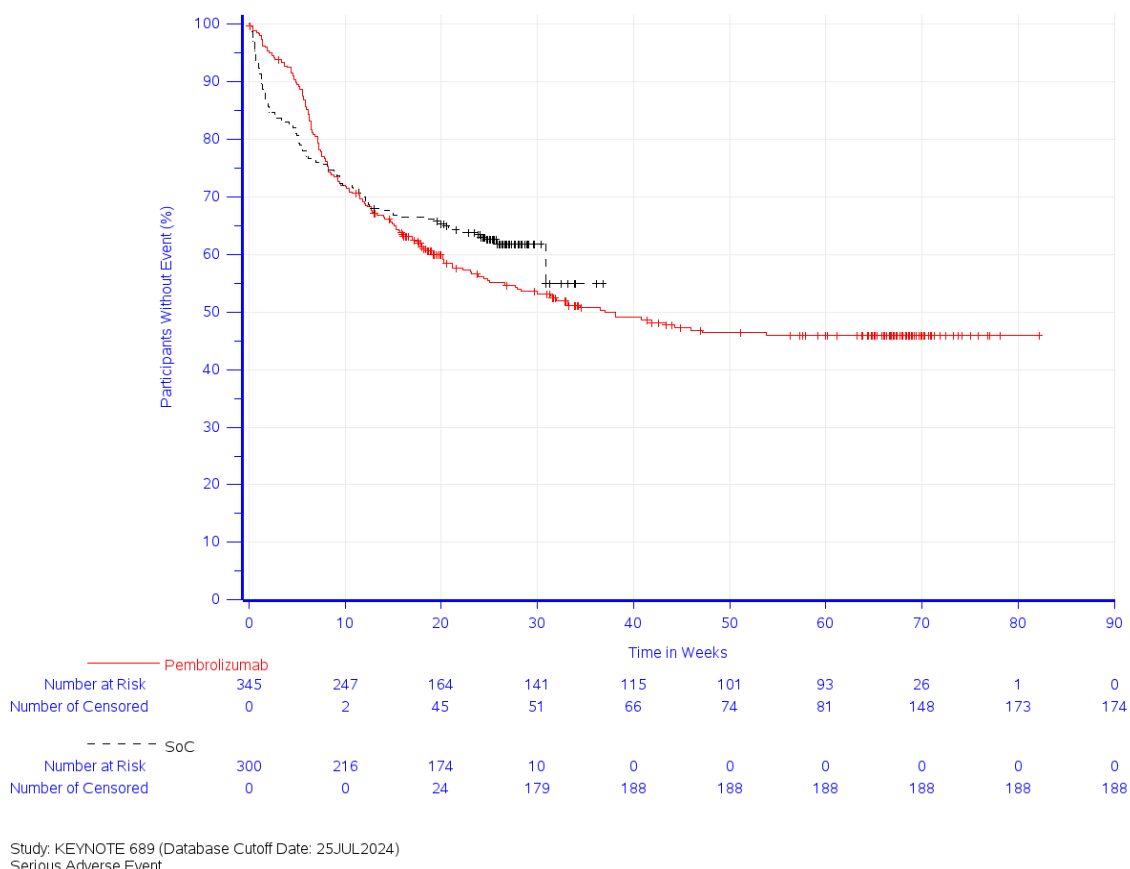
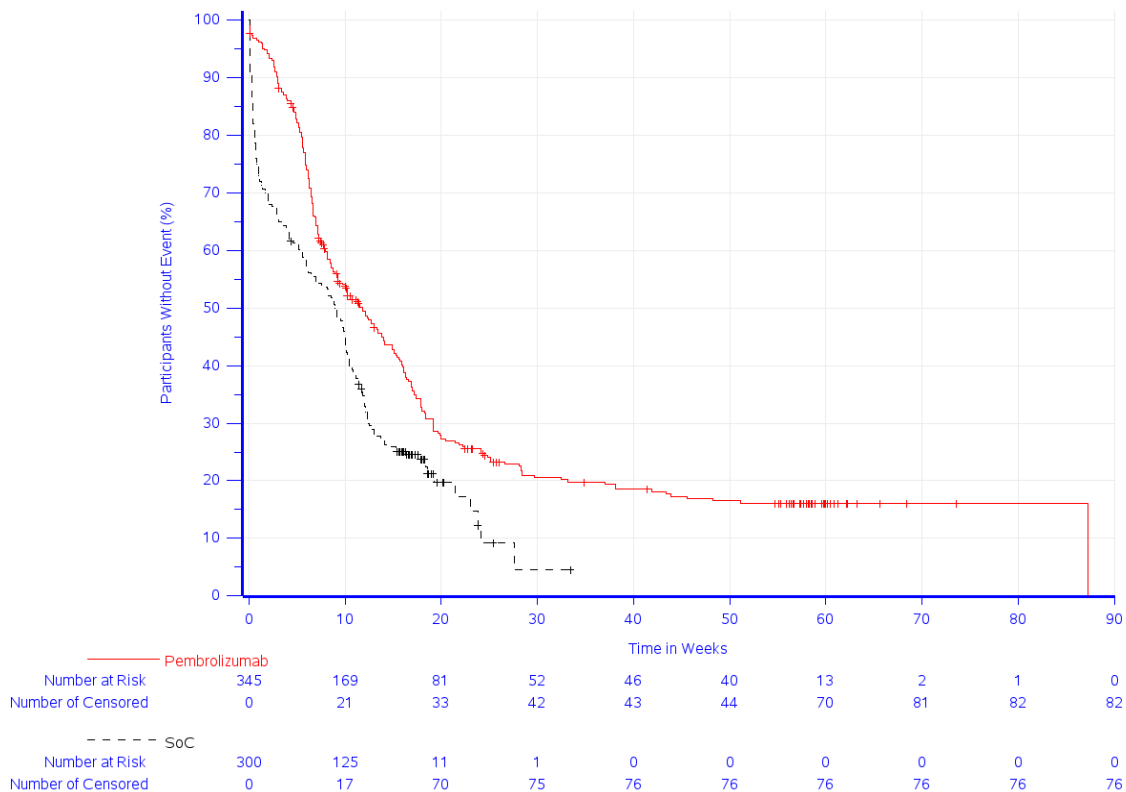


Abbildung 45: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse der Studie KEYNOTE 689
SoC: Standard of Care

Schwere Unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)

In der Studie KEYNOTE 689 zeigt sich hinsichtlich der Zeit bis zum ersten Auftreten eines Schweren Unerwünschten Ereignisses (CTCAE-Grad 3-5) ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab (HR [95 %-KI]: 0,64 [0,54; 0,78]; $p < 0,001$). Die mediane Zeit bis zum Ereignis lag bei Patient:innen, die mit Pembrolizumab behandelt wurden, bei 11,9 Wochen und bei Patient:innen, die SoC erhalten haben, bei 9,0 Wochen (Tabelle 4-55; Abbildung 46).

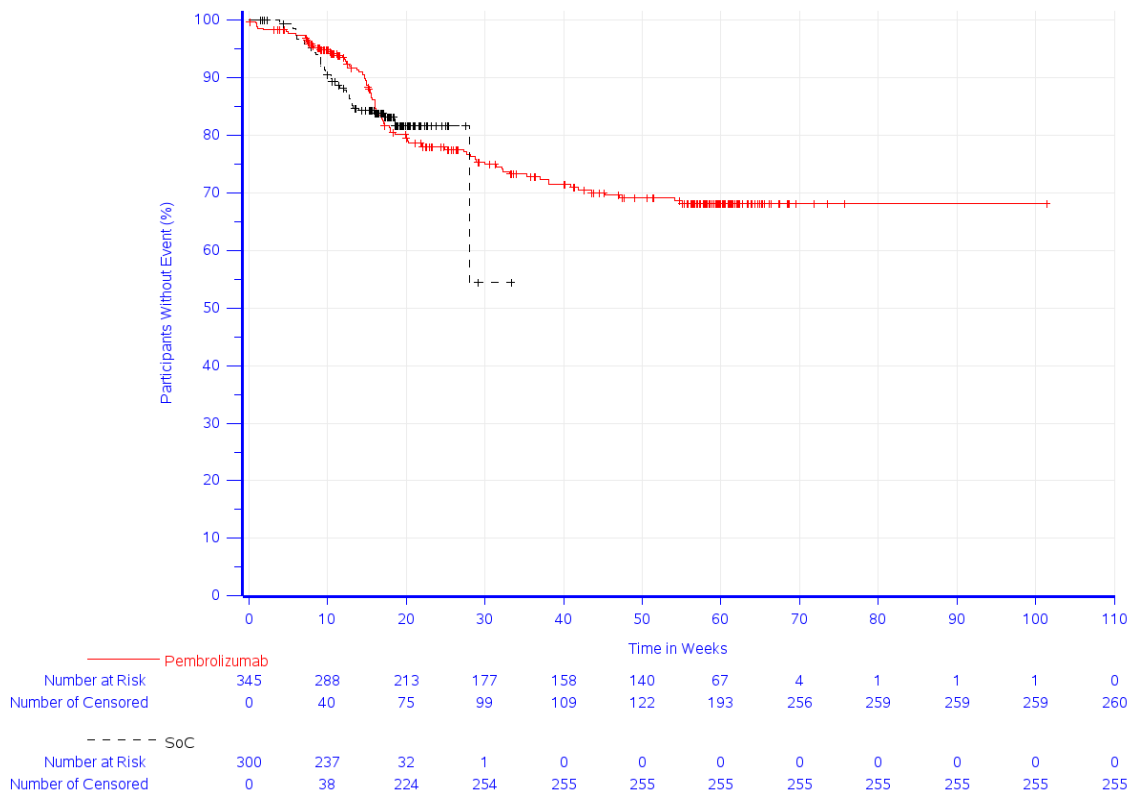


Study: KEYNOTE 689 (Database Cutoff Date: 25JUL2024)
Severe Adverse Event (CTCAE-Grade 3-5)

Abbildung 46: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schwere Unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) der Studie KEYNOTE 689
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; SoC: Standard of Care

Therapieabbruch wegen Unerwünschter Ereignisse

In der Studie KEYNOTE 689 zeigt sich hinsichtlich der Zeit bis zum ersten Auftreten eines Unerwünschten Ereignisses, welches zum Therapieabbruch führt, kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR [95 %-KI]: 1,01 [0,68; 1,49]; $p = 0,970$). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wurde in beiden Studienarmen nicht erreicht (Tabelle 4-55; Abbildung 47).



Study: KEYNOTE 689 (Database Cutoff Date: 25JUL2024)
Adverse Event Leading to Treatment Discontinuation

Abbildung 47: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Therapieabbruch wegen Unerwünschter Ereignisse der Studie KEYNOTE 689
SoC: Standard of Care

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

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

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

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

Tabelle 4-56: Operationalisierung des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT)

Studie	Operationalisierung
KEYNOTE 689	Folgende Endpunkte werden unter dem Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT) zusammengefasst: • Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) • Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) • Schwere Unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) • Therapieabbruch wegen Unerwünschter Ereignisse (SOC und PT) Die Operationalisierung der einzelnen Endpunkte der Endpunktkategorie Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT) entspricht der in Tabelle 4-53 beschriebenen Vorgehensweise. Die endpunktspezifische Darstellungssystematik der SOC und PT ist in Tabelle 4-6 aufgeschlüsselt. Patient:innen ohne unerwünschte Ereignisse werden 30 Tage bzw. ohne schwerwiegende unerwünschte Ereignisse 90 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation, oder dem Zeitpunkt des letzten Studienkontakts oder dem Zeitpunkt des Database Cutoff Date oder dem Todeszeitpunkt zensiert, je nachdem, was zuerst eintritt. Patient:innen ohne schwerwiegende Ereignisse, die auf eine Folgetherapie wechseln, werden 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation zensiert. Für die Auswertungen wird das Database Cutoff Date der Interimsanalyse 1 vom 25. Juli 2024 verwendet. Alle Auswertungen erfolgen auf Grundlage der APaT-Population und werden gemäß Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA, Version 27) kodiert. Die MedDRA-Begriffe ‚Progression einer Neubildung‘, ‚Progression einer bösartigen Neubildung‘ und ‚Progression einer Erkrankung‘ werden ausgeschlossen. APaT: All-Participants-as-Treated; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT: Preferred Terms; SOC: Systemorganklasse

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 4-57: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ^a	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
KEYNOTE 689						
Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT)						
Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT)	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse (SOC und PT)	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
Schwere Unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT)	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
Therapieabbruch wegen Unerwünschter Ereignisse (SOC und PT)	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
a: APaT-Population: Diese umfasst alle Patient:innen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. In der Teilpopulation der Patient:innen mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 1) der Studie KEYNOTE 689 umfasst die APaT-Population im Interventionsarm 344 Patient:innen und im Kontrollarm 301 Patient:innen. Innerhalb der ITT-Population waren hingegen 347 Patient:innen dem Interventionsarm und 335 Patient:innen dem Kontrollarm zugeordnet APaT: All-Participants-as-Treated; CPS: Combined Positive Score; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ITT: Intention-To-Treat; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; PT: Preferred Terms; SOC: Systemorganklasse						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für die Studie KEYNOTE 689 als niedrig eingestuft.

Da es sich bei der Studie KEYNOTE 689 um einen offenen Vergleich der beiden Studienarme handelt, waren die Endpunkterheber:innen nicht verblindet. Der Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT) wurde innerhalb der APaT-Population ausgewertet. Diese umfasst alle Patient:innen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Das ITT-Prinzip wird als hinreichend erfüllt angesehen. Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren liegen nicht vor. Auch gibt es keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

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

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

Im Folgenden werden die Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT) ergänzend dargestellt. Die Systematik zur Darstellung des Endpunkts im Dossier richtet sich nach dem in Tabelle 4-6 beschriebenen Vorgehen.

Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT)

Tabelle 4-58: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 689 ^a	Pembrolizumab (N ^b = 345)		SoC (N ^b =300)		Pembrolizumab vs. SoC		
Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) ^c	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Wochen [95 %-KI]	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio ^e [95 %-KI]	p-Wert ^{e,f}	Adjustierter p-Wert ^g
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	127 (36,8)	Nicht erreicht [58,3; -]	107 (35,7)	Nicht erreicht [24,7; -]	0,69 [0,53; 0,91]	0,009	0,035
Anämie	117 (33,9)	Nicht erreicht [-; -]	101 (33,7)	Nicht erreicht [24,7; -]	0,67 [0,51; 0,89]	0,006	0,022
Herzerkrankungen	35 (10,1)	Nicht erreicht [-; -]	25 (8,3)	Nicht erreicht [-; -]	1,01 [0,60; 1,72]	0,967	0,976
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	45 (13,0)	Nicht erreicht [-; -]	33 (11,0)	Nicht erreicht [-; -]	0,81 [0,50; 1,30]	0,379	0,583
Hypakusis	13 (3,8)	Nicht erreicht [-; -]	10 (3,3)	Nicht erreicht [-; -]	0,69 [0,27; 1,73]	0,429	n.s.
Tinnitus	19 (5,5)	Nicht erreicht [-; -]	16 (5,3)	Nicht erreicht [-; -]	0,71 [0,34; 1,46]	0,348	n.s.
Endokrine Erkrankungen	107 (31,0)	Nicht erreicht [53,0; -]	28 (9,3)	Nicht erreicht [24,7; -]	1,88 [1,20; 2,94]	0,006	0,028
Hyperthyreose	30 (8,7)	Nicht erreicht [-; -]	10 (3,3)	Nicht erreicht [-; -]	2,31 [1,12; 4,77]	0,024	n.s.
Hypothyreose	83 (24,1)	Nicht erreicht [64,6; -]	15 (5,0)	Nicht erreicht [-; -]	2,09 [1,15; 3,81]	0,015	n.s.
Augenerkrankungen	18 (5,2)	Nicht erreicht [-; -]	10 (3,3)	Nicht erreicht [-; -]	0,69 [0,28; 1,72]	0,426	0,589
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	265 (76,8)	10,6 [8,3; 11,9]	236 (78,7)	6,1 [5,9; 6,9]	0,64 [0,54; 0,77]	< 0,001	< 0,001
Abdominalschmerz	13 (3,8)	Nicht erreicht [-; -]	7 (2,3)	Nicht erreicht [-; -]	0,97 [0,36; 2,62]	0,945	0,945
Verstopfung	94 (27,2)	Nicht erreicht [-; -]	67 (22,3)	Nicht erreicht [-; -]	0,97 [0,70; 1,34]	0,833	0,893
Diarrhoe	74 (21,4)	Nicht erreicht [-; -]	30 (10,0)	Nicht erreicht [-; -]	1,66 [1,07; 2,58]	0,023	0,068
Mundtrockenheit	79 (22,9)	Nicht erreicht [-; -]	80 (26,7)	Nicht erreicht [-; -]	0,60 [0,43; 0,83]	0,002	0,012
Dyspepsie	20 (5,8)	Nicht erreicht [-; -]	9 (3,0)	Nicht erreicht [-; -]	1,61 [0,72; 3,60]	0,247	0,348
Dysphagie	103 (29,9)	Nicht erreicht [-; -]	97 (32,3)	28,3 [28,3; -]	0,73 [0,55; 0,97]	0,031	0,071

Studie: KEYNOTE 689 ^a	Pembrolizumab (N ^b = 345)		SoC (N ^b =300)		Pembrolizumab vs. SoC		
Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) ^c	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Wochen [95 %-KI]	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio ^e [95 %-KI]	p-Wert ^{e,f}	Adjustierter p-Wert ^g
Übelkeit	83 (24,1)	Nicht erreicht [-; -]	84 (28,0)	Nicht erreicht [25,1; -]	0,62 [0,45; 0,85]	0,003	0,012
Schmerzhaftes Schlucken	31 (9,0)	Nicht erreicht [-; -]	30 (10,0)	Nicht erreicht [-; -]	0,63 [0,37; 1,07]	0,086	0,176
Mundschmerzen	46 (13,3)	Nicht erreicht [-; -]	26 (8,7)	Nicht erreicht [-; -]	1,31 [0,80; 2,15]	0,280	0,377
Stomatitis	144 (41,7)	20,0 [17,6; -]	166 (55,3)	11,0 [10,3; 12,1]	0,42 [0,34; 0,53]	< 0,001	< 0,001
Erbrechen	57 (16,5)	Nicht erreicht [-; -]	31 (10,3)	Nicht erreicht [-; -]	1,18 [0,75; 1,86]	0,474	0,592
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	193 (55,9)	18,1 [14,7; 24,0]	137 (45,7)	20,1 [11,1; -]	0,94 [0,75; 1,18]	0,582	0,688
Asthenie	37 (10,7)	Nicht erreicht [-; -]	36 (12,0)	Nicht erreicht [-; -]	0,59 [0,36; 0,97]	0,037	n.s.
Gesichtsoedem	15 (4,3)	Nicht erreicht [-; -]	12 (4,0)	Nicht erreicht [-; -]	0,82 [0,37; 1,84]	0,636	n.s.
Gesichtsschmerzen	10 (2,9)	Nicht erreicht [-; -]	8 (2,7)	Nicht erreicht [-; -]	0,56 [0,19; 1,63]	0,287	n.s.
Erschöpfung	81 (23,5)	Nicht erreicht [-; -]	50 (16,7)	Nicht erreicht [-; -]	1,25 [0,87; 1,80]	0,219	n.s.
Lokalisiertes Oedem	18 (5,2)	Nicht erreicht [-; -]	12 (4,0)	Nicht erreicht [-; -]	1,01 [0,47; 2,17]	0,975	n.s.
Peripheres Ödem	18 (5,2)	Nicht erreicht [-; -]	4 (1,3)	Nicht erreicht [-; -]	2,53 [0,82; 7,75]	0,105	n.s.
Fieber	44 (12,8)	Nicht erreicht [-; -]	17 (5,7)	Nicht erreicht [-; -]	1,92 [1,08; 3,39]	0,025	n.s.
Schwellendes Gesicht	13 (3,8)	79,1 [-; -]	4 (1,3)	Nicht erreicht [-; -]	1,36 [0,40; 4,71]	0,623	n.s.
Leber- und Gallenerkrankungen	17 (4,9)	Nicht erreicht [-; -]	10 (3,3)	Nicht erreicht [30,9; -]	1,01 [0,44; 2,34]	0,976	0,976
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	197 (57,1)	18,0 [14,6; 22,9]	143 (47,7)	18,3 [12,1; -]	0,84 [0,67; 1,05]	0,118	0,235
COVID-19	18 (5,2)	Nicht erreicht [-; -]	11 (3,7)	Nicht erreicht [-; -]	0,69 [0,29; 1,64]	0,402	n.s.
Candida-Infektion	10 (2,9)	Nicht erreicht [-; -]	2 (0,7)	Nicht erreicht [-; -]	3,05 [0,64; 14,55]	0,162	n.s.
Zellulitis	15 (4,3)	91,1 [-; -]	5 (1,7)	Nicht erreicht [-; -]	1,54 [0,52; 4,59]	0,440	n.s.
Orale Candidose	35 (10,1)	Nicht erreicht [-; -]	19 (6,3)	Nicht erreicht [-; -]	0,90 [0,49; 1,66]	0,735	n.s.
Pneumonie	24 (7,0)	Nicht erreicht [-; -]	25 (8,3)	Nicht erreicht [22,7; -]	0,52 [0,28; 0,97]	0,039	n.s.
Aspirationspneumonie	11 (3,2)	Nicht erreicht [-; -]	4 (1,3)	Nicht erreicht [-; -]	2,05 [0,64; 6,55]	0,225	n.s.
Postoperative Wundinfektion	17 (4,9)	Nicht erreicht [-; -]	21 (7,0)	Nicht erreicht [-; -]	0,59 [0,30; 1,14]	0,116	n.s.
Hautinfektion	11 (3,2)	Nicht erreicht [-; -]	2 (0,7)	Nicht erreicht [-; -]	3,58 [0,76; 16,84]	0,107	n.s.

Studie: KEYNOTE 689 ^a	Pembrolizumab (N ^b = 345)		SoC (N ^b =300)		Pembrolizumab vs. SoC		
Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) ^c	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Wochen [95 %-KI]	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio ^e [95 %-KI]	p-Wert ^{e,f}	Adjustierter p-Wert ^g
Harnwegsinfekt	22 (6,4)	Nicht erreicht [-; -]	10 (3,3)	Nicht erreicht [-; -]	1,22 [0,54; 2,73]	0,632	n.s.
Wundinfektion	28 (8,1)	Nicht erreicht [-; -]	16 (5,3)	Nicht erreicht [-; -]	1,29 [0,69; 2,41]	0,424	n.s.
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	200 (58,0)	16,1 [15,3; 17,4]	192 (64,0)	9,0 [8,1; 10,3]	0,53 [0,43; 0,65]	< 0,001	< 0,001
Blutung nach einem Eingriff	10 (2,9)	Nicht erreicht [-; -]	9 (3,0)	Nicht erreicht [-; -]	0,91 [0,37; 2,25]	0,846	0,893
Schmerzen während eines Eingriffes	29 (8,4)	Nicht erreicht [-; -]	31 (10,3)	Nicht erreicht [-; -]	0,74 [0,45; 1,23]	0,242	0,348
Strahlenmukositis	4 (1,2)	Nicht erreicht [-; -]	11 (3,7)	Nicht erreicht [-; -]	0,27 [0,08; 0,87]	0,028	0,070
Hautschaedigung durch Strahlen	140 (40,6)	21,1 [18,7; -]	142 (47,3)	14,1 [11,9; 18,9]	0,47 [0,37; 0,60]	< 0,001	< 0,001
Serom	5 (1,4)	Nicht erreicht [-; -]	10 (3,3)	Nicht erreicht [-; -]	0,44 ^h [0,15; 1,27]	0,128 ^h	0,235
Wunddehiszenz	18 (5,2)	Nicht erreicht [-; -]	20 (6,7)	Nicht erreicht [-; -]	0,65 [0,34; 1,26]	0,202	0,321
Untersuchungen	222 (64,3)	15,3 [13,9; 16,7]	178 (59,3)	10,3 [9,4; 11,9]	0,74 [0,60; 0,91]	0,004	0,027
Alaninaminotransferase erhöht	50 (14,5)	Nicht erreicht [-; -]	27 (9,0)	Nicht erreicht [-; -]	1,33 [0,82; 2,15]	0,248	0,348
Aspartataminotransferase erhöht	41 (11,9)	Nicht erreicht [-; -]	21 (7,0)	Nicht erreicht [-; -]	1,15 [0,66; 2,01]	0,624	0,753
Alkalische Phosphatase im Blut erhöht	18 (5,2)	Nicht erreicht [-; -]	8 (2,7)	Nicht erreicht [-; -]	1,20 [0,48; 2,96]	0,697	0,813
Kreatinin im Blut erhöht	20 (5,8)	Nicht erreicht [-; -]	23 (7,7)	Nicht erreicht [28,0; -]	0,56 [0,30; 1,05]	0,071	0,156
C-reaktives Protein erhöht	12 (3,5)	Nicht erreicht [-; -]	13 (4,3)	Nicht erreicht [-; -]	0,66 [0,29; 1,50]	0,318	0,413
Gamma-Glutamyltransferase erhöht	26 (7,5)	Nicht erreicht [-; -]	6 (2,0)	Nicht erreicht [-; -]	2,80 [1,12; 6,96]	0,027	0,070
Lymphozytenzahl erniedrigt	61 (17,7)	Nicht erreicht [-; -]	47 (15,7)	Nicht erreicht [-; -]	0,76 [0,50; 1,13]	0,176	0,293
Neutrophilenzahl erniedrigt	40 (11,6)	Nicht erreicht [-; -]	60 (20,0)	Nicht erreicht [-; -]	0,35 [0,23; 0,54]	< 0,001	< 0,001
Thrombozytenzahl vermindert	17 (4,9)	Nicht erreicht [-; -]	28 (9,3)	Nicht erreicht [-; -]	0,37 [0,19; 0,71]	0,003	0,012
Gewicht erniedrigt	121 (35,1)	88,1 [-; -]	84 (28,0)	Nicht erreicht [-; -]	0,96 [0,72; 1,27]	0,756	0,854
Leukozytenzahl erniedrigt	40 (11,6)	Nicht erreicht [-; -]	52 (17,3)	Nicht erreicht [25,9; -]	0,37 [0,24; 0,59]	< 0,001	< 0,001
Stoffwechsel- Ernährungsstörungen und	180 (52,2)	21,7 [16,9; 37,3]	142 (47,3)	20,7 [11,4; -]	0,79 [0,63; 0,99]	0,040	0,132
Appetit vermindert	46 (13,3)	Nicht erreicht [-; -]	42 (14,0)	Nicht erreicht [26,9; -]	0,71 [0,46; 1,10]	0,126	n.s.
Dehydratation	18 (5,2)	Nicht erreicht [-; -]	20 (6,7)	Nicht erreicht [-; -]	0,53 [0,27; 1,05]	0,068	n.s.

Studie: KEYNOTE 689 ^a	Pembrolizumab (N ^b = 345)		SoC (N ^b =300)		Pembrolizumab vs. SoC		
Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) ^c	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Wochen [95 %-KI]	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio ^e [95 %-KI]	p-Wert ^{e,f}	Adjustierter p-Wert ^g
Hyperkalzaemie	10 (2,9)	Nicht erreicht [-; -]	8 (2,7)	Nicht erreicht [24,1; -]	0,39 [0,12; 1,23]	0,107	n.s.
Hyperglykaemie	22 (6,4)	Nicht erreicht [-; -]	16 (5,3)	Nicht erreicht [-; -]	1,02 [0,53; 1,97]	0,951	n.s.
Hyperkaliaemie	25 (7,2)	Nicht erreicht [-; -]	18 (6,0)	Nicht erreicht [-; -]	0,80 [0,42; 1,53]	0,495	n.s.
Hypalbuminaemie	35 (10,1)	Nicht erreicht [-; -]	17 (5,7)	Nicht erreicht [-; -]	1,39 [0,77; 2,52]	0,278	n.s.
Hypokalzaemie	22 (6,4)	Nicht erreicht [-; -]	18 (6,0)	Nicht erreicht [-; -]	1,00 [0,54; 1,87]	0,989	n.s.
Hypokaliämie	50 (14,5)	Nicht erreicht [-; -]	39 (13,0)	Nicht erreicht [-; -]	0,82 [0,53; 1,26]	0,360	n.s.
Hypomagnesiaemie	34 (9,9)	Nicht erreicht [-; -]	29 (9,7)	Nicht erreicht [-; -]	0,74 [0,44; 1,25]	0,264	n.s.
Hyponatriaemie	47 (13,6)	Nicht erreicht [-; -]	25 (8,3)	Nicht erreicht [-; -]	1,25 [0,76; 2,08]	0,378	n.s.
Hypophosphataemie	19 (5,5)	Nicht erreicht [-; -]	16 (5,3)	Nicht erreicht [-; -]	0,71 [0,35; 1,45]	0,350	n.s.
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	125 (36,2)	Nicht erreicht [58,9; -]	74 (24,7)	Nicht erreicht [22,1; -]	1,15 [0,86; 1,55]	0,350	0,583
Arthralgie	30 (8,7)	Nicht erreicht [-; -]	17 (5,7)	Nicht erreicht [-; -]	0,86 [0,45; 1,68]	0,666	n.s.
Rueckenschmerzen	13 (3,8)	Nicht erreicht [-; -]	5 (1,7)	Nicht erreicht [-; -]	1,78 [0,61; 5,17]	0,290	n.s.
Nackenschmerzen	31 (9,0)	Nicht erreicht [-; -]	15 (5,0)	Nicht erreicht [-; -]	1,20 [0,62; 2,32]	0,588	n.s.
Schmerz in einer Extremität	9 (2,6)	Nicht erreicht [-; -]	13 (4,3)	Nicht erreicht [-; -]	0,40 [0,15; 1,04]	0,061	n.s.
Trismus	33 (9,6)	Nicht erreicht [-; -]	22 (7,3)	Nicht erreicht [-; -]	1,11 [0,64; 1,93]	0,711	n.s.
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)	23 (6,7)	Nicht erreicht [-; -]	8 (2,7)	Nicht erreicht [-; -]	2,03 [0,89; 4,64]	0,092	0,205
Tumorschmerzen	10 (2,9)	Nicht erreicht [-; -]	2 (0,7)	Nicht erreicht [-; -]	4,08 [0,89; 18,65]	0,070	n.s.
Erkrankungen des Nervensystems	132 (38,3)	Nicht erreicht [39,0; -]	112 (37,3)	24,3 [24,3; -]	0,77 [0,59; 1,00]	0,048	0,138
Schwindel	14 (4,1)	Nicht erreicht [-; -]	6 (2,0)	Nicht erreicht [-; -]	1,53 [0,56; 4,15]	0,407	n.s.
Dysarthrie	15 (4,3)	Nicht erreicht [-; -]	17 (5,7)	Nicht erreicht [-; -]	0,68 [0,34; 1,37]	0,279	n.s.
Dysgeusie	54 (15,7)	Nicht erreicht [-; -]	58 (19,3)	Nicht erreicht [-; -]	0,60 [0,41; 0,88]	0,009	n.s.
Kopfschmerzen	30 (8,7)	Nicht erreicht [-; -]	13 (4,3)	Nicht erreicht [-; -]	1,50 [0,76; 2,96]	0,243	n.s.
Psychiatrische Erkrankungen	90 (26,1)	Nicht erreicht [-; -]	57 (19,0)	Nicht erreicht [-; -]	1,20 [0,86; 1,69]	0,281	0,510

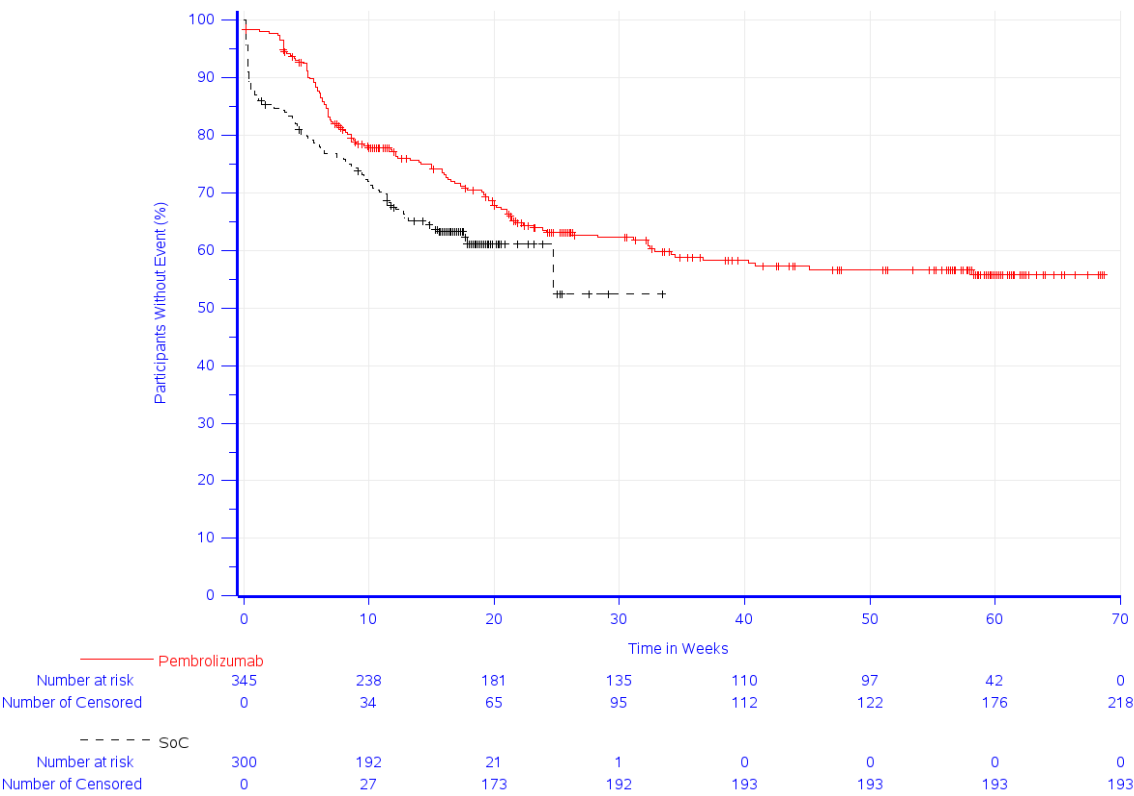
Studie: KEYNOTE 689 ^a	Pembrolizumab (N ^b = 345)		SoC (N ^b =300)		Pembrolizumab vs. SoC		
Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) ^c	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Wochen [95 %-KI]	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio ^e [95 %-KI]	p-Wert ^{e,f}	Adjustierter p-Wert ^g
Angst	17 (4,9)	Nicht erreicht [-; -]	9 (3,0)	Nicht erreicht [-; -]	1,52 [0,67; 3,43]	0,317	n.s.
Delirium	12 (3,5)	Nicht erreicht [-; -]	8 (2,7)	Nicht erreicht [-; -]	1,21 [0,49; 2,97]	0,674	n.s.
Depression	10 (2,9)	Nicht erreicht [-; -]	11 (3,7)	Nicht erreicht [-; -]	0,54 [0,21; 1,35]	0,188	n.s.
Schlaflosigkeit	59 (17,1)	Nicht erreicht [-; -]	25 (8,3)	Nicht erreicht [-; -]	1,78 [1,10; 2,87]	0,018	n.s.
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	59 (17,1)	Nicht erreicht [-; -]	41 (13,7)	Nicht erreicht [-; -]	0,89 [0,58; 1,35]	0,585	0,688
Akute Nierenverletzung	16 (4,6)	Nicht erreicht [-; -]	13 (4,3)	Nicht erreicht [-; -]	0,75 [0,35; 1,62]	0,468	n.s.
Proteinurie	10 (2,9)	Nicht erreicht [-; -]	6 (2,0)	Nicht erreicht [-; -]	1,02 [0,34; 3,03]	0,971	n.s.
Harnretention	10 (2,9)	Nicht erreicht [-; -]	5 (1,7)	Nicht erreicht [-; -]	1,60 [0,55; 4,70]	0,391	n.s.
Erkrankungen der Atemwege, des Brusttraums und Mediastinums	162 (47,0)	31,6 [22,9; 57,1]	109 (36,3)	Nicht erreicht [19,4; -]	0,90 [0,70; 1,17]	0,442	0,589
Husten	31 (9,0)	Nicht erreicht [-; -]	13 (4,3)	Nicht erreicht [-; -]	1,56 [0,80; 3,04]	0,196	n.s.
Dysphonie	11 (3,2)	Nicht erreicht [-; -]	11 (3,7)	Nicht erreicht [-; -]	0,75 [0,32; 1,76]	0,505	n.s.
Dyspnoe	20 (5,8)	Nicht erreicht [-; -]	16 (5,3)	Nicht erreicht [-; -]	0,77 [0,38; 1,55]	0,461	n.s.
Schluckauf	6 (1,7)	Nicht erreicht [-; -]	10 (3,3)	Nicht erreicht [-; -]	0,49 ^h [0,18; 1,33]	0,162 ^h	n.s.
Schmerzen im Oropharynx	21 (6,1)	Nicht erreicht [-; -]	17 (5,7)	Nicht erreicht [-; -]	0,75 [0,38; 1,48]	0,400	n.s.
Rachenentzündung	16 (4,6)	Nicht erreicht [-; -]	18 (6,0)	Nicht erreicht [-; -]	0,71 [0,36; 1,41]	0,329	n.s.
Pneumonitis	18 (5,2)	Nicht erreicht [-; -]	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	13,18 ^h [0,63; 273,61]	0,096 ^h	n.s.
Husten mit Auswurf	16 (4,6)	Nicht erreicht [-; -]	9 (3,0)	Nicht erreicht [-; -]	1,20 [0,51; 2,81]	0,674	n.s.
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	137 (39,7)	69,4 [28,9; -]	73 (24,3)	28,3 [28,3; -]	1,29 [0,96; 1,74]	0,088	0,205
Alopezie	12 (3,5)	Nicht erreicht [-; -]	6 (2,0)	Nicht erreicht [-; -]	1,09 ^h [0,38; 3,13]	0,868 ^h	0,893
Dermatitis	21 (6,1)	Nicht erreicht [-; -]	21 (7,0)	Nicht erreicht [-; -]	0,60 [0,31; 1,14]	0,120	0,233
Erythem	12 (3,5)	Nicht erreicht [-; -]	19 (6,3)	Nicht erreicht [-; -]	0,35 [0,16; 0,78]	0,011	0,033
Juckreiz	38 (11,0)	Nicht erreicht [-; -]	6 (2,0)	Nicht erreicht [-; -]	3,79 [1,56; 9,19]	0,003	0,012
Ausschlag	38 (11,0)	Nicht erreicht [-; -]	5 (1,7)	Nicht erreicht [-; -]	5,01 [1,94; 12,90]	< 0,001	0,006
Ausschlag makulo-papuloes	10 (2,9)	Nicht erreicht [-; -]	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	9,91 ^h [0,44; 223,59]	0,149 ^h	0,261

Studie: KEYNOTE 689 ^a	Pembrolizumab (N ^b = 345)		SoC (N ^b =300)		Pembrolizumab vs. SoC		
Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) ^c	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Wochen [95 %-KI]	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio ^e [95 %-KI]	p-Wert ^{e,f}	Adjustierter p-Wert ^g
Gefäßerkrankungen	78 (22,6)	Nicht erreicht [-; -]	48 (16,0)	Nicht erreicht [-; -]	0,92 [0,63; 1,36]	0,679	0,754
Hypertonie	27 (7,8)	Nicht erreicht [-; -]	14 (4,7)	Nicht erreicht [-; -]	1,32 [0,68; 2,57]	0,417	n.s.
Hypotonie	14 (4,1)	Nicht erreicht [-; -]	9 (3,0)	Nicht erreicht [-; -]	0,90 [0,36; 2,23]	0,822	n.s.
Lymphödem	28 (8,1)	Nicht erreicht [-; -]	8 (2,7)	Nicht erreicht [-; -]	1,21 [0,50; 2,92]	0,677	n.s.

a: Database cutoff date: 25. Juli 2024
b: Anzahl der Patient:innen: All-Participants-as-Treated Population mit CPS ≥ 1
c: Eine Systemorganklasse oder ein spezifisches unerwünschtes Ereignis werden dargestellt, wenn Ereignisse bei mindestens 10 % der Patient:innen in einem Studienarm ODER Ereignisse bei mindestens 10 Patient:innen und bei mindestens 1 % der Patient:innen in einem Studienarm auftreten
d: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten
e: Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Efron's Methode des Tie-Handling und Behandlung als Kovariate
f: Zweiseitiger p-Wert mittels Wald-Test
g: Adjustierter p-Wert für Unerwünschte Ereignisse auf SOC-Ebene anhand der FDR Methodik, bzw. auf Ebene der PT anhand der Double FDR (dFDR) Methodik. Nicht Signifikant (n.s.) wird für PT berichtet, wenn die übergeordnete SOC das Kriterium für den p-Wert im ersten Schritt der dFDR Methode nicht erfüllt. Der adjustierte p-Wert kann Hinweise auf falsch-positive (signifikante) Ergebnisse des nominalen p-Wertes geben und kann somit den Einfluss des multiplen Testens kontrollieren
h: Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Behandlung als Kovariate und der Breslow's Methode für das Tie-Handling; Berechnung mit der penalisierten Likelihood nach Firth
CPS: Combined Positive Score; COVID-19: Coronavirus Disease 2019; FDR: False Discovery Rate; KI: Konfidenzintervall; n.s.: nicht signifikant (adjustierter p-Wert $\geq 0,05$); PT: Preferred Terms; SoC: Standard of Care; SOC: Systemorganklasse

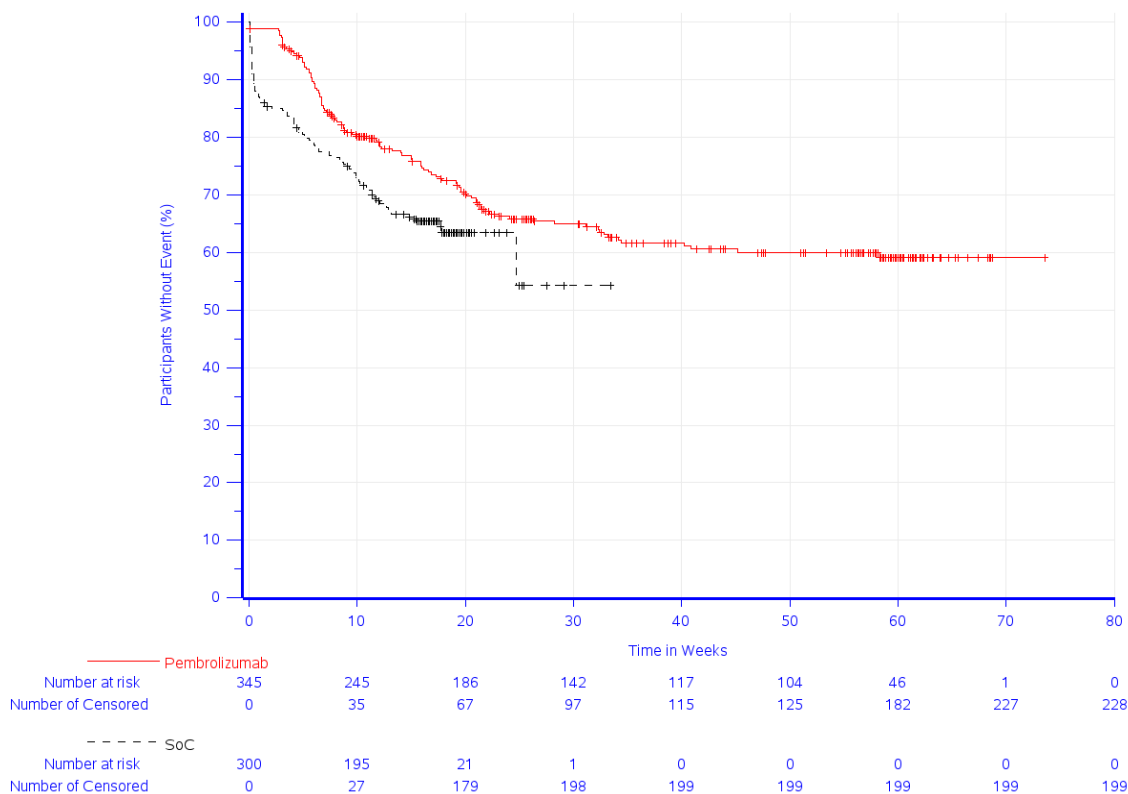
In der Studie KEYNOTE 689 zeigt sich für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) in der SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (Abbildung 48) zwischen den Studienarmen ein signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab (HR [95 %-KI]: 0,69 [0,53; 0,91]; p = 0,009; p_{adj} = 0,035). Innerhalb der SOC zeigt sich ein signifikanter Unterschied hinsichtlich folgendem PT (Tabelle 4-58):

- Anämie (HR [95 %-KI]: 0,67 [0,51; 0,89]; p = 0,006; p_{adj} = 0,022) (Abbildung 49)



Study: KEYNOTE 689 (Database Cutoff Date: 25JUL2024)
Adverse Event - System Organ Class: Blood and lymphatic system disorders

Abbildung 48: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 689
PT: Preferred Terms; SoC: Standard of Care; SOC: Systemorganklasse



Study: KEYNOTE 689 (Database Cutoff Date: 25JUL2024)
Adverse Event - Preferred Term: Anaemia

Abbildung 49: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Anämie für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 689

PT: Preferred Terms; SoC: Standard of Care; SOC: Systemorganklasse

In der Studie KEYNOTE 689 zeigt sich für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) in der SOC Endokrine Erkrankungen (Abbildung 50) zwischen den Studienarmen ein signifikanter Unterschied zuungunsten von Pembrolizumab (HR [95 %-KI]: 1,88 [1,20; 2,94]; $p = 0,006$; $p_{adj} = 0,028$). Innerhalb der SOC zeigt sich ein signifikanter Unterschied hinsichtlich folgender PT (Tabelle 4-58):

- Hyperthyreose (HR [95 %-KI]: 2,31 [1,12; 4,77]; $p = 0,024$; $p_{adj} = \text{n.s.}$) (Abbildung 51)
- Hypothyreose (HR [95 %-KI]: 2,09 [1,15; 3,81]; $p = 0,015$; $p_{adj} = \text{n.s.}$) (Abbildung 52)

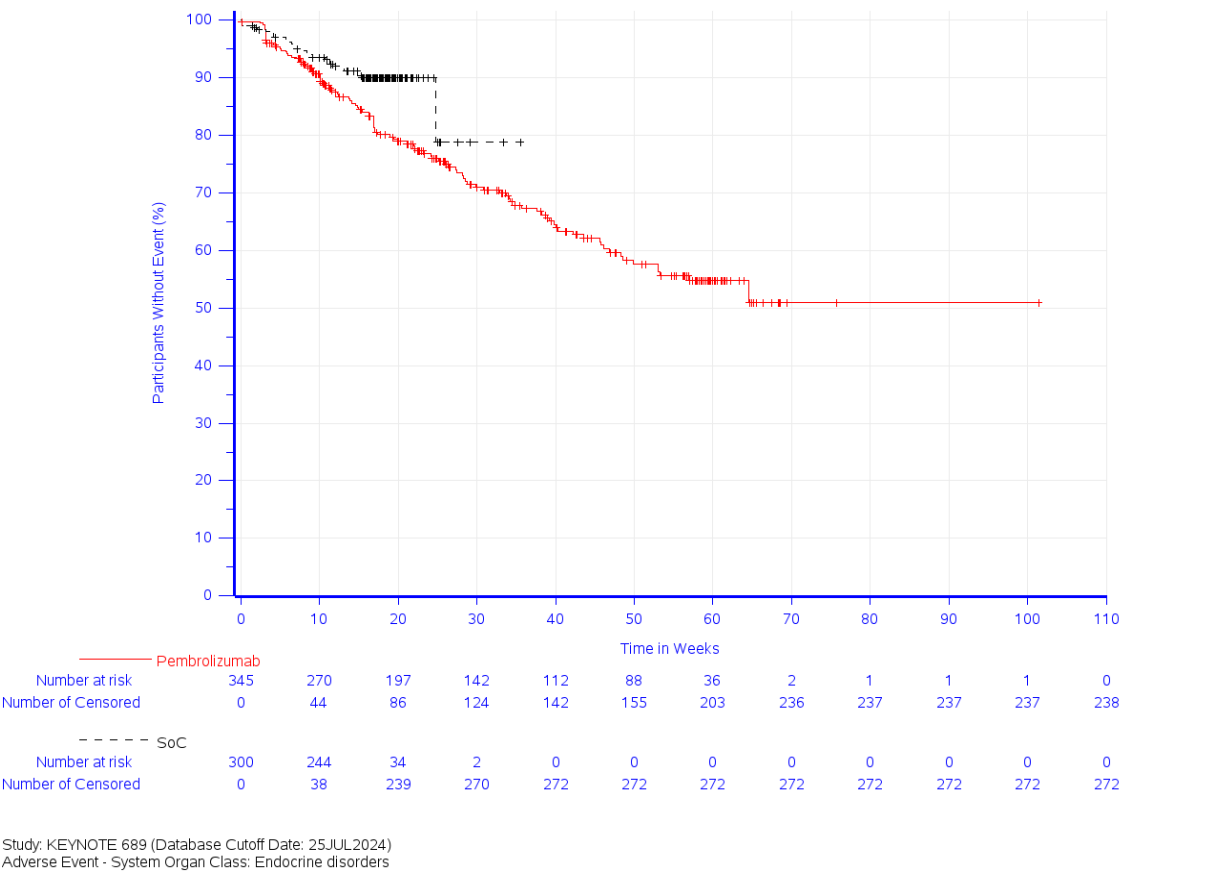


Abbildung 50: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Endokrine Erkrankungen für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 689

PT: Preferred Terms; SoC: Standard of Care; SOC: Systemorganklasse

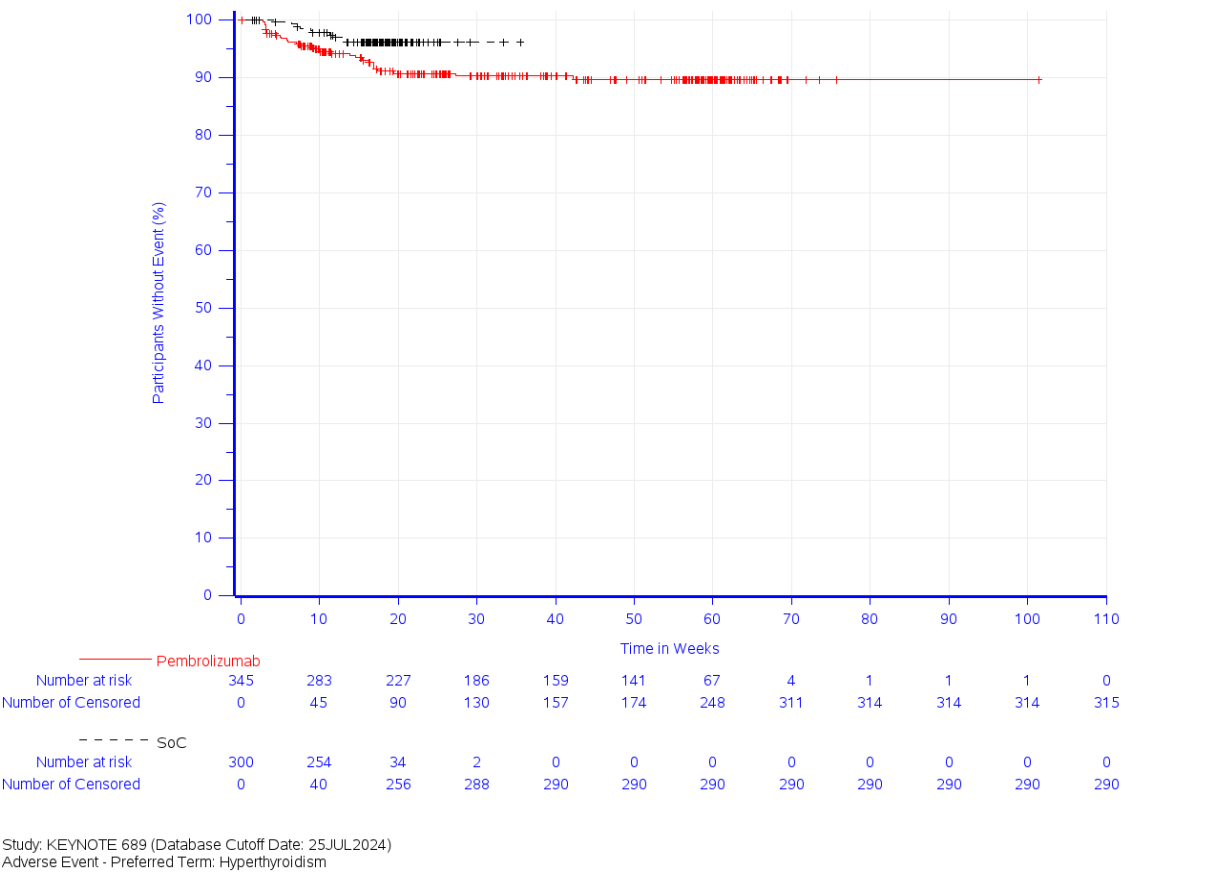
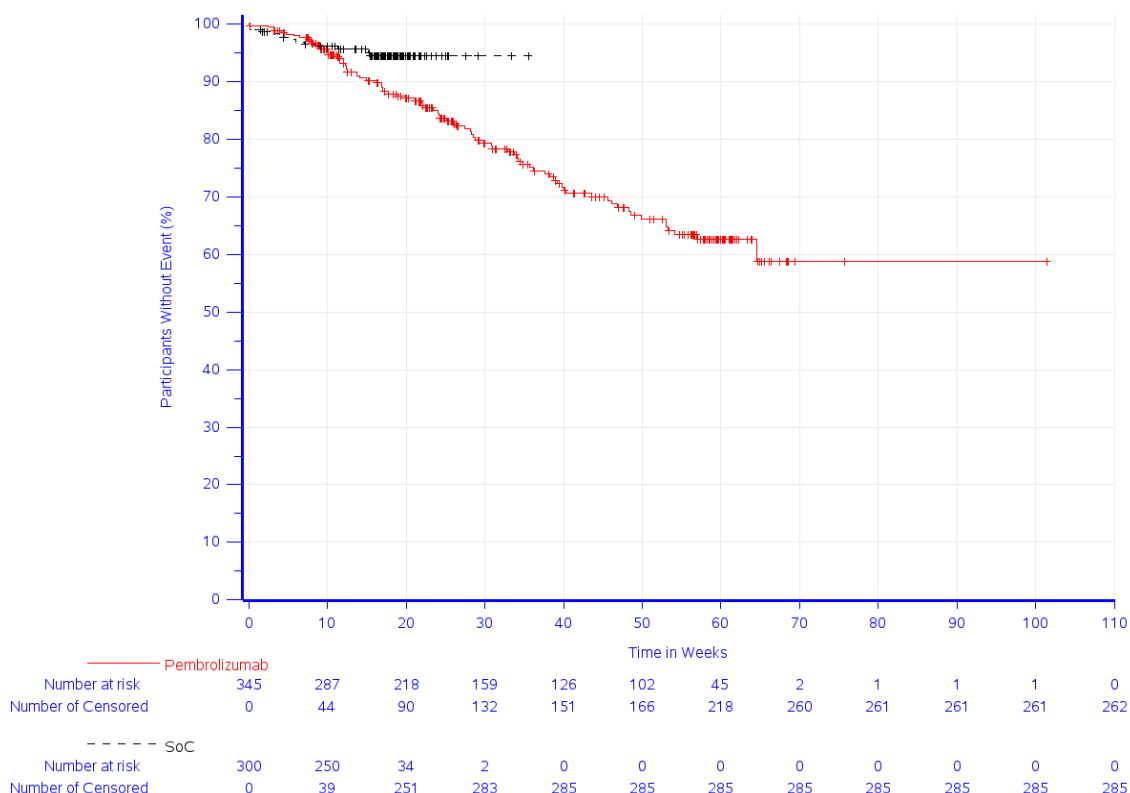


Abbildung 51: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Hyperthyreose für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 689

PT: Preferred Terms; SoC: Standard of Care; SOC: Systemorganklasse



Study: KEYNOTE 689 (Database Cutoff Date: 25JUL2024)
Adverse Event - Preferred Term: Hypothyroidism

Abbildung 52: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Hypothyreose für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 689

PT: Preferred Terms; SoC: Standard of Care; SOC: Systemorganklasse

In der Studie KEYNOTE 689 zeigt sich für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) in der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (Abbildung 53) zwischen den Studienarmen ein signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab (HR [95 %-KI]: 0,64 [0,54; 0,77]; $p < 0,001$; $p_{\text{adj}} < 0,001$).

Innerhalb der SOC zeigt sich ein signifikanter Unterschied hinsichtlich folgender PT (Tabelle 4-58):

- Diarrhö (HR [95 %-KI]: 1,66 [1,07; 2,58]; $p = 0,023$; $p_{\text{adj}} = 0,068$) (Abbildung 54)
- Mundtrockenheit (HR [95 %-KI]: 0,60 [0,43; 0,83]; $p = 0,002$; $p_{\text{adj}} = 0,012$) (Abbildung 55)
- Dysphagie (HR [95 %-KI]: 0,73 [0,55; 0,97]; $p = 0,031$; $p_{\text{adj}} = 0,071$) (Abbildung 56)
- Übelkeit (HR [95 %-KI]: 0,62 [0,45; 0,85]; $p = 0,003$; $p_{\text{adj}} = 0,012$) (Abbildung 57)
- Stomatitis (HR [95 %-KI]: 0,42 [0,34; 0,53]; $p < 0,001$; $p_{\text{adj}} < 0,001$) (Abbildung 58)

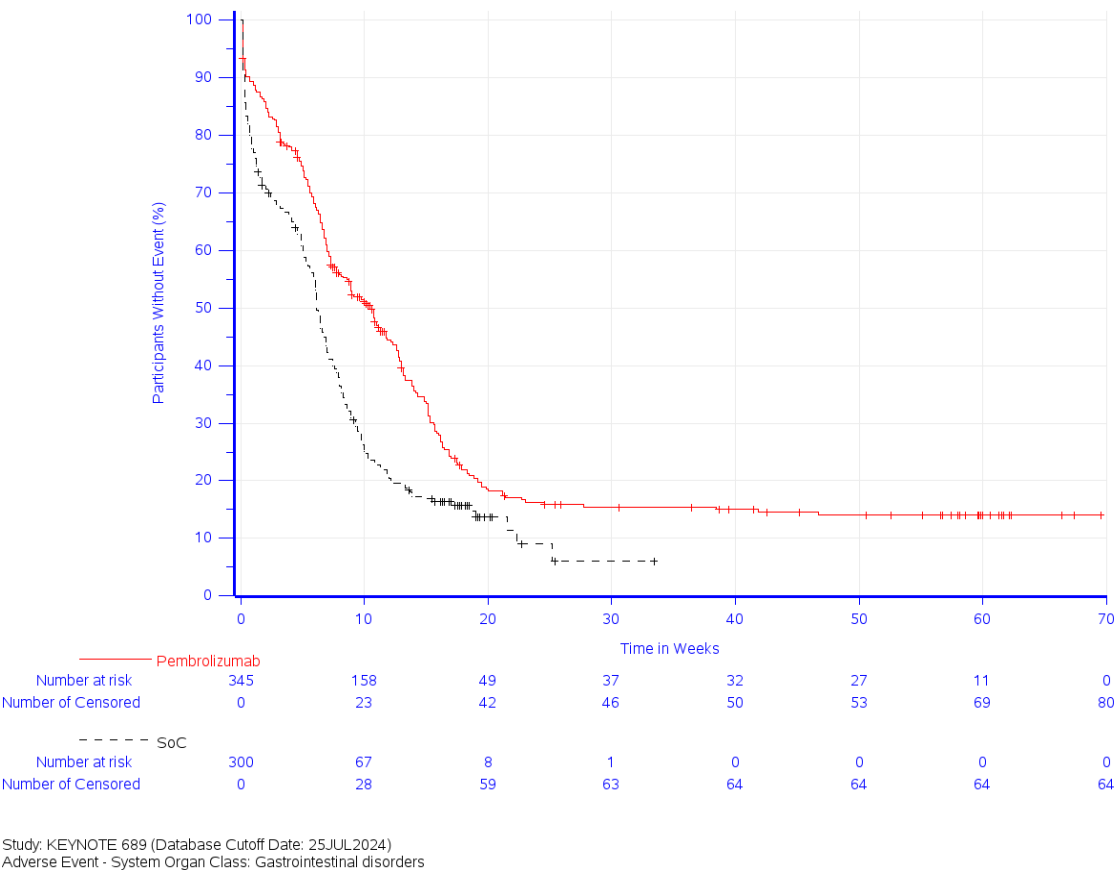


Abbildung 53: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 689

PT: Preferred Terms; SoC: Standard of Care; SOC: Systemorganklasse

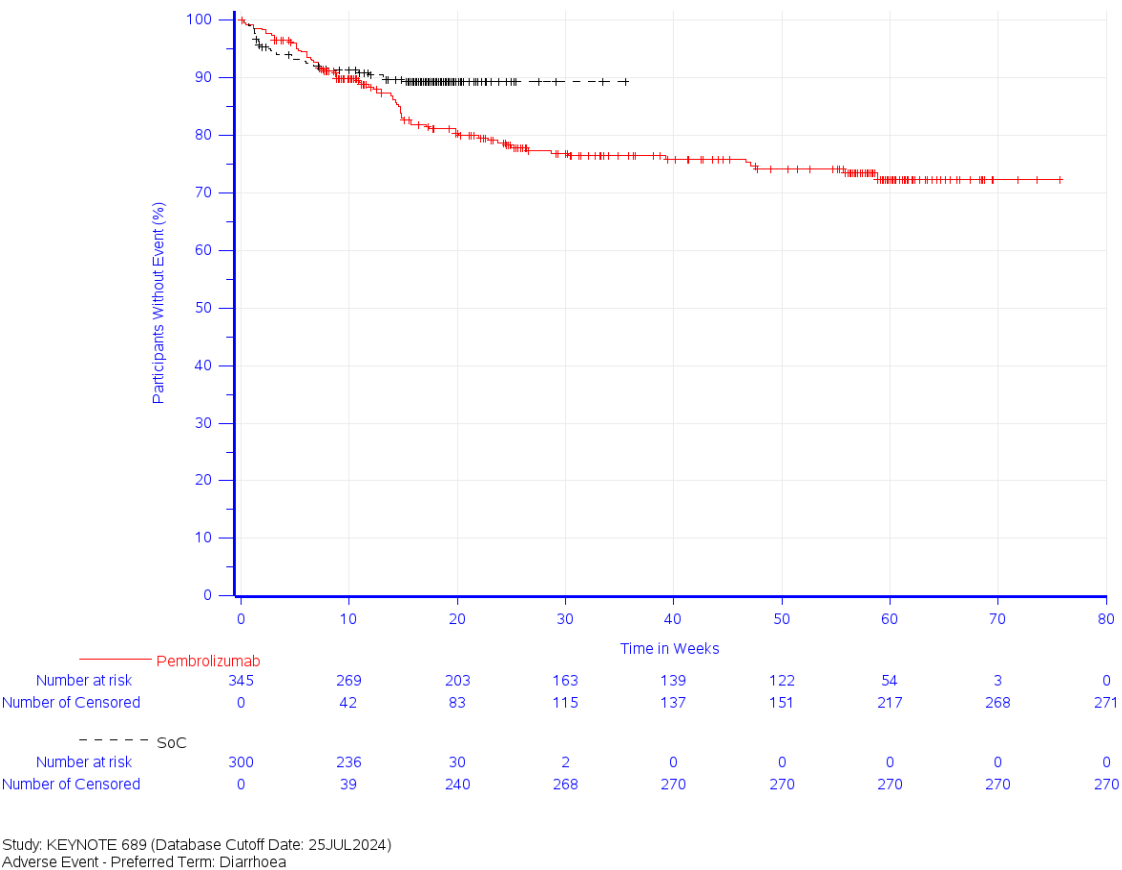


Abbildung 54: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Diarrhö für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 689

PT: Preferred Terms; SoC: Standard of Care; SOC: Systemorganklasse

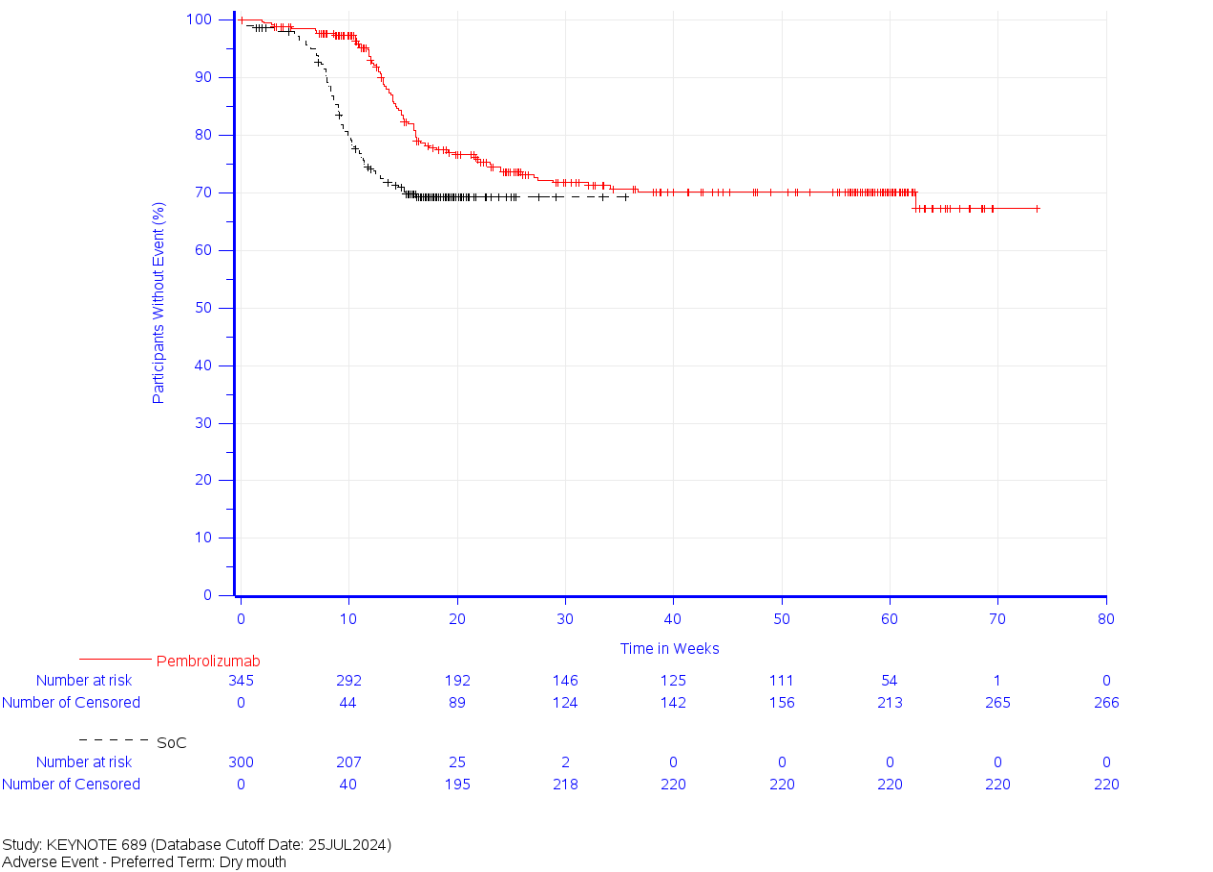
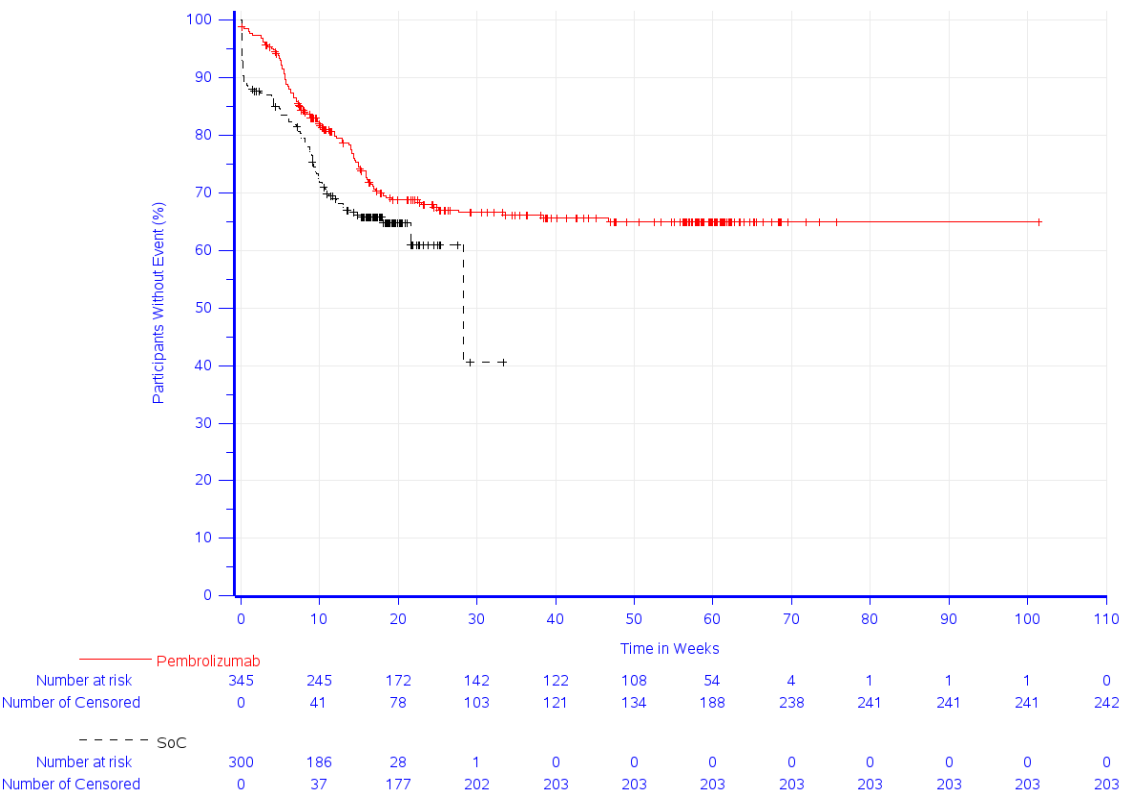


Abbildung 55: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Mundtrockenheit für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 689

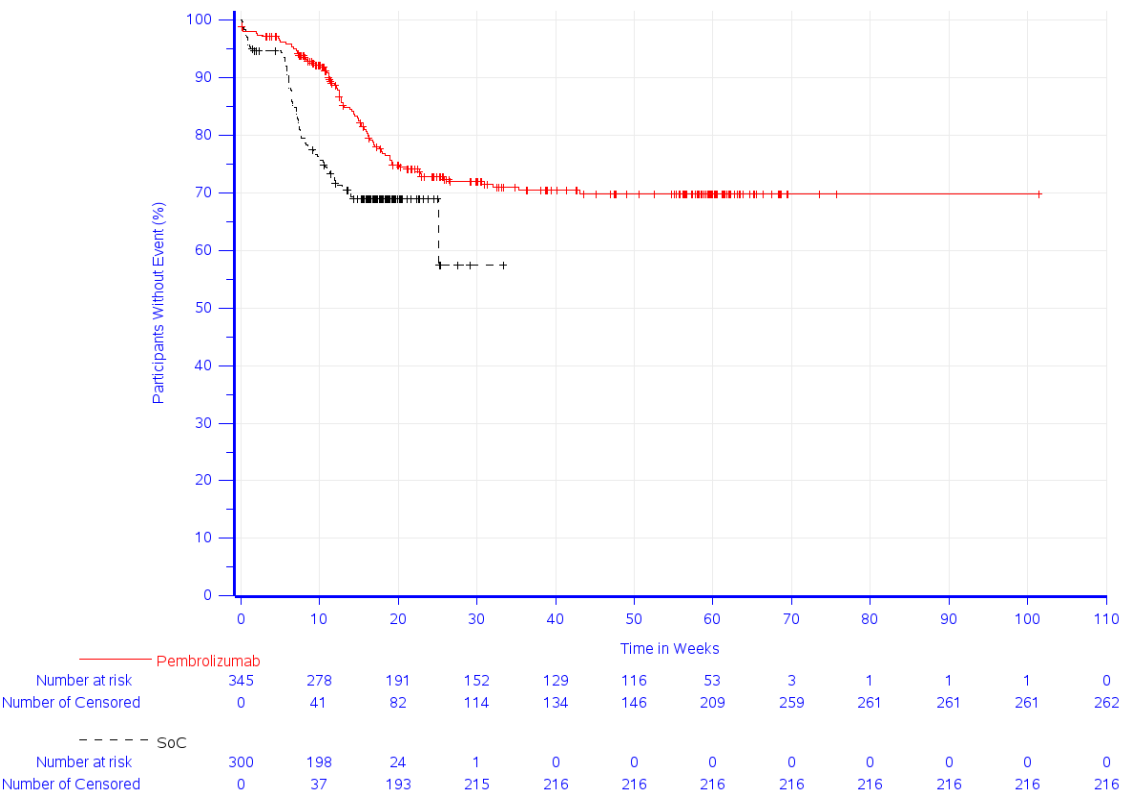
PT: Preferred Terms; SoC: Standard of Care; SOC: Systemorganklasse



Study: KEYNOTE 689 (Database Cutoff Date: 25JUL2024)
Adverse Event - Preferred Term: Dysphagia

Abbildung 56: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Dysphagie für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 689

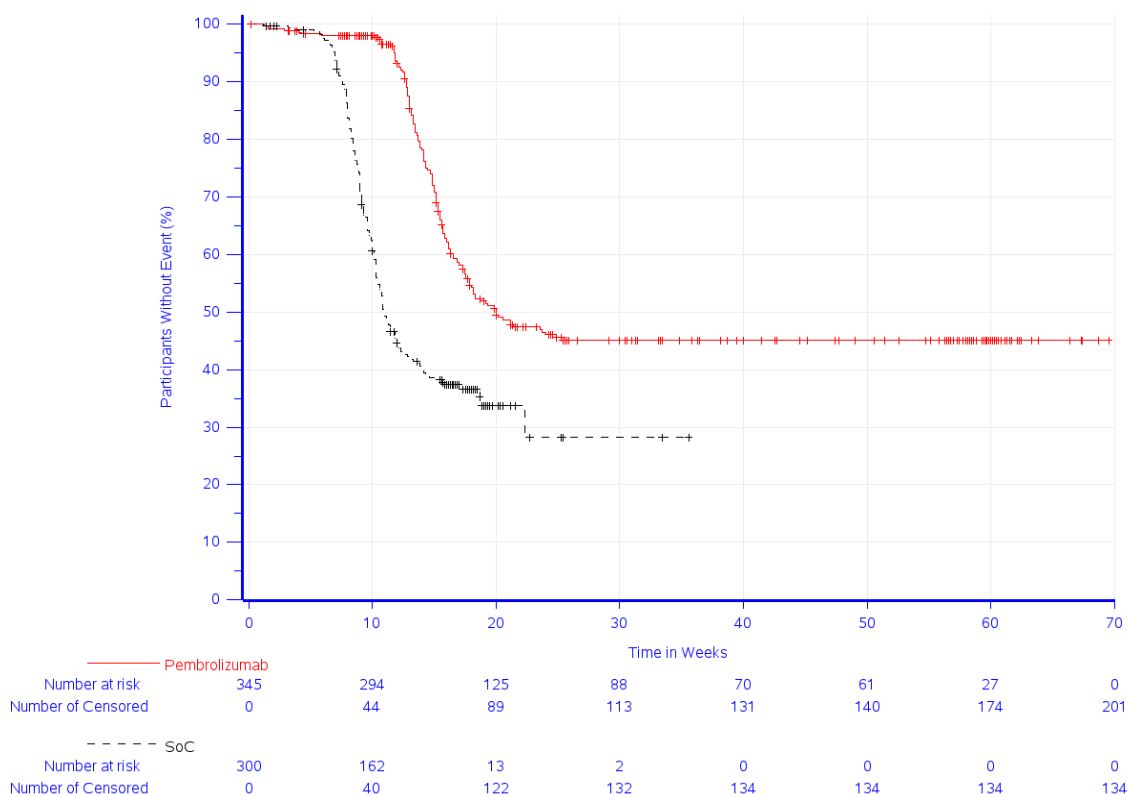
PT: Preferred Terms; SoC: Standard of Care; SOC: Systemorganklasse



Study: KEYNOTE 689 (Database Cutoff Date: 25JUL2024)
Adverse Event - Preferred Term: Nausea

Abbildung 57: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Übelkeit für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 689

PT: Preferred Terms; SoC: Standard of Care; SOC: Systemorganklasse



Study: KEYNOTE 689 (Database Cutoff Date: 25JUL2024)
 Adverse Event - Preferred Term: Stomatitis

Abbildung 58: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Stomatitis für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 689

PT: Preferred Terms; SoC: Standard of Care; SOC: Systemorganklasse

In der Studie KEYNOTE 689 zeigt sich für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) in der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort zwischen den Studienarmen kein signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,94[0,75; 1,18]; $p = 0,582$; $p_{\text{adj}} = 0,688$). Innerhalb der SOC zeigt sich ein signifikanter Unterschied hinsichtlich folgender PT (Tabelle 4-58):

- Asthenie (HR [95 %-KI]: 0,59 [0,36; 0,97]; $p = 0,037$; $p_{\text{adj}} = \text{n.s.}$) (Abbildung 59)
- Fieber (HR [95 %-KI]: 1,92 [1,08; 3,39]; $p = 0,025$; $p_{\text{adj}} = \text{n.s.}$) (Abbildung 60)

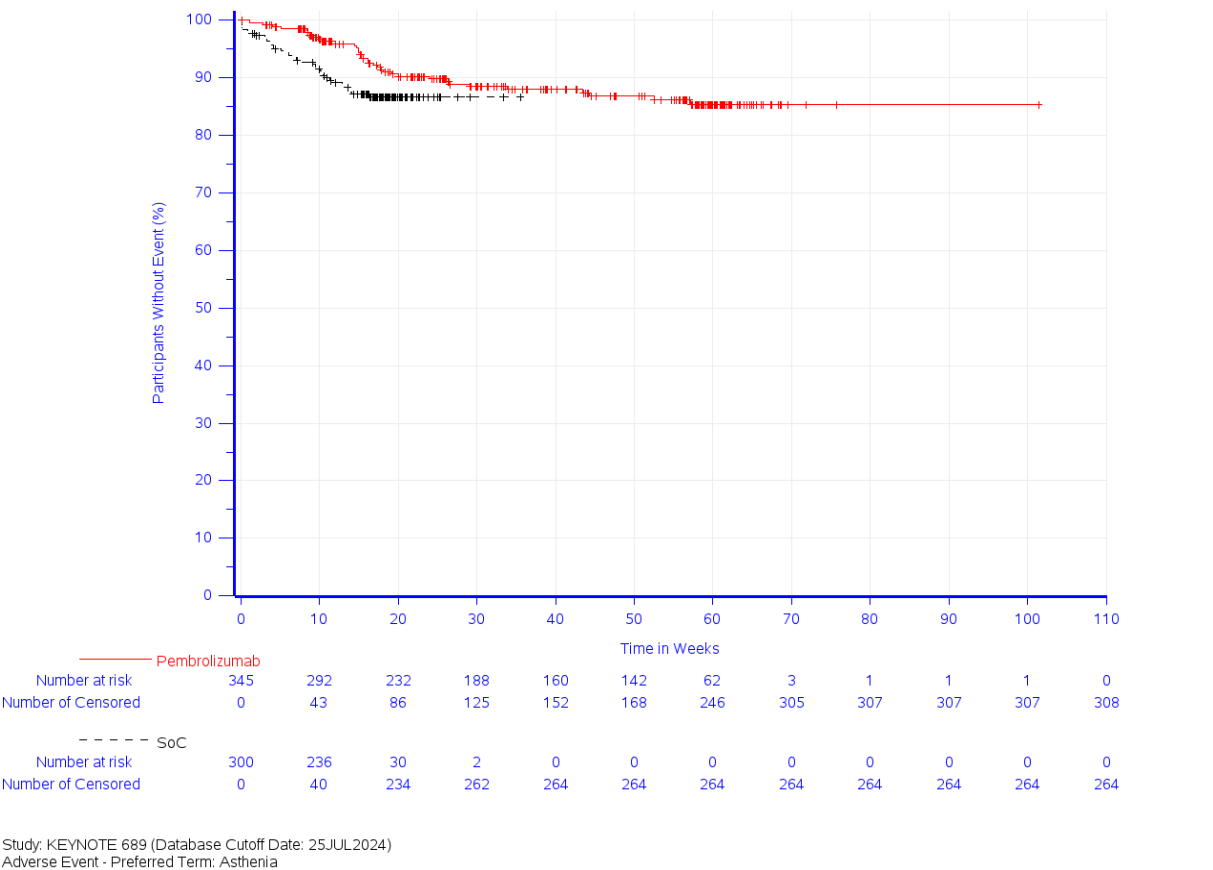
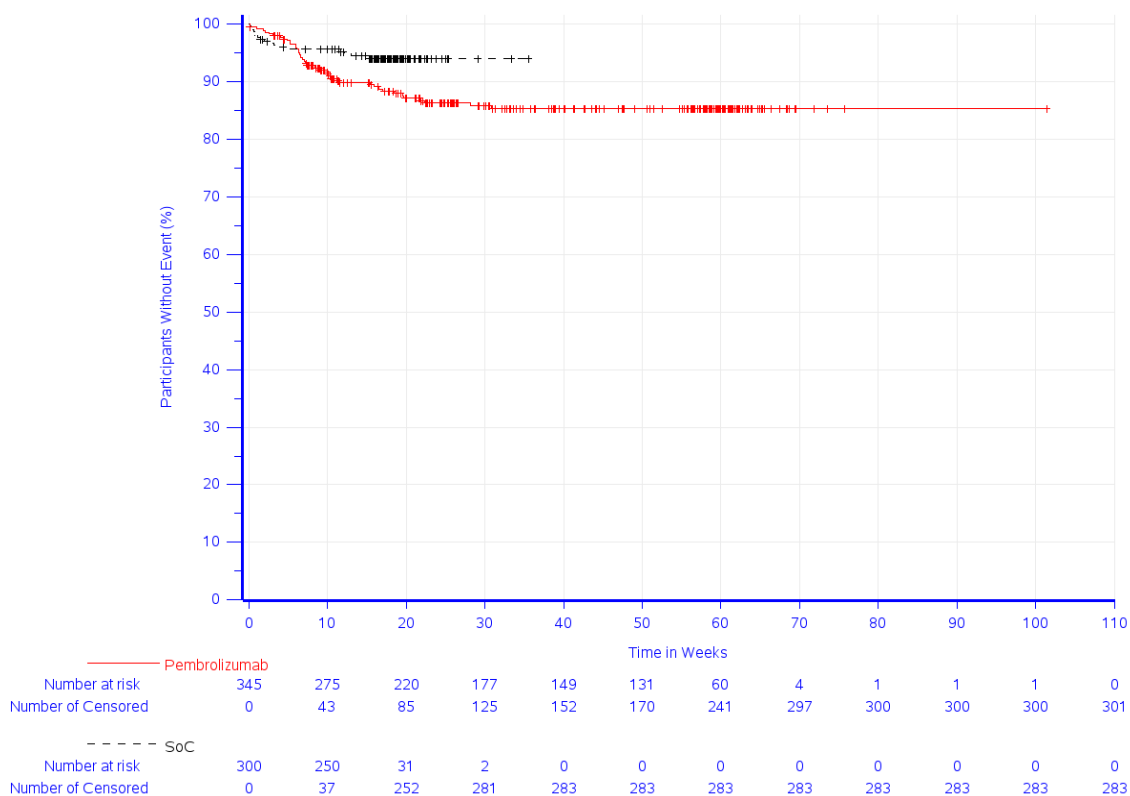


Abbildung 59: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Asthenie für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 689

PT: Preferred Terms; SoC: Standard of Care; SOC: Systemorganklasse



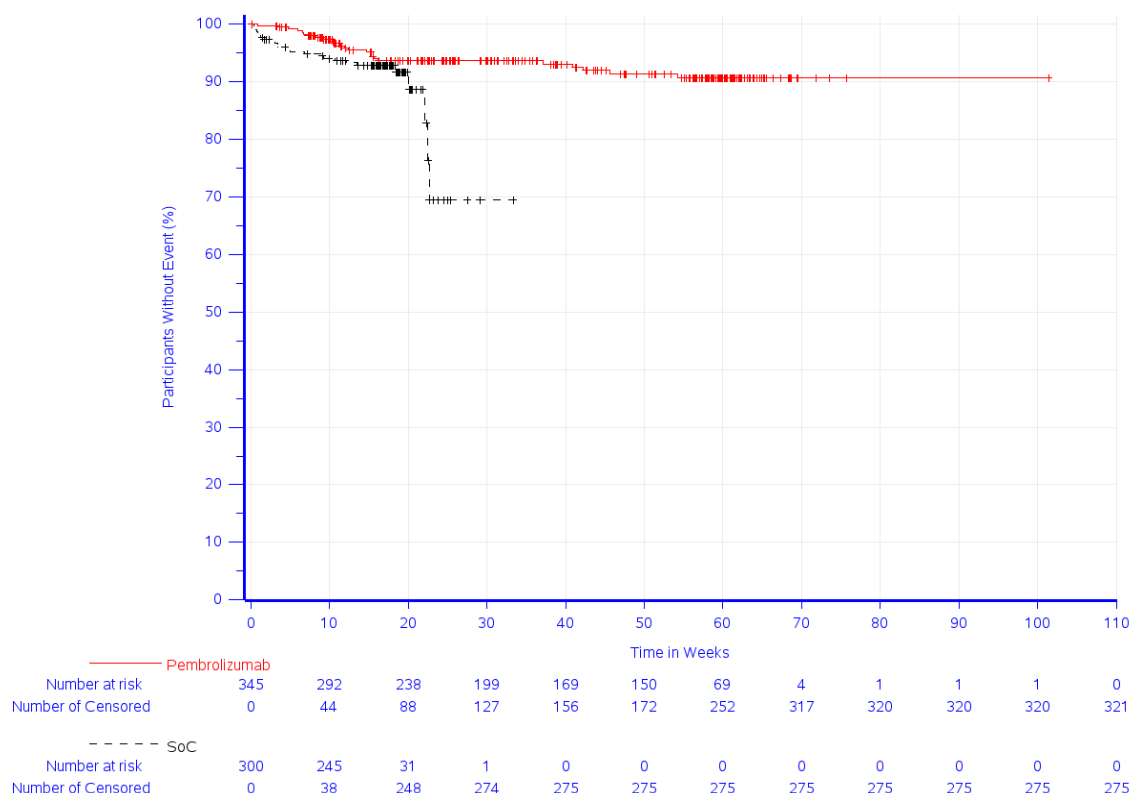
Study: KEYNOTE 689 (Database Cutoff Date: 25JUL2024)
 Adverse Event - Preferred Term: Pyrexia

Abbildung 60: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Fieber für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 689

PT: Preferred Terms; SoC: Standard of Care; SOC: Systemorganklasse

In der Studie KEYNOTE 689 zeigt sich für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) in der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen zwischen den Studienarmen kein signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,84[0,67; 1,05]; $p = 0,118$; $p_{\text{adj}} = 0,235$). Innerhalb der SOC zeigt sich ein signifikanter Unterschied hinsichtlich folgendem PT (Tabelle 4-58):

- Pneumonie (HR [95 %-KI]: 0,52 [0,28; 0,97]; $p = 0,039$; $p_{\text{adj}} = \text{n.s.}$) (Abbildung 61)



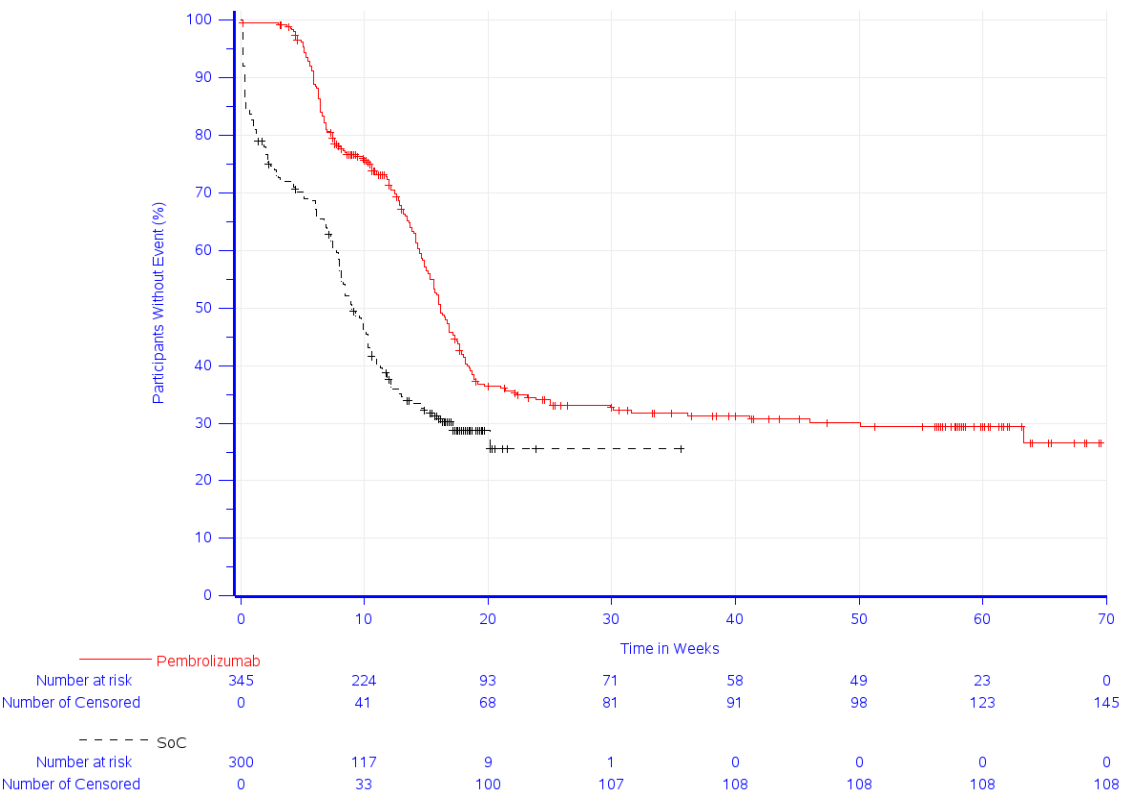
Study: KEYNOTE 689 (Database Cutoff Date: 25JUL2024)
 Adverse Event - Preferred Term: Pneumonia

Abbildung 61: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Pneumonie für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 689

PT: Preferred Terms; SoC: Standard of Care; SOC: Systemorganklasse

In der Studie KEYNOTE 689 zeigt sich für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) in der SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (Abbildung 62) zwischen den Studienarmen ein signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab (HR [95 %-KI]: 0,53 [0,43; 0,65]; $p < 0,001$; $p_{adj} < 0,001$). Innerhalb der SOC zeigt sich ein signifikanter Unterschied hinsichtlich folgender PT (Tabelle 4-58):

- Strahlenmukositis (HR [95 %-KI]: 0,27 [0,08; 0,87]; $p = 0,028$; $p_{adj} = 0,070$) (Abbildung 63)
- Hautschädigung durch Strahlen (HR [95 %-KI]: 0,47 [0,37; 0,60]; $p < 0,001$; $p_{adj} < 0,001$) (Abbildung 64)



Study: KEYNOTE 689 (Database Cutoff Date: 25JUL2024)
Adverse Event - System Organ Class: Injury, poisoning and procedural complications

Abbildung 62: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 689
PT: Preferred Terms; SoC: Standard of Care; SOC: Systemorganklasse

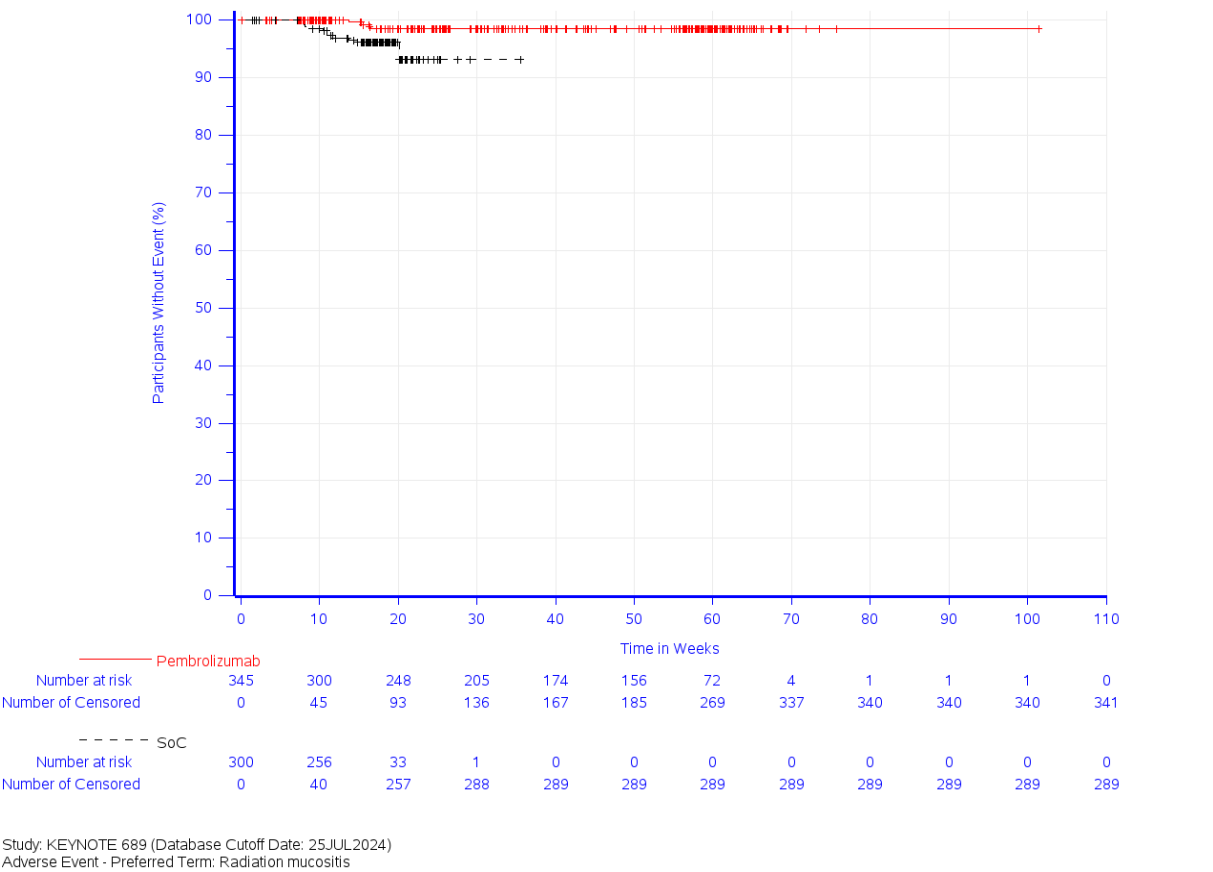


Abbildung 63: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Strahlenmukositis für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 689

PT: Preferred Terms; SoC: Standard of Care; SOC: Systemorganklasse

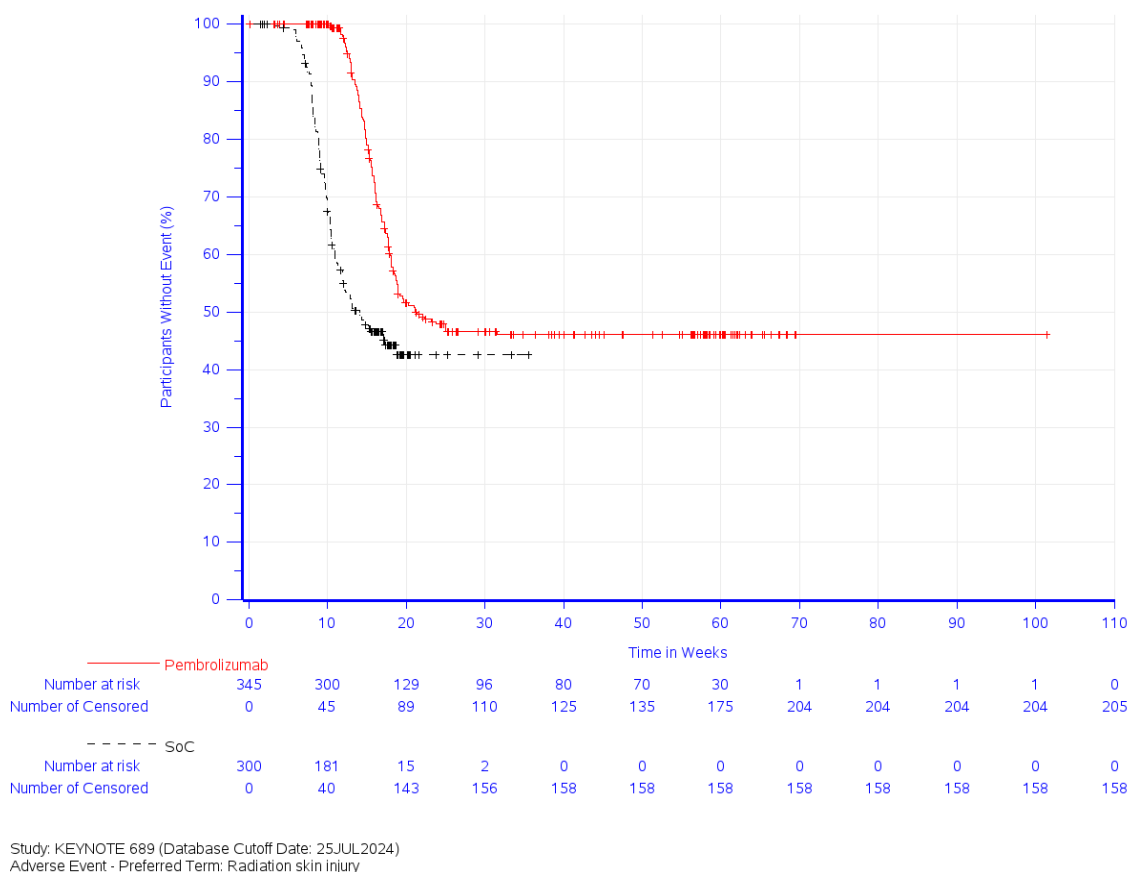
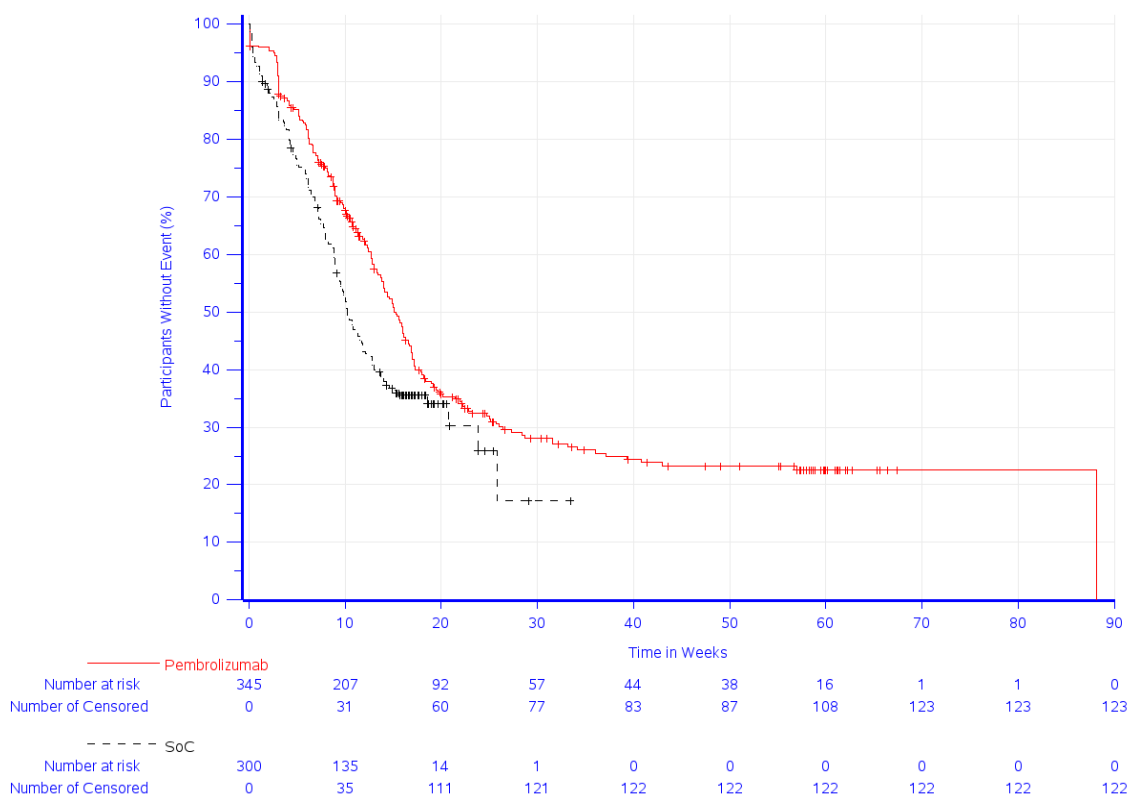


Abbildung 64: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Hautschädigung durch Strahlen für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 689

PT: Preferred Terms; SoC: Standard of Care; SOC: Systemorganklasse

In der Studie KEYNOTE 689 zeigt sich für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) in der SOC Untersuchungen (Abbildung 65) zwischen den Studienarmen ein signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab (HR [95 %-KI]: 0,74 [0,60; 0,91]; $p = 0,004$; $p_{\text{adj}} = 0,027$). Innerhalb der SOC zeigt sich ein signifikanter Unterschied hinsichtlich folgender PT (Tabelle 4-58):

- Gamma-Glutamyltransferase erhöht (HR [95 %-KI]: 2,80 [1,12; 6,96]; $p = 0,027$; $p_{\text{adj}} = 0,070$) (Abbildung 66)
- Neutrophilenzahl erniedrigt (HR [95 %-KI]: 0,35 [0,23; 0,54]; $p < 0,001$; $p_{\text{adj}} < 0,001$) (Abbildung 67)
- Thrombozytenzahl vermindert (HR [95 %-KI]: 0,37 [0,19; 0,71]; $p = 0,003$; $p_{\text{adj}} = 0,012$) (Abbildung 68)
- Leukozytenzahl erniedrigt (HR [95 %-KI]: 0,37 [0,24; 0,59]; $p < 0,001$; $p_{\text{adj}} < 0,001$) (Abbildung 69)



Study: KEYNOTE 689 (Database Cutoff Date: 25JUL2024)
 Adverse Event - System Organ Class: Investigations

Abbildung 65: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Untersuchungen für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 689

PT: Preferred Terms; SoC: Standard of Care; SOC: Systemorganklasse

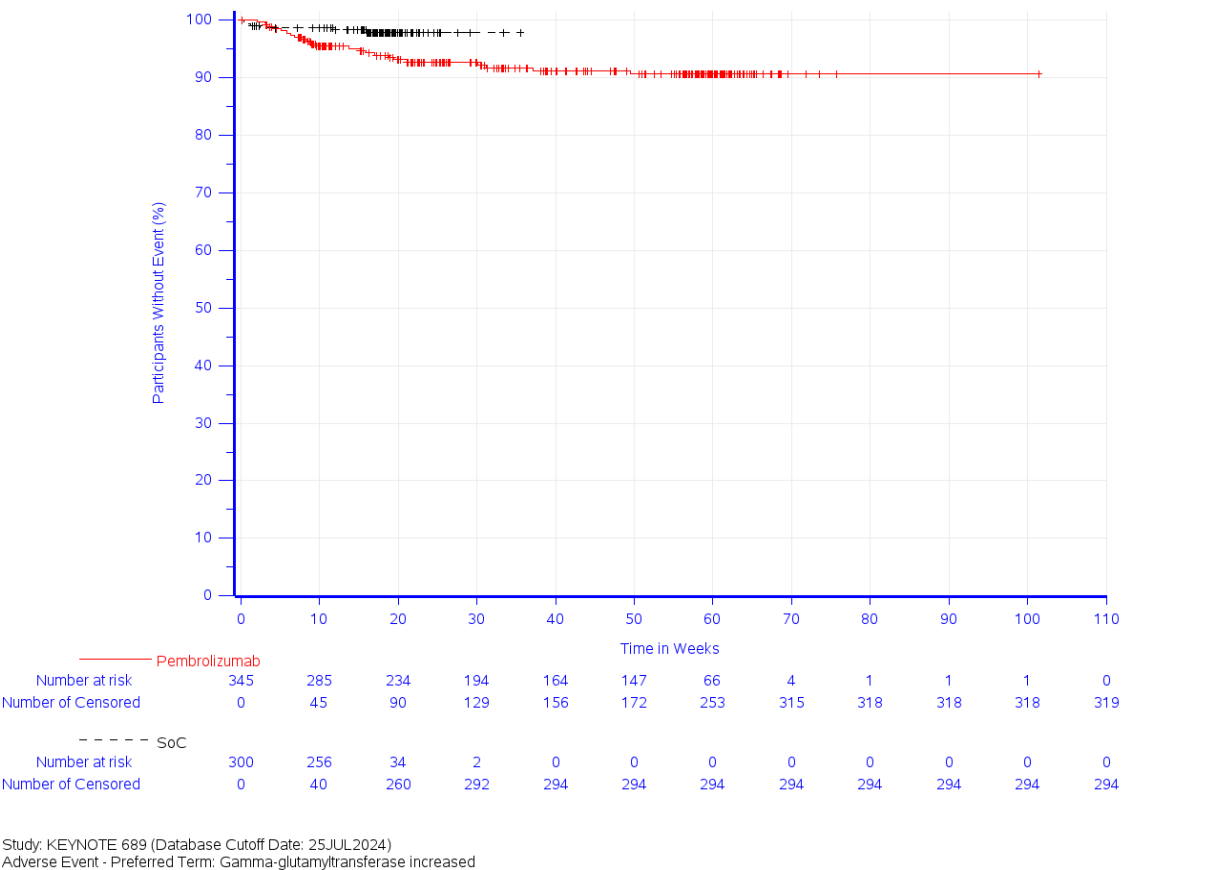
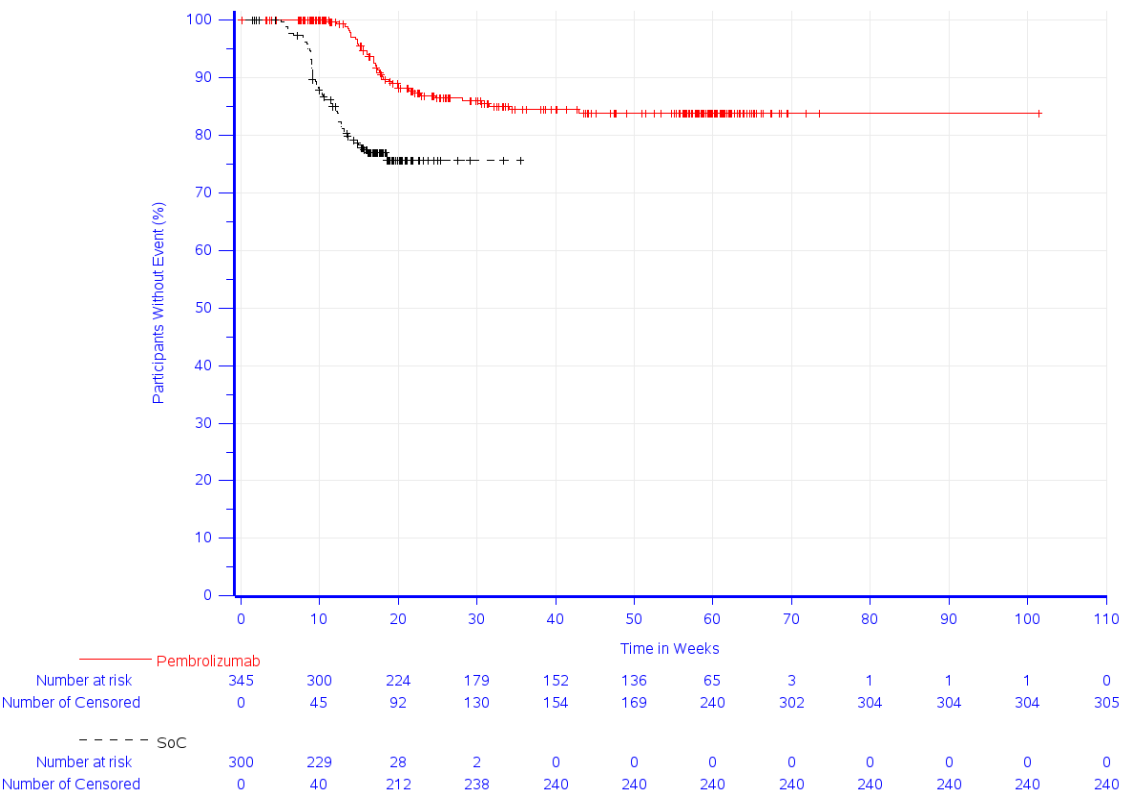


Abbildung 66: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Gamma-Glutamyltransferase erhöht für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 689

PT: Preferred Terms; SoC: Standard of Care; SOC: Systemorganklasse



Study: KEYNOTE 689 (Database Cutoff Date: 25JUL2024)
Adverse Event - Preferred Term: Neutrophil count decreased

Abbildung 67: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Neutrophilenzahl erniedrigt für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 689
PT: Preferred Terms; SoC: Standard of Care; SOC: Systemorganklasse

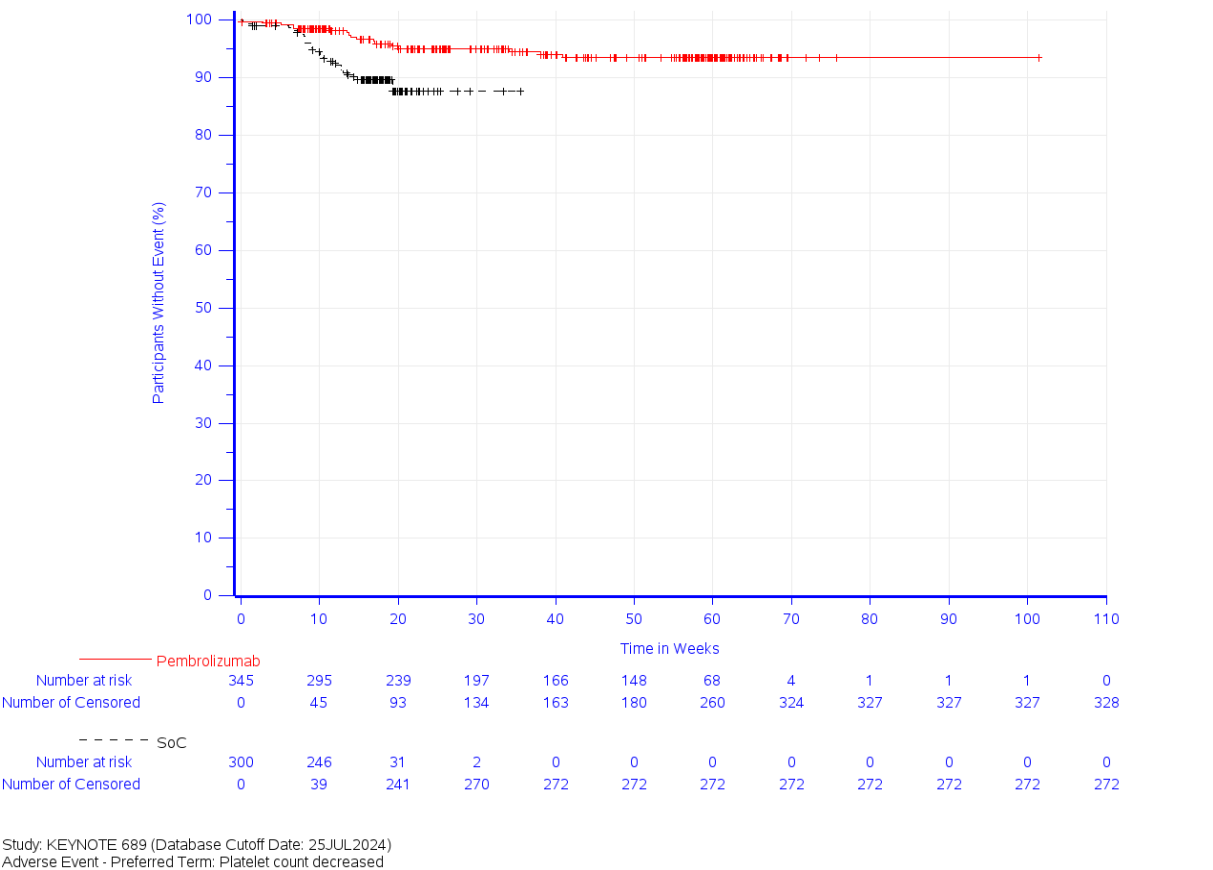
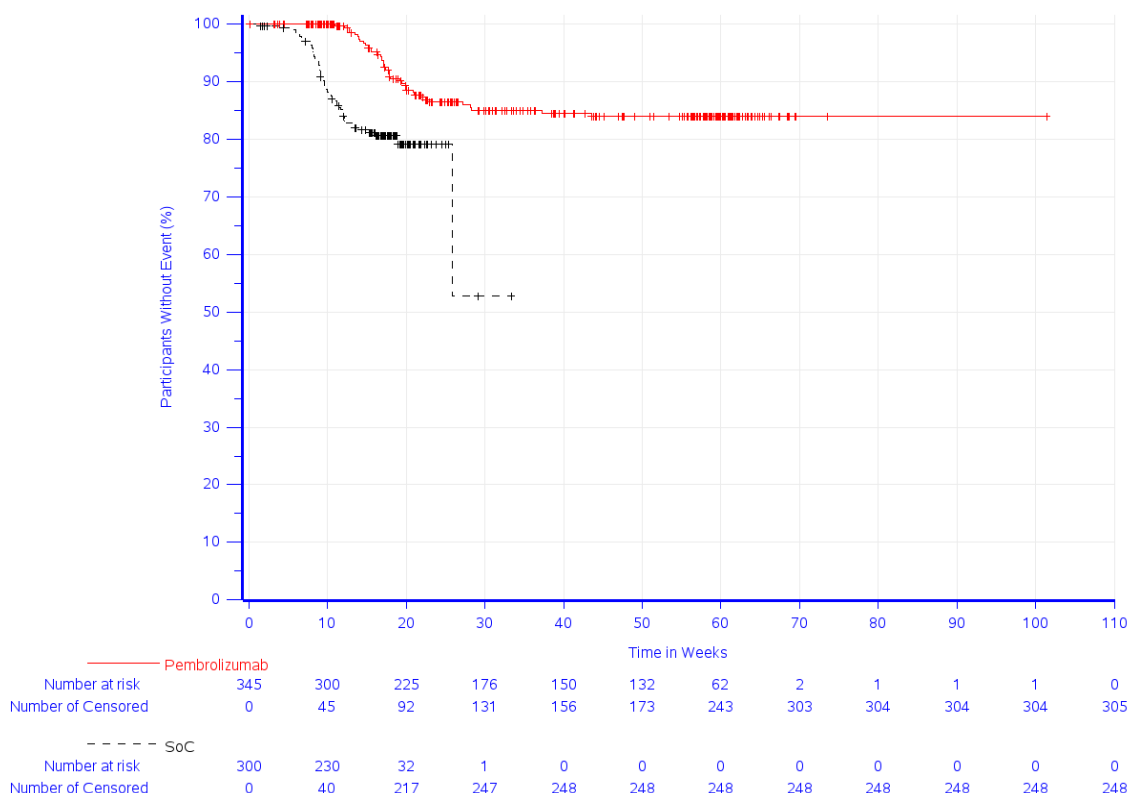


Abbildung 68: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Thrombozytenzahl vermindert für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 689

PT: Preferred Terms; SoC: Standard of Care; SOC: Systemorganklasse

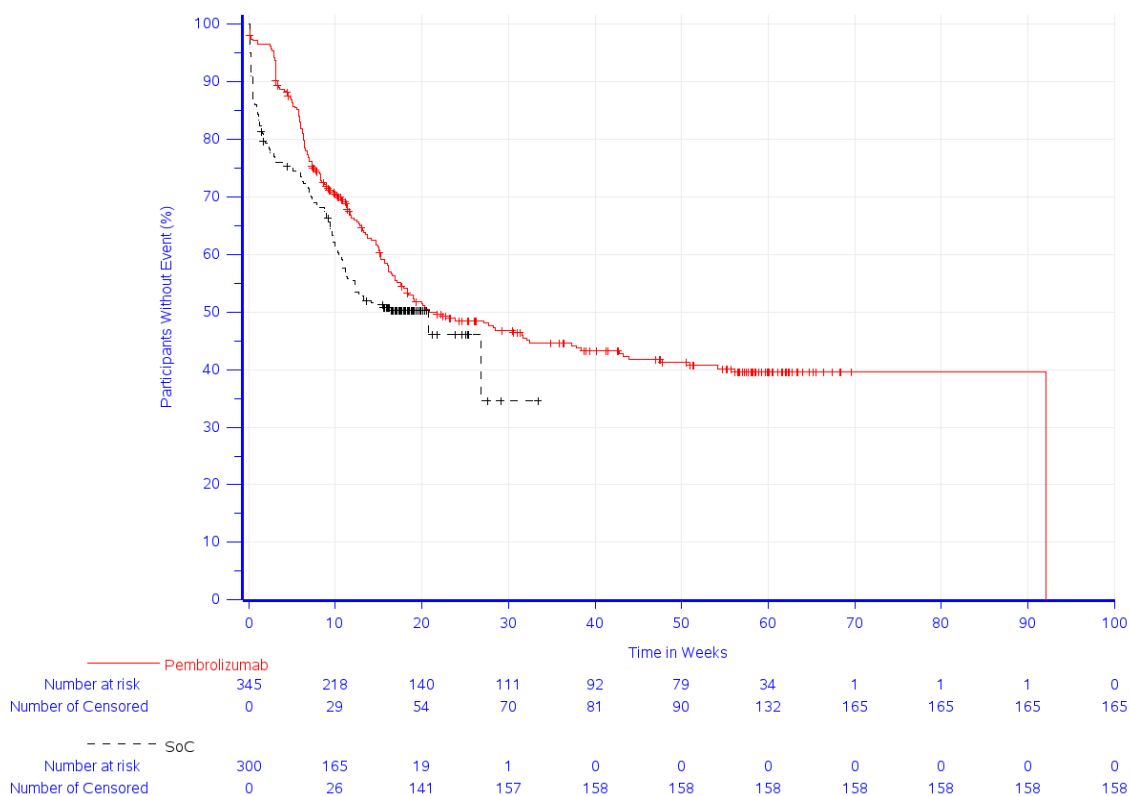


Study: KEYNOTE 689 (Database Cutoff Date: 25JUL2024)
 Adverse Event - Preferred Term: White blood cell count decreased

Abbildung 69: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Leukozytenzahl erniedrigt für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 689

PT: Preferred Terms; SoC: Standard of Care; SOC: Systemorganklasse

In der Studie KEYNOTE 689 zeigt sich für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) in der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (Abbildung 70) zwischen den Studienarmen ein signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab (HR [95 %-KI]: 0,79 [0,63; 0,99]; $p = 0,040$; $p_{\text{adj}} = 0,132$). Innerhalb der SOC findet sich kein PT, welches das in Tabelle 4-6 genannte Inzidenzkriterium erfüllt.



Study: KEYNOTE 689 (Database Cutoff Date: 25JUL2024)
 Adverse Event - System Organ Class: Metabolism and nutrition disorders

Abbildung 70: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 689

PT: Preferred Terms; SoC: Standard of Care; SOC: Systemorganklasse

In der Studie KEYNOTE 689 zeigt sich für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) in der SOC Erkrankungen des Nervensystems (Abbildung 71) zwischen den Studienarmen ein signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab (HR [95 %-KI]: 0,77 [0,59; 1,00]; $p = 0,048$; $p_{\text{adj}} = 0,138$). Innerhalb der SOC zeigt sich ein signifikanter Unterschied hinsichtlich folgendem PT (Tabelle 4-58):

- Dysgeusie (HR [95 %-KI]: 0,60 [0,41; 0,88]; $p = 0,009$; $p_{\text{adj}} = \text{n.s.}$) (Abbildung 72)

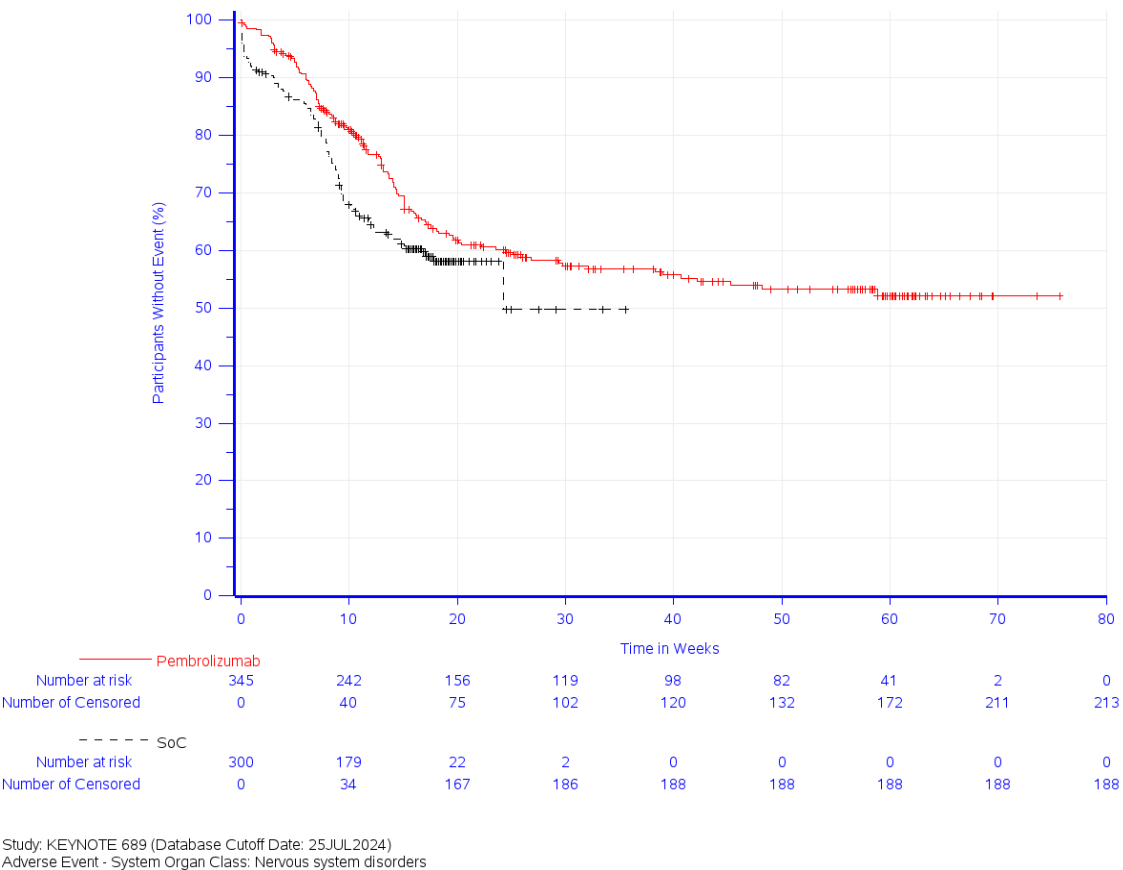
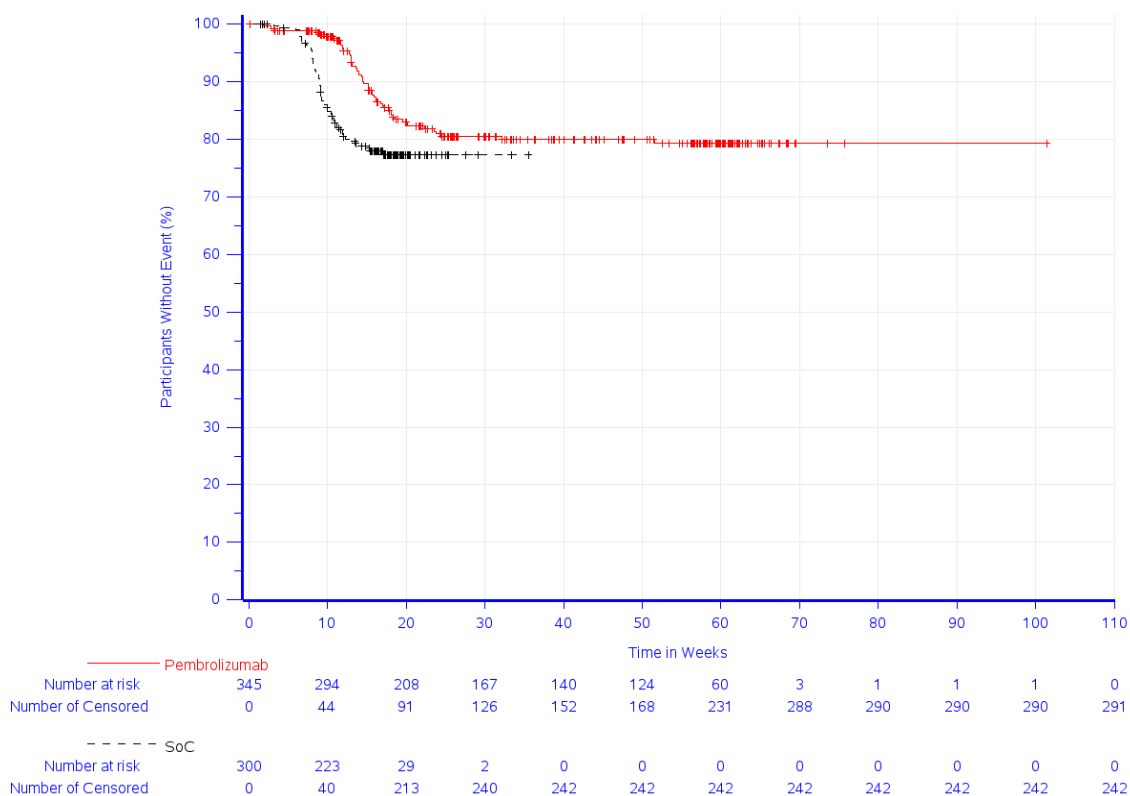


Abbildung 71: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Erkrankungen des Nervensystems für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 689

PT: Preferred Terms; SoC: Standard of Care; SOC: Systemorganklasse



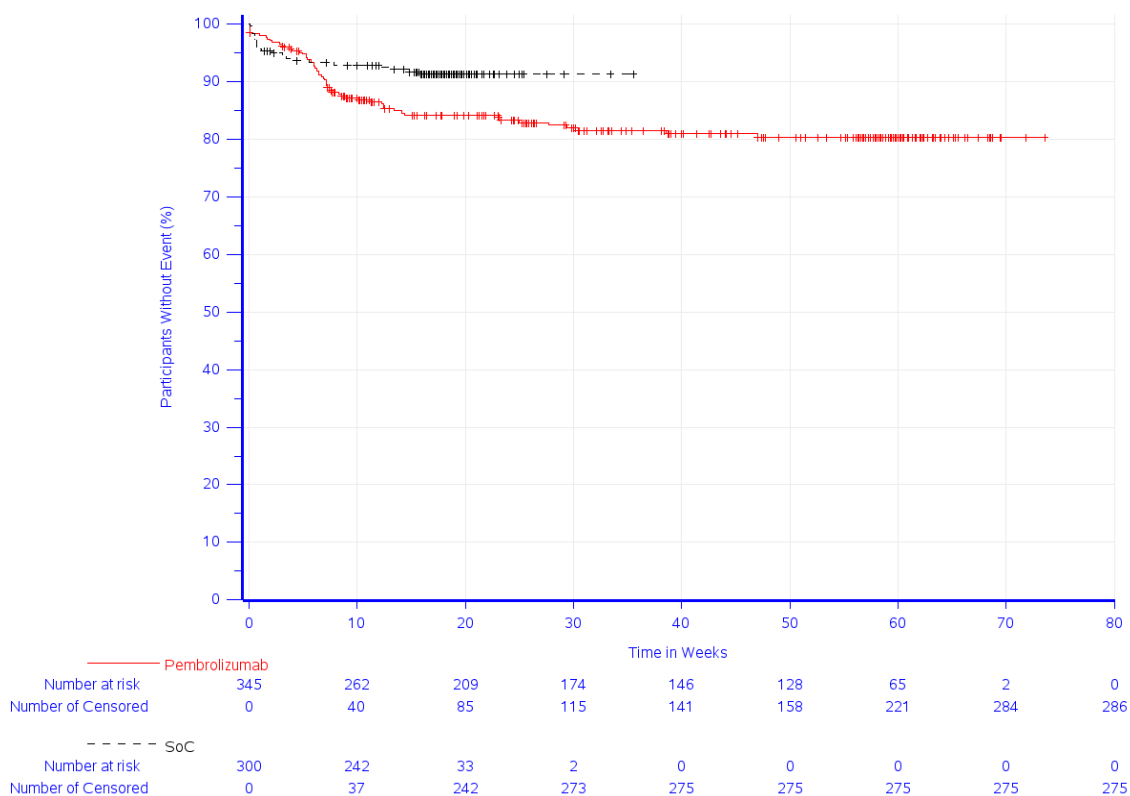
Study: KEYNOTE 689 (Database Cutoff Date: 25JUL2024)
 Adverse Event - Preferred Term: Dysgeusia

Abbildung 72: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Dysgeusie für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 689

PT: Preferred Terms; SoC: Standard of Care; SOC: Systemorganklasse

In der Studie KEYNOTE 689 zeigt sich für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) in der SOC Psychiatrische Erkrankungen zwischen den Studienarmen kein signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 1,20 [0,86; 1,69]; $p = 0,281$; $p_{\text{adj}} = 0,510$). Innerhalb der SOC zeigt sich ein signifikanter Unterschied hinsichtlich folgendem PT (Tabelle 4-58):

- Schlaflosigkeit (HR [95 %-KI]: 1,78 [1,10; 2,87]; $p = 0,018$; $p_{\text{adj}} = \text{n.s.}$) (Abbildung 73)



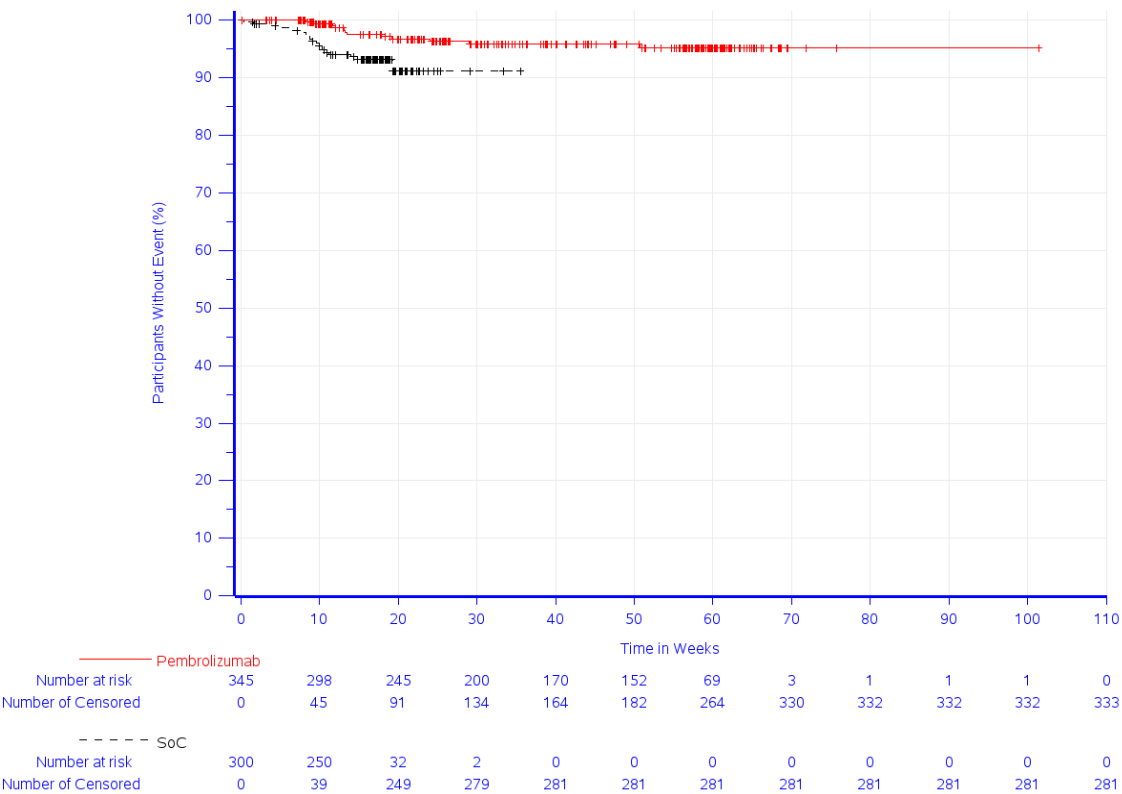
Study: KEYNOTE 689 (Database Cutoff Date: 25JUL2024)
 Adverse Event - Preferred Term: Insomnia

Abbildung 73: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Schlaflosigkeit für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 689

PT: Preferred Terms; SoC: Standard of Care; SOC: Systemorganklasse

In der Studie KEYNOTE 689 zeigt sich für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) in der SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes zwischen den Studienarmen kein signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 1,29 [0,96; 1,74]; $p = 0,088$; $p_{\text{adj}} = 0,205$). Innerhalb der SOC zeigt sich ein signifikanter Unterschied hinsichtlich folgender PT (Tabelle 4-58):

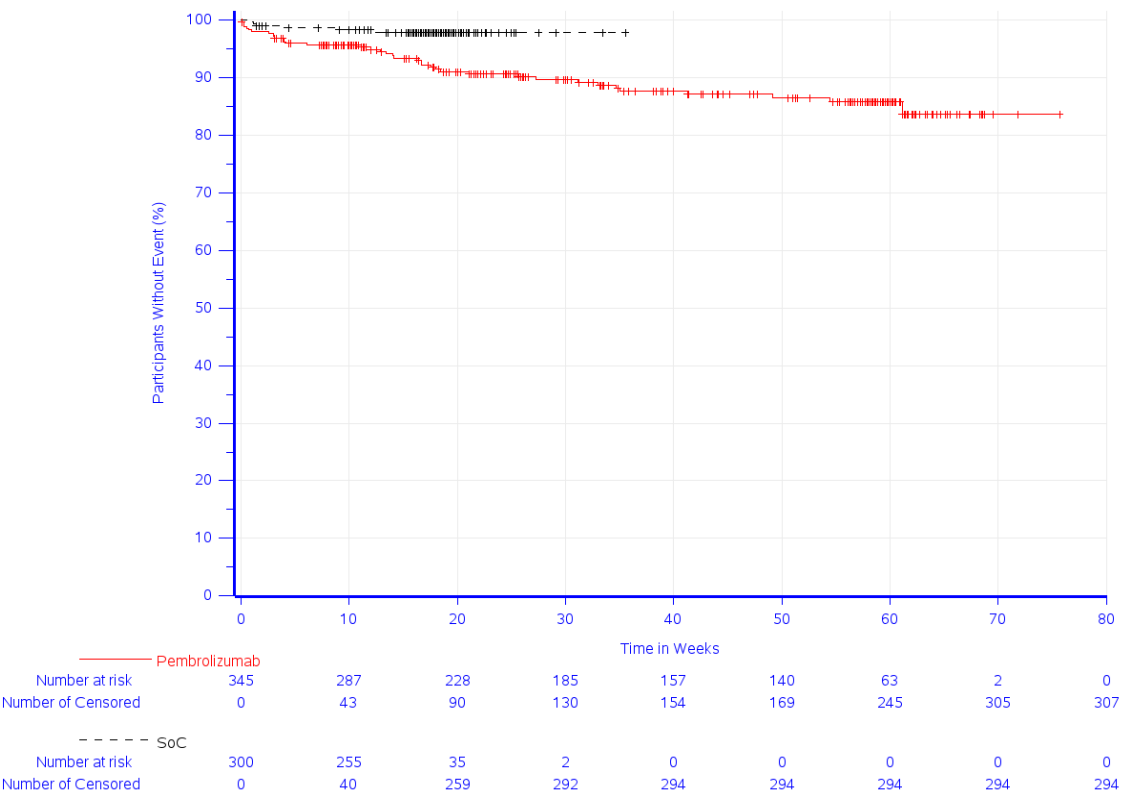
- Erythem (HR [95 %-KI]: 0,35 [0,16; 0,78]; $p = 0,011$; $p_{\text{adj}} = 0,033$) (Abbildung 74)
- Juckreiz (HR [95 %-KI]: 3,79 [1,56; 9,19]; $p = 0,003$; $p_{\text{adj}} = 0,012$) (Abbildung 75)
- Ausschlag (HR [95 %-KI]: 5,01 [1,94; 12,90]; $p < 0,001$; $p_{\text{adj}} = 0,006$) (Abbildung 76)



Study: KEYNOTE 689 (Database Cutoff Date: 25JUL2024)
Adverse Event - Preferred Term: Erythema

Abbildung 74: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Erythem für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 689

PT: Preferred Terms; SoC: Standard of Care; SOC: Systemorganklasse



Study: KEYNOTE 689 (Database Cutoff Date: 25JUL2024)
Adverse Event - Preferred Term: Pruritus

Abbildung 75: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Juckreiz für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 689

PT: Preferred Terms; SoC: Standard of Care; SOC: Systemorganklasse

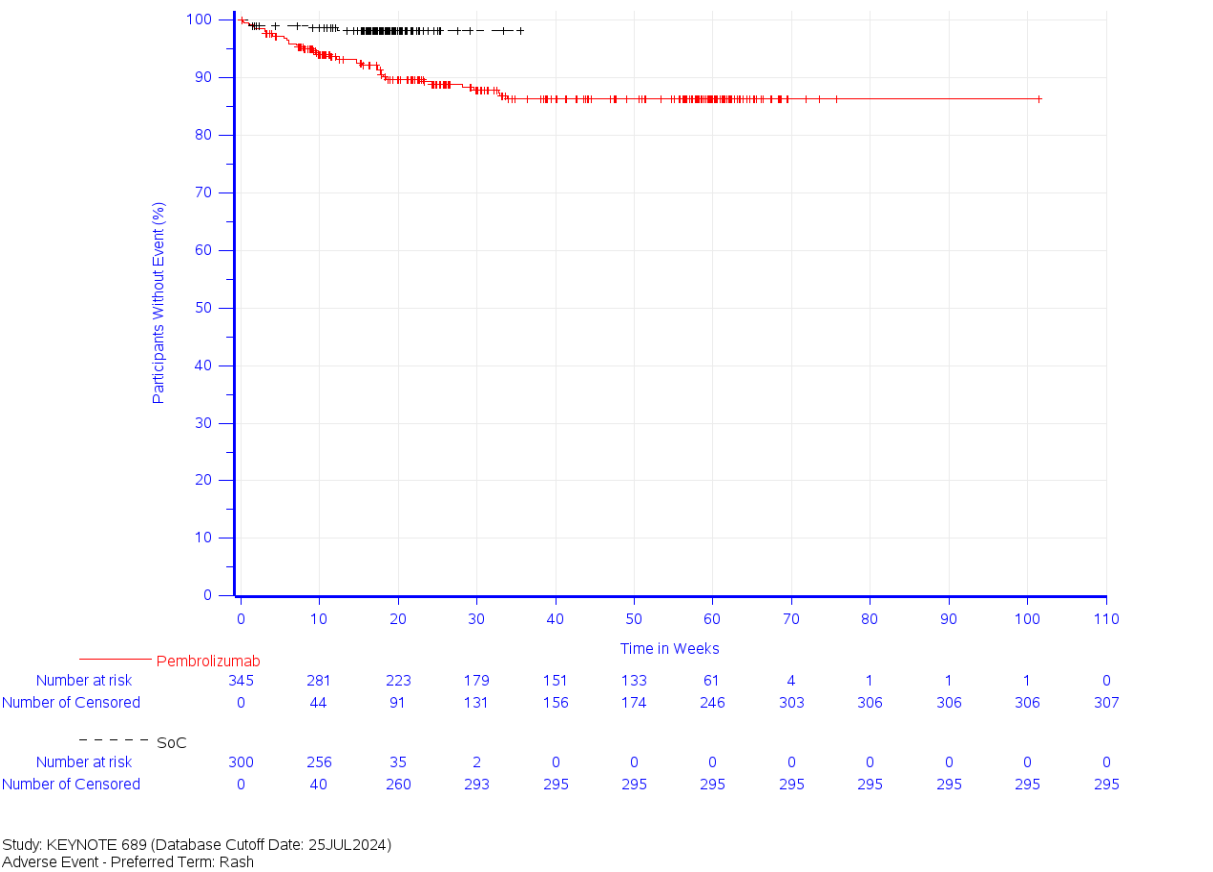


Abbildung 76: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Ausschlag für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 689

PT: Preferred Terms; SoC: Standard of Care; SOC: Systemorganklasse

Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse (SOC und PT)

Tabelle 4-59: Ergebnisse für den Endpunkt Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 689 ^a	Pembrolizumab (N ^b = 345)		SoC (N ^b =300)		Pembrolizumab vs. SoC		
Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) ^c	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Wochen [95 %-KI]	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio ^e [95 %-KI]	p-Wert ^{e,f}	Adjustierter p-Wert ^g
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	6 (1,7)	Nicht erreicht [-; -]	10 (3,3)	Nicht erreicht [-; -]	0,42 [0,14; 1,23]	0,112	0,506
Herzerkrankungen	11 (3,2)	Nicht erreicht [-; -]	5 (1,7)	Nicht erreicht [-; -]	1,50 [0,51; 4,47]	0,463	0,596
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	41 (11,9)	Nicht erreicht [-; -]	19 (6,3)	Nicht erreicht [-; -]	1,47 [0,84; 2,59]	0,177	0,532
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	22 (6,4)	Nicht erreicht [79,1; -]	11 (3,7)	Nicht erreicht [-; -]	1,36 [0,64; 2,87]	0,423	0,596
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	70 (20,3)	Nicht erreicht [-; -]	49 (16,3)	Nicht erreicht [-; -]	0,99 [0,68; 1,45]	0,977	0,977
Pneumonie	12 (3,5)	Nicht erreicht [-; -]	17 (5,7)	Nicht erreicht [-; -]	0,46 [0,20; 1,02]	0,055	n.s.
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	30 (8,7)	Nicht erreicht [-; -]	16 (5,3)	Nicht erreicht [-; -]	1,36 [0,73; 2,53]	0,337	0,596
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	18 (5,2)	92,1 [-; -]	10 (3,3)	Nicht erreicht [-; -]	1,24 [0,55; 2,76]	0,606	0,682
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	10 (2,9)	Nicht erreicht [-; -]	11 (3,7)	Nicht erreicht [-; -]	0,62 [0,25; 1,54]	0,304	0,596
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	33 (9,6)	Nicht erreicht [-; -]	15 (5,0)	Nicht erreicht [-; -]	1,72 [0,93; 3,20]	0,085	0,506

a: Database cutoff date: 25. Juli 2024
b: Anzahl der Patient:innen: All-Participants-as-Treated Population mit CPS ≥ 1
c: Eine Systemorganklasse oder ein spezifisches unerwünschtes Ereignis werden dargestellt, wenn Ereignisse bei mindestens 5 % der Patient:innen in einem Studienarm ODER Ereignisse bei mindestens 10 Patient:innen und bei mindestens 1 % der Patient:innen in einem Studienarm auftreten
d: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten
e: Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Efron's Methode des Tie-Handling und Behandlung als Kovariate
f: Zweiseitiger p-Wert mittels Wald-Test
g: Adjustierter p-Wert für Unerwünschte Ereignisse auf SOC-Ebene anhand der FDR Methodik, bzw. auf Ebene der PT anhand der Double FDR (dFDR) Methodik. Nicht Signifikant (n.s.) wird für PT berichtet, wenn die übergeordnete SOC das Kriterium für den p-Wert im ersten Schritt der dFDR Methode nicht erfüllt. Der adjustierte p-Wert kann Hinweise auf falsch-positive (signifikante) Ergebnisse des nominalen p-Wertes geben und kann somit den Einfluss des multiplen Testens kontrollieren
CPS: Combined Positive Score; FDR: False Discovery Rate; KI: Konfidenzintervall; n.s.: nicht signifikant (adjustierter p-Wert ≥ 0,05); PT: Preferred Terms; SoC: Standard of Care; SOC: Systemorganklasse

In der Studie KEYNOTE 689 zeigt sich für den Endpunkt Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) in keiner der untersuchten SOC bzw. PT ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Tabelle 4-59).

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

Tabelle 4-60: Ergebnisse für den Endpunkt Schwere Unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 689 ^a	Pembrolizumab (N ^b = 345)		SoC (N ^b =300)		Pembrolizumab vs. SoC		
Schwere Unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) ^c	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Wochen [95 %-KI]	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio ^e [95 %-KI]	p-Wert ^{e,f}	Adjustierter p-Wert ^g
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	40 (11,6)	Nicht erreicht [-; -]	41 (13,7)	Nicht erreicht [-; -]	0,56 [0,35; 0,89]	0,015	0,106
Anämie	37 (10,7)	Nicht erreicht [-; -]	34 (11,3)	Nicht erreicht [-; -]	0,59 [0,36; 0,98]	0,043	n.s.
Herzerkrankungen	11 (3,2)	Nicht erreicht [-; -]	10 (3,3)	Nicht erreicht [-; -]	0,76 [0,31; 1,87]	0,556	0,583
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	121 (35,1)	Nicht erreicht [-; -]	89 (29,7)	36,3 [23,0; -]	0,81 [0,61; 1,08]	0,161	0,250
Dysphagie	44 (12,8)	Nicht erreicht [-; -]	33 (11,0)	36,3 [-; -]	0,93 [0,58; 1,49]	0,766	0,766
Stomatitis	44 (12,8)	Nicht erreicht [-; -]	42 (14,0)	Nicht erreicht [-; -]	0,52 [0,33; 0,83]	0,005	0,013
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	26 (7,5)	106,4 [-; -]	20 (6,7)	Nicht erreicht [-; -]	0,73 [0,38; 1,38]	0,330	0,420
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	91 (26,4)	Nicht erreicht [-; -]	62 (20,7)	27,3 [22,4; -]	0,75 [0,53; 1,06]	0,108	0,234
Pneumonie	12 (3,5)	Nicht erreicht [-; -]	21 (7,0)	Nicht erreicht [23,7; -]	0,24 [0,10; 0,56]	0,001	0,004
Aspirationspneumonie	10 (2,9)	Nicht erreicht [-; -]	3 (1,0)	Nicht erreicht [-; -]	2,42 [0,65; 8,97]	0,185	0,247
Postoperative Wundinfektion	7 (2,0)	Nicht erreicht [-; -]	14 (4,7)	Nicht erreicht [-; -]	0,42 [0,17; 1,03]	0,059	0,101
Wundinfektion	15 (4,3)	Nicht erreicht [-; -]	8 (2,7)	Nicht erreicht [-; -]	1,36 [0,57; 3,27]	0,490	0,534
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	51 (14,8)	87,3 [71,7; -]	49 (16,3)	Nicht erreicht [26,7; -]	0,64 [0,42; 0,97]	0,037	0,172
Hautschädigung durch Strahlen	15 (4,3)	Nicht erreicht [-; -]	17 (5,7)	Nicht erreicht [-; -]	0,44 [0,21; 0,94]	0,034	n.s.
Untersuchungen	113 (32,8)	88,1 [61,3; -]	93 (31,0)	27,6 [23,9; -]	0,57 [0,42; 0,77]	< 0,001	0,004
Alaninaminotransferase erhöht	11 (3,2)	Nicht erreicht [-; -]	4 (1,3)	Nicht erreicht [-; -]	1,72 [0,52; 5,67]	0,374	0,449
Gamma-Glutamyltransferase erhöht	11 (3,2)	Nicht erreicht [-; -]	1 (0,3)	Nicht erreicht [-; -]	4,69 ^h [0,76; 29,00]	0,096 ^h	0,145
Lymphozytenzahl erniedrigt	32 (9,3)	Nicht erreicht [-; -]	35 (11,7)	37,4 [-; -]	0,52 [0,31; 0,87]	0,013	0,025
Neutrophilenzahl erniedrigt	18 (5,2)	Nicht erreicht [-; -]	36 (12,0)	Nicht erreicht [-; -]	0,30 [0,16; 0,54]	< 0,001	0,001
Gewicht erniedrigt	49 (14,2)	88,1 [-; -]	28 (9,3)	30,4 [27,6; -]	0,36 [0,19; 0,66]	< 0,001	0,004
Leukozytenzahl erniedrigt	17 (4,9)	Nicht erreicht [-; -]	28 (9,3)	Nicht erreicht [-; -]	0,38 [0,20; 0,71]	0,003	0,008
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	79 (22,9)	92,1 [-; -]	60 (20,0)	Nicht erreicht [24,1; -]	0,75 [0,52; 1,07]	0,110	0,234

Studie: KEYNOTE 689 ^a	Pembrolizumab (N ^b = 345)		SoC (N ^b =300)		Pembrolizumab vs. SoC		
Schwere Unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) ^c	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Wochen [95 %-KI]	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio ^e [95 %-KI]	p-Wert ^{e,f}	Adjustierter p-Wert ^g
Hypokaliämie	17 (4,9)	Nicht erreicht [-; -]	17 (5,7)	Nicht erreicht [-; -]	0,61 [0,29; 1,25]	0,176	n.s.
Hyponatriämie	27 (7,8)	Nicht erreicht [-; -]	16 (5,3)	Nicht erreicht [-; -]	1,12 [0,59; 2,12]	0,736	n.s.
Hypophosphatämie	6 (1,7)	Nicht erreicht [-; -]	11 (3,7)	Nicht erreicht [-; -]	0,30 [0,10; 0,96]	0,042	n.s.
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	19 (5,5)	Nicht erreicht [-; -]	5 (1,7)	Nicht erreicht [-; -]	2,28 [0,81; 6,37]	0,117	0,234
Erkrankungen des Nervensystems	11 (3,2)	Nicht erreicht [-; -]	14 (4,7)	Nicht erreicht [-; -]	0,54 [0,24; 1,24]	0,148	0,250
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	16 (4,6)	Nicht erreicht [-; -]	15 (5,0)	Nicht erreicht [-; -]	0,48 [0,21; 1,06]	0,070	0,234
Akute Nierenverletzung	7 (2,0)	Nicht erreicht [-; -]	10 (3,3)	Nicht erreicht [-; -]	0,34 [0,11; 1,01]	0,052	n.s.
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	45 (13,0)	Nicht erreicht [-; -]	23 (7,7)	Nicht erreicht [-; -]	1,16 [0,68; 1,97]	0,583	0,583
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	12 (3,5)	Nicht erreicht [-; -]	10 (3,3)	Nicht erreicht [-; -]	0,68 [0,28; 1,70]	0,413	0,482
Gefäßerkrankungen	16 (4,6)	Nicht erreicht [-; -]	16 (5,3)	Nicht erreicht [-; -]	0,63 [0,30; 1,31]	0,215	0,301

a: Database cutoff date: 25. Juli 2024

b: Anzahl der Patient:innen: All-Participants-as-Treated Population mit CPS $\geq$ 1

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

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

e: Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Efron's Methode des Tie-Handling und Behandlung als Kovariate

f: Zweiseitiger p-Wert mittels Wald-Test

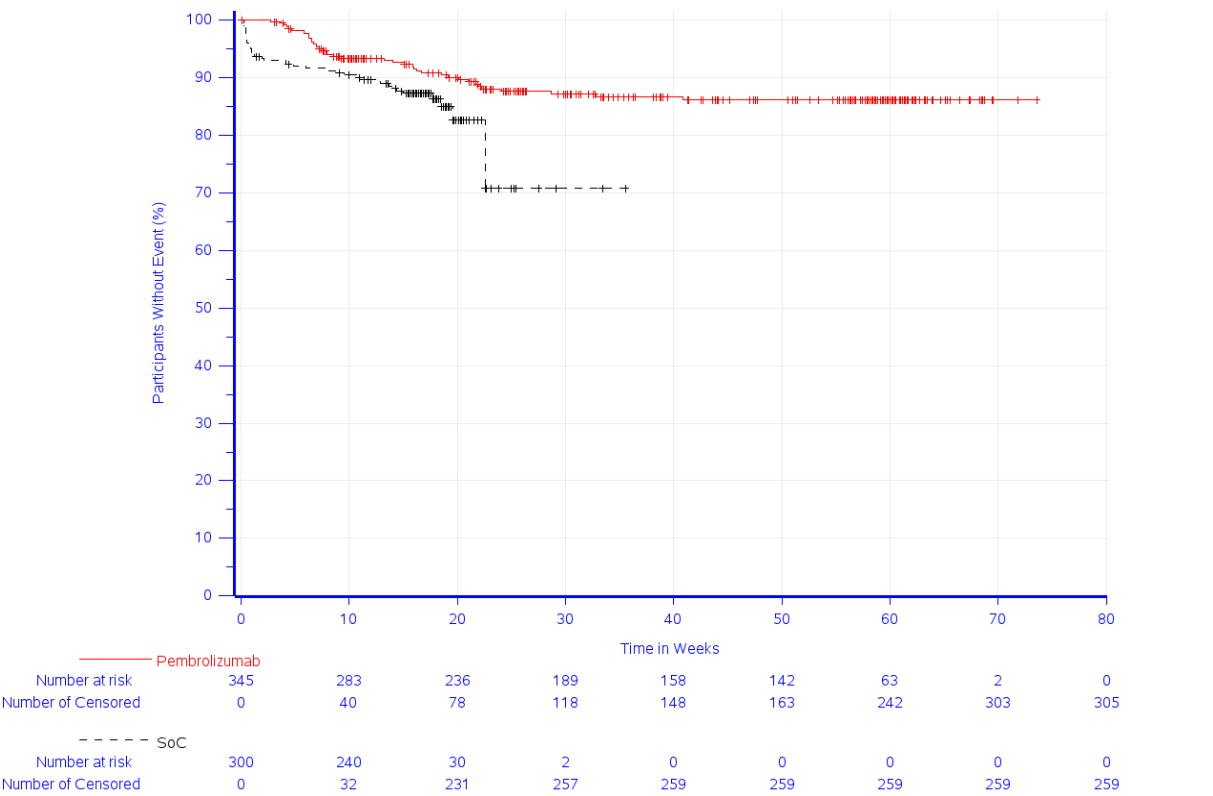
g: Adjustierter p-Wert für Unerwünschte Ereignisse auf SOC-Ebene anhand der FDR Methodik, bzw. auf Ebene der PT anhand der Double FDR (dFDR) Methodik. Nicht Signifikant (n.s.) wird für PT berichtet, wenn die übergeordnete SOC das Kriterium für den p-Wert im ersten Schritt der dFDR Methode nicht erfüllt.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

h: Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Behandlung als Kovariate und der Breslow's Methode für das Tie-Handling; Berechnung mit der penalisierten Likelihood nach Firth

CPS: Combined Positive Score; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; FDR: False Discovery Rate; KI: Konfidenzintervall; n.s.: nicht signifikant (adjustierter p-Wert $\geq$ 0,05); PT: Preferred Terms; SoC: Standard of Care; SOC: Systemorganklasse

In der Studie KEYNOTE 689 zeigt sich für den Endpunkt Schwere Unerwünschte Ereignisse gesamt (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) in der SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (Abbildung 77) zwischen den Studienarmen ein signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab (HR [95 %-KI]: 0,56 [0,35; 0,89]; $p = 0,015$; $p_{\text{adj}} = 0,106$). Innerhalb der SOC zeigt sich ein signifikanter Unterschied hinsichtlich folgendem PT (Tabelle 4-60):

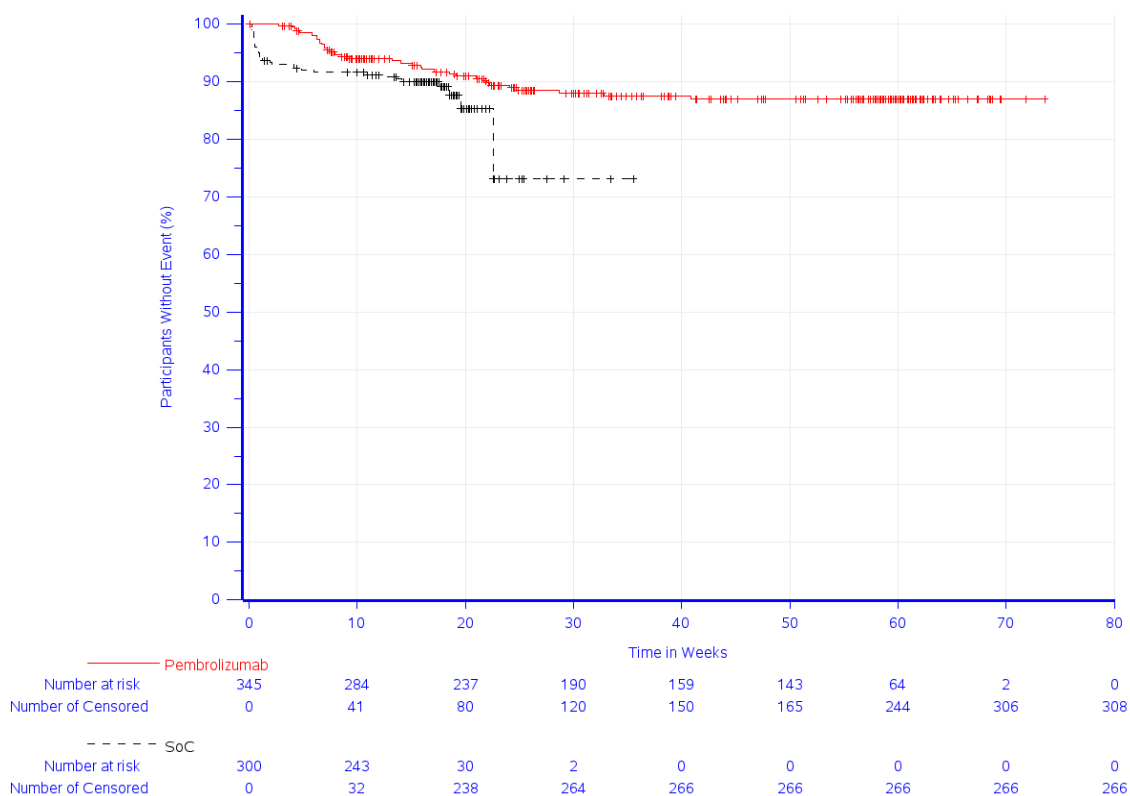
- Anämie (HR [95 %-KI]: 0,59 [0,36; 0,98]; $p = 0,043$; $p_{\text{adj}} = \text{n.s.}$) (Abbildung 78)



Study: KEYNOTE 689 (Database Cutoff Date: 25JUL2024)
Severe Adverse Event (CTCAE-Grade 3-5) - System Organ Class: Blood and lymphatic system disorders

Abbildung 77: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems für den Endpunkt Schwere Unerwünschte Ereignisse gesamt (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 689

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; PT: Preferred Terms; SoC: Standard of Care; SOC: Systemorganklasse



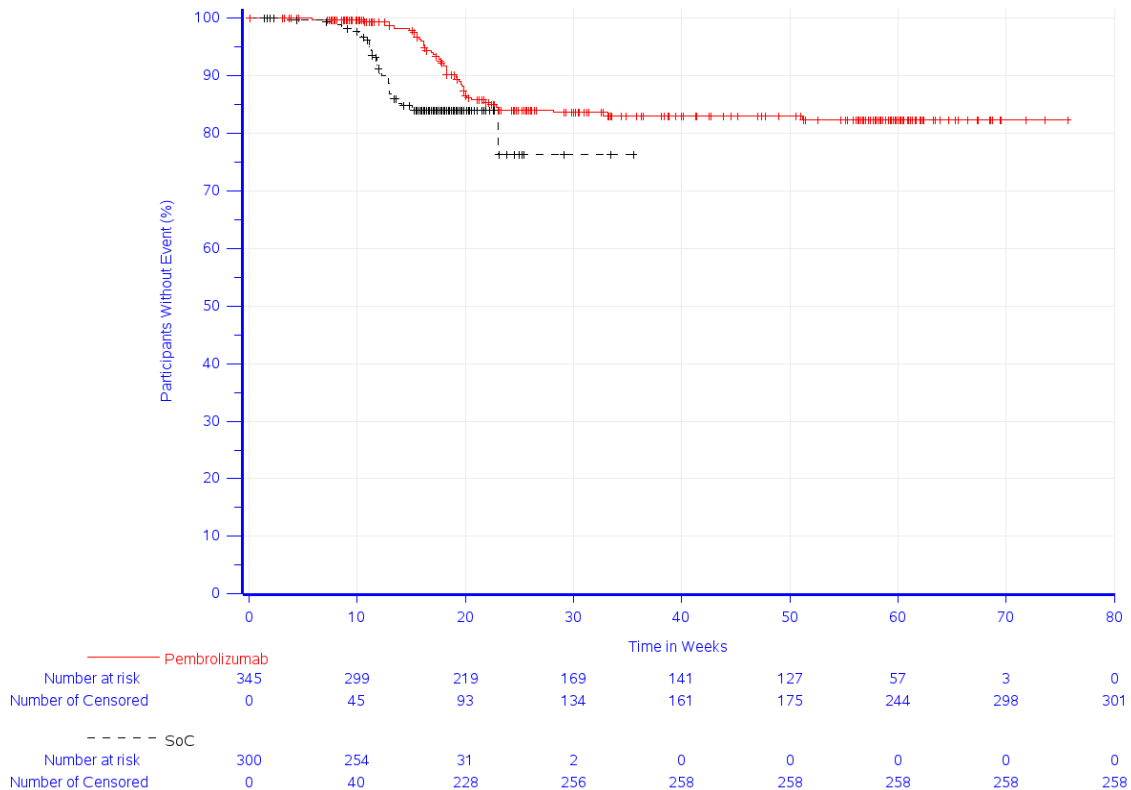
Study: KEYNOTE 689 (Database Cutoff Date: 25JUL2024)
 Severe Adverse Event (CTCAE-Grade 3-5) - Preferred Term: Anaemia

Abbildung 78: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Anämie für den Endpunkt Schwere Unerwünschte Ereignisse gesamt (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 689

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; PT: Preferred Terms; SoC: Standard of Care; SOC: Systemorganklasse

In der Studie KEYNOTE 689 zeigt sich für den Endpunkt Schwere Unerwünschte Ereignisse gesamt (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) in der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts zwischen den Studienarmen kein signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,81 [0,61; 1,08]; $p = 0,161$; $p_{\text{adj}} = 0,250$). Innerhalb der SOC zeigt sich ein signifikanter Unterschied hinsichtlich folgendem PT (Tabelle 4-60):

- Stomatitis (HR [95 %-KI]: 0,52 [0,33; 0,83]; $p = 0,005$; $p_{\text{adj}} = 0,013$) (Abbildung 79)



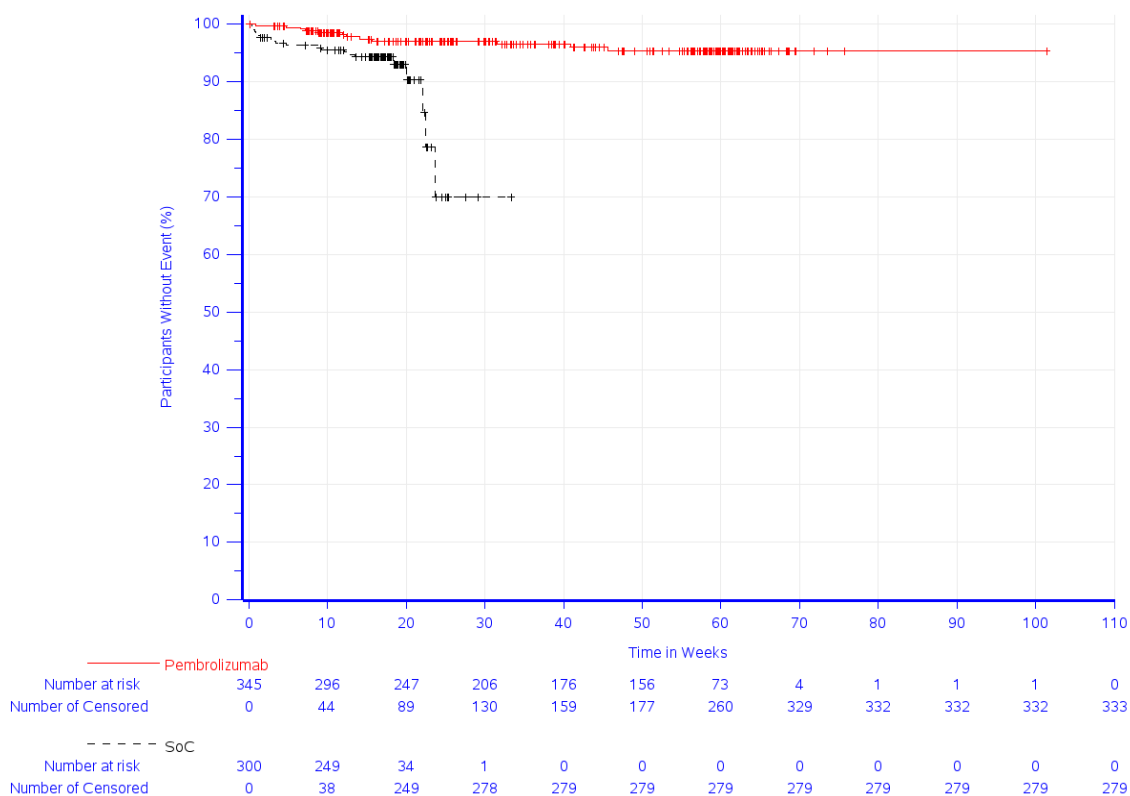
Study: KEYNOTE 689 (Database Cutoff Date: 25JUL2024)
 Severe Adverse Event (CTCAE-Grade 3-5) - Preferred Term: Stomatitis

Abbildung 79: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Stomatitis für den Endpunkt Schwere Unerwünschte Ereignisse gesamt (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 689

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; PT: Preferred Terms; SoC: Standard of Care; SOC: Systemorganklasse

In der Studie KEYNOTE 689 zeigt sich für den Endpunkt Schwere Unerwünschte Ereignisse gesamt (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) in der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen zwischen den Studienarmen kein signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,75 [0,53; 1,06]; $p = 0,108$; $p_{\text{adj}} = 0,234$). Innerhalb der SOC zeigt sich ein signifikanter Unterschied hinsichtlich folgendem PT (Tabelle 4-60):

- Pneumonie (HR [95 %-KI]: 0,24 [0,10; 0,56]; $p = 0,001$; $p_{\text{adj}} = 0,004$) (Abbildung 80)



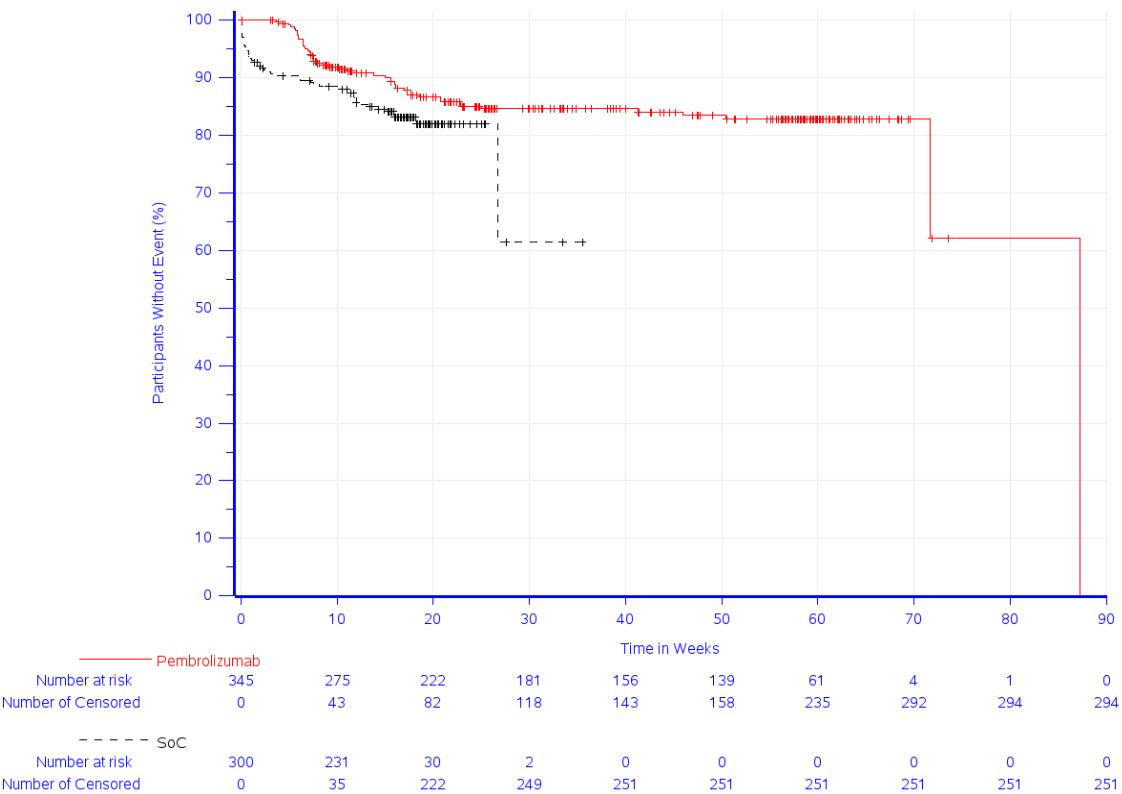
Study: KEYNOTE 689 (Database Cutoff Date: 25JUL2024)
 Severe Adverse Event (CTCAE-Grade 3-5) - Preferred Term: Pneumonia

Abbildung 80: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Pneumonie für den Endpunkt Schwere Unerwünschte Ereignisse gesamt (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 689

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; PT: Preferred Terms; SoC: Standard of Care; SOC: Systemorganklasse

In der Studie KEYNOTE 689 zeigt sich für den Endpunkt Schwere Unerwünschte Ereignisse gesamt (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) in der SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (Abbildung 81) zwischen den Studienarmen ein signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab (HR [95 %-KI]: 0,64 [0,42; 0,97]; $p = 0,037$; $p_{\text{adj}} = 0,172$). Innerhalb der SOC zeigt sich ein signifikanter Unterschied hinsichtlich folgendem PT (Tabelle 4-60):

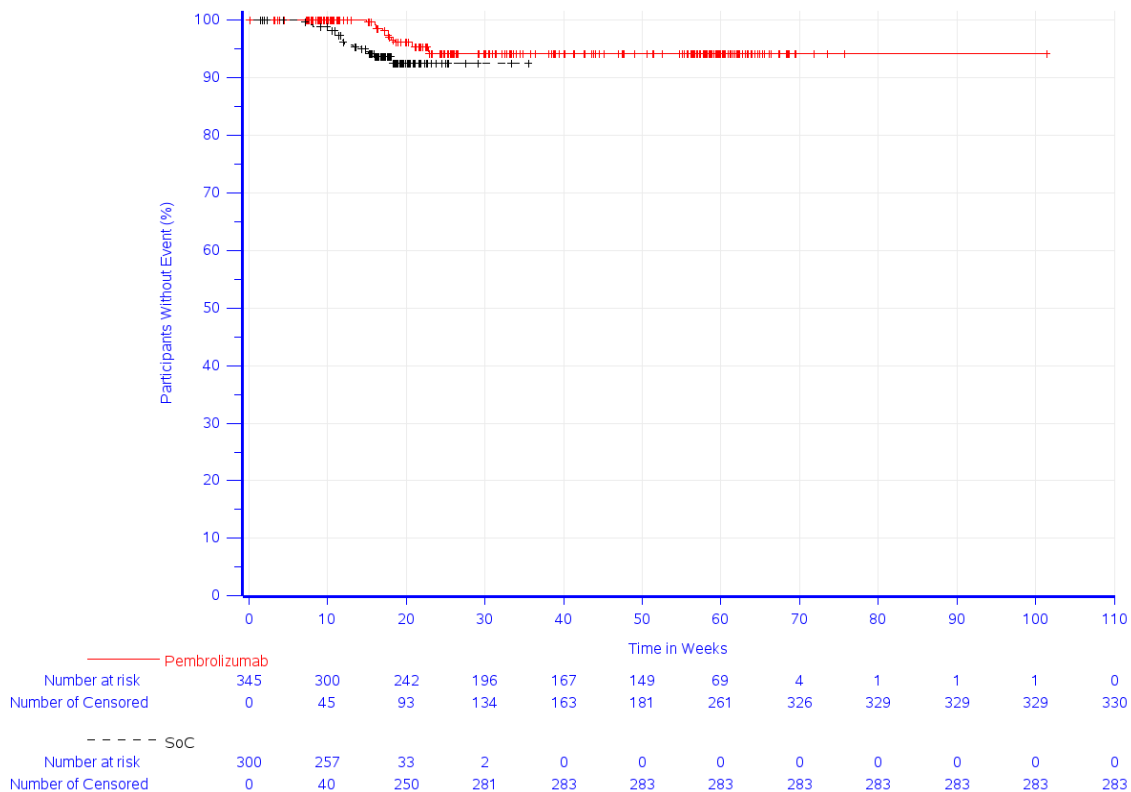
- Hautschädigung durch Strahlen (HR [95 %-KI]: 0,44 [0,21; 0,94]; $p = 0,034$; $p_{\text{adj}} = \text{n.s.}$) (Abbildung 82)



Study: KEYNOTE 689 (Database Cutoff Date: 25JUL2024)
Severe Adverse Event (CTCAE-Grade 3-5) - System Organ Class: Injury, poisoning and procedural complications

Abbildung 81: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen für den Endpunkt Schwere Unerwünschte Ereignisse gesamt (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 689

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; PT: Preferred Terms; SoC: Standard of Care; SOC: Systemorganklasse



Study: KEYNOTE 689 (Database Cutoff Date: 25JUL2024)
Severe Adverse Event (CTCAE-Grade 3-5) - Preferred Term: Radiation skin injury

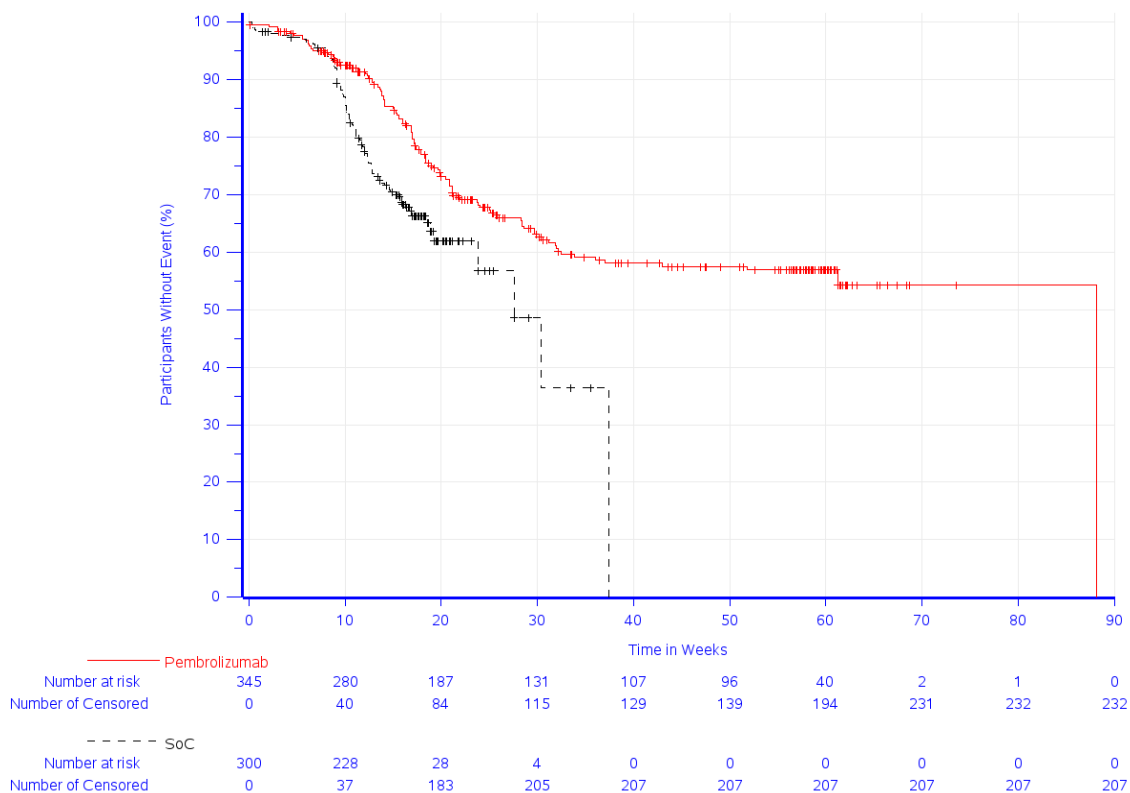
Abbildung 82: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Hautschädigung durch Strahlen für den Endpunkt Schwere Unerwünschte Ereignisse gesamt (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 689

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; PT: Preferred Terms; SoC: Standard of Care; SOC: Systemorganklasse

In der Studie KEYNOTE 689 zeigt sich für den Endpunkt Schwere Unerwünschte Ereignisse gesamt (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) in der SOC Untersuchungen (Abbildung 83) zwischen den Studienarmen ein signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab (HR [95 %-KI]: 0,57 [0,42; 0,77]; $p < 0,001$; $p_{\text{adj}} = 0,004$). Innerhalb der SOC zeigt sich ein signifikanter Unterschied hinsichtlich folgender PT (Tabelle 4-60):

- Lymphozytenzahl erniedrigt (HR [95 %-KI]: 0,52 [0,31; 0,87]; $p = 0,013$; $p_{\text{adj}} = 0,025$) (Abbildung 84)
- Neutrophilenzahl erniedrigt (HR [95 %-KI]: 0,30 [0,16; 0,54]; $p < 0,001$; $p_{\text{adj}} = 0,001$) (Abbildung 85)
- Gewicht erniedrigt (HR [95 %-KI]: 0,36 [0,19; 0,66]; $p < 0,001$; $p_{\text{adj}} = 0,004$) (Abbildung 86)

- Leukozytenzahl erniedrigt (HR [95 %-KI]: 0,38 [0,20; 0,71]; $p = 0,003$; $p_{\text{adj}} = 0,008$) (Abbildung 87)



Study: KEYNOTE 689 (Database Cutoff Date: 25JUL2024)
Severe Adverse Event (CTCAE-Grade 3-5) - System Organ Class: Investigations

Abbildung 83: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Untersuchungen für den Endpunkt Schwere Unerwünschte Ereignisse gesamt (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 689

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; PT: Preferred Terms; SoC: Standard of Care; SOC: Systemorganklasse

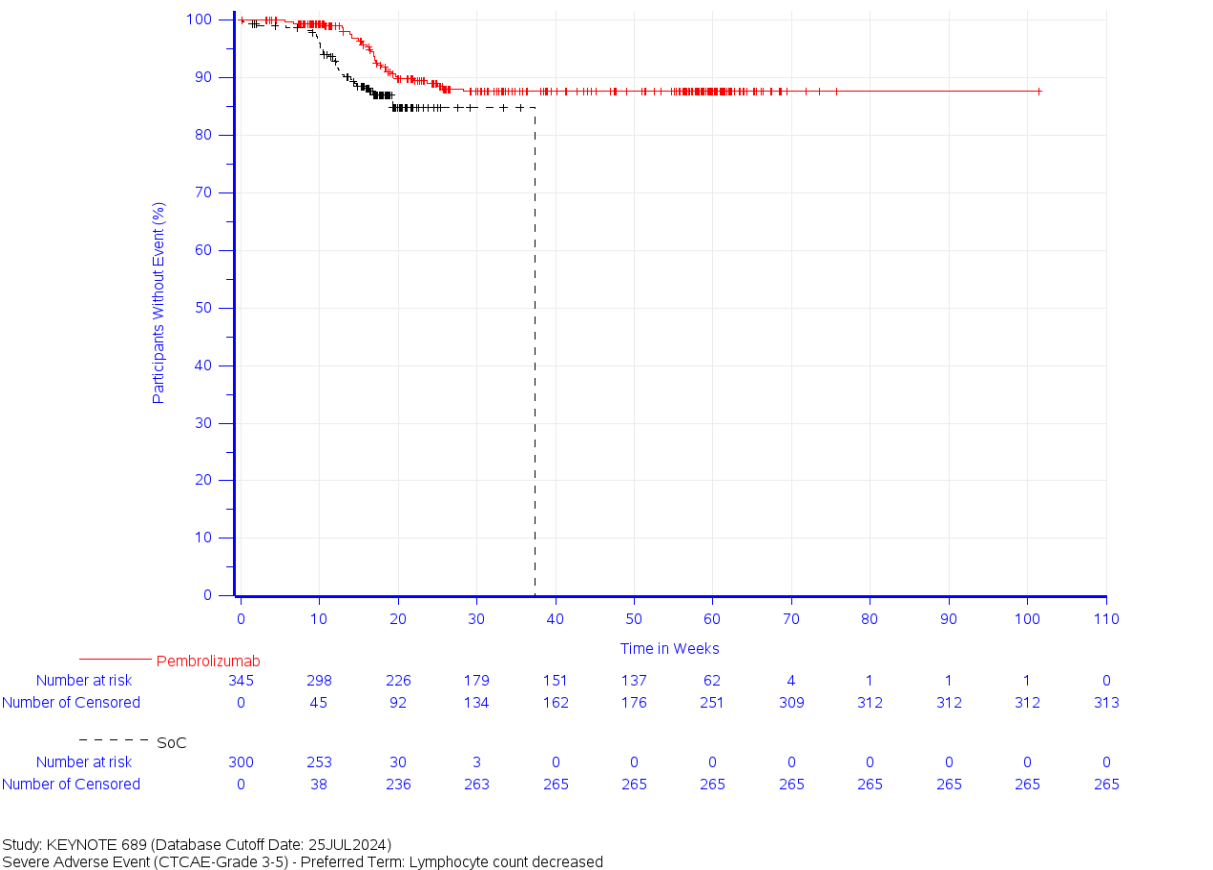


Abbildung 84: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Lymphozytenzahl erniedrigt für den Endpunkt Schwere Unerwünschte Ereignisse gesamt (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 689

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; PT: Preferred Terms; SoC: Standard of Care; SOC: Systemorganklasse

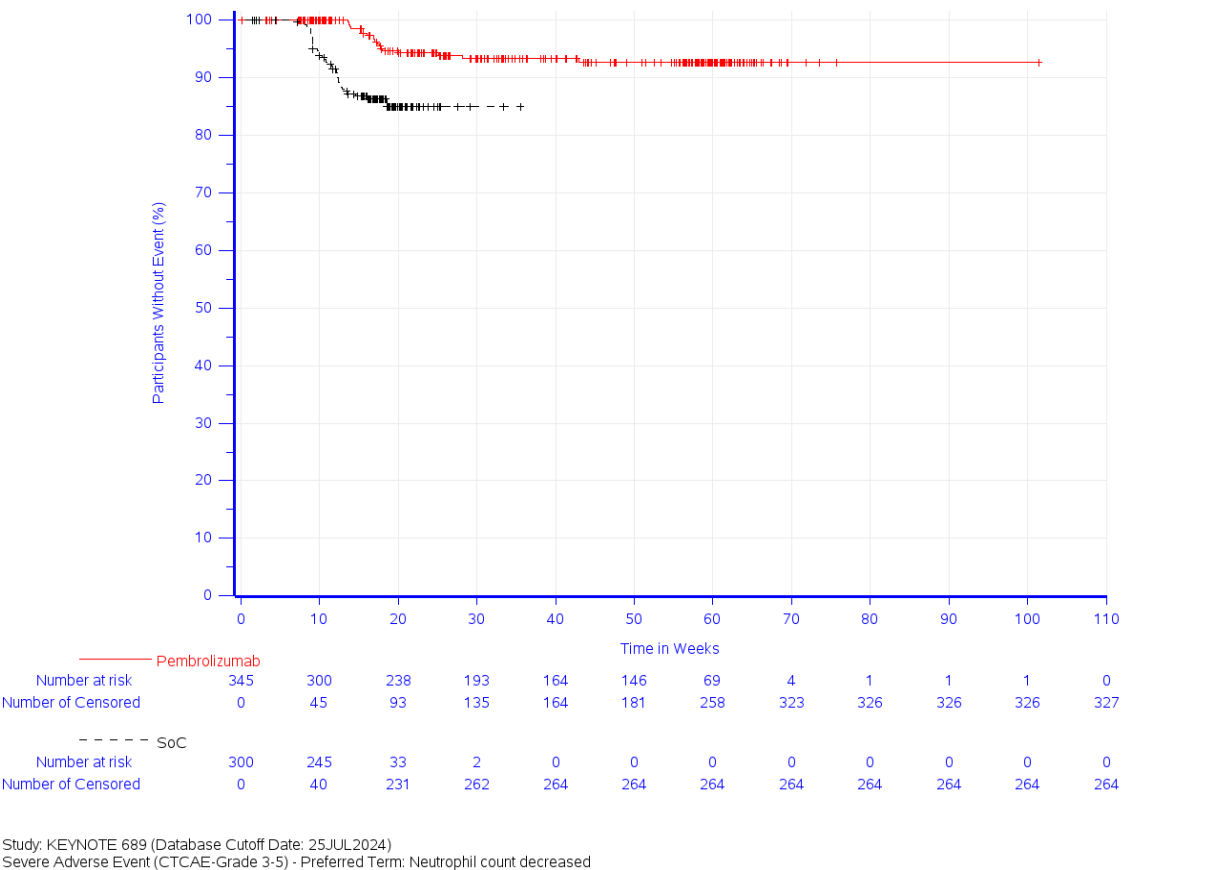
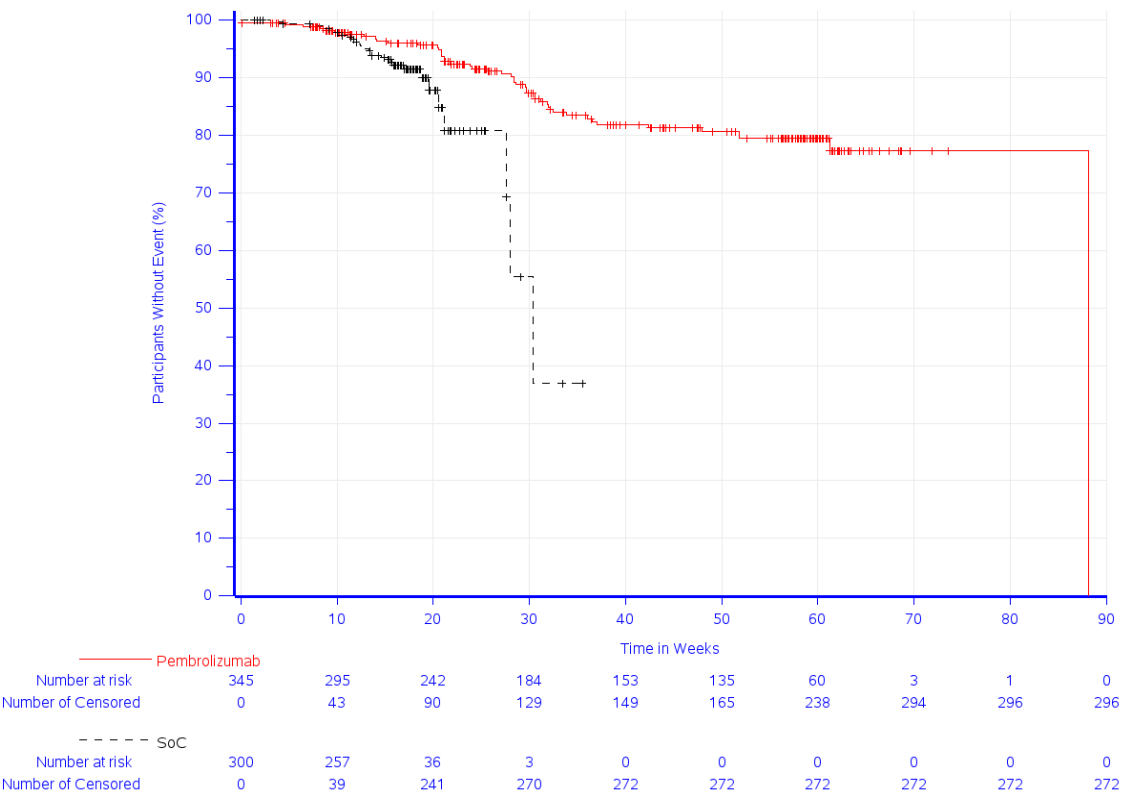


Abbildung 85: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Neutrophilenzahl erniedrigt für den Endpunkt Schwere Unerwünschte Ereignisse gesamt (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 689

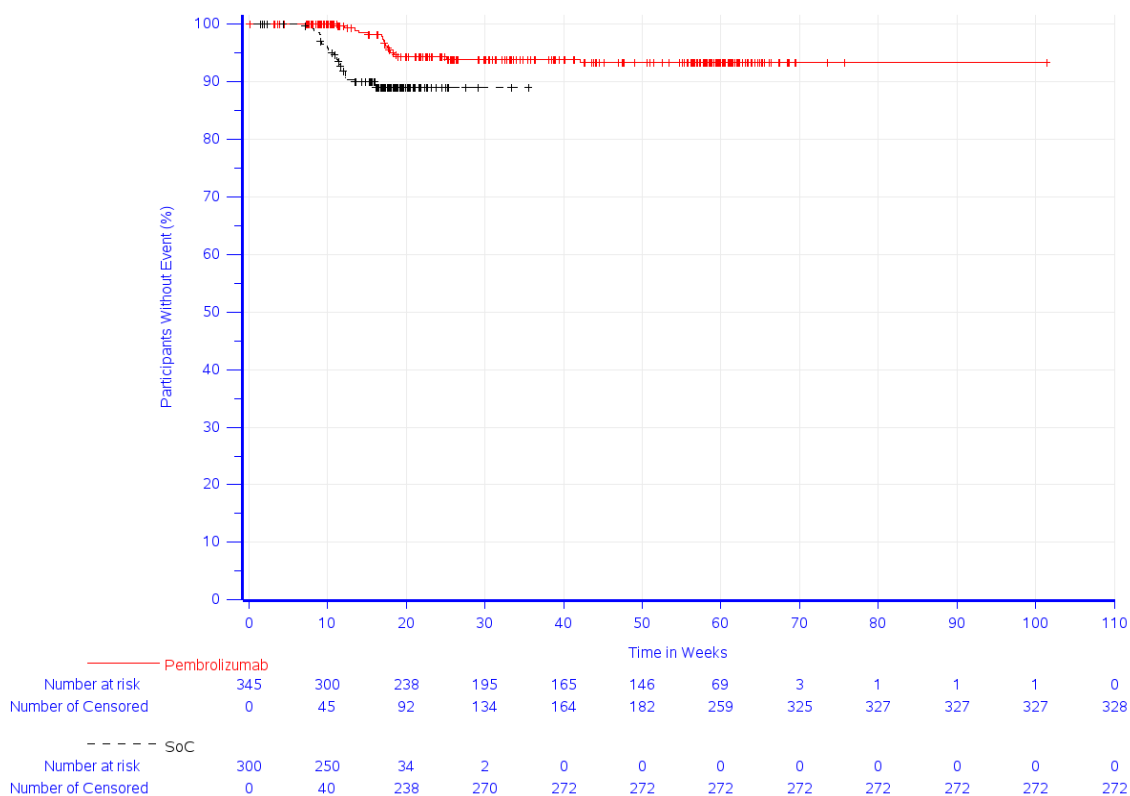
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; PT: Preferred Terms; SoC: Standard of Care; SOC: Systemorganklasse



Study: KEYNOTE 689 (Database Cutoff Date: 25JUL2024)
Severe Adverse Event (CTCAE-Grade 3-5) - Preferred Term: Weight decreased

Abbildung 86: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Gewicht erniedrigt für den Endpunkt Schwere Unerwünschte Ereignisse gesamt (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 689

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; PT: Preferred Terms; SoC: Standard of Care; SOC: Systemorganklasse



Study: KEYNOTE 689 (Database Cutoff Date: 25JUL2024)
 Severe Adverse Event (CTCAE-Grade 3-5) - Preferred Term: White blood cell count decreased

Abbildung 87: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Leukozytenzahl erniedrigt für den Endpunkt Schwere Unerwünschte Ereignisse gesamt (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 689

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; PT: Preferred Terms; SoC: Standard of Care; SOC: Systemorganklasse

In der Studie KEYNOTE 689 zeigt sich für den Endpunkt Schwere Unerwünschte Ereignisse gesamt (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) in der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen zwischen den Studienarmen kein signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,75 [0,52; 1,07]; $p = 0,110$; $p_{\text{adj}} = 0,234$). Innerhalb der SOC zeigt sich ein signifikanter Unterschied hinsichtlich folgendem PT (Tabelle 4-60):

- Hypophosphatämie (HR [95 %-KI]: 0,30 [0,10; 0,96]; $p = 0,042$; $p_{\text{adj}} = \text{n.s.}$) (Abbildung 88)

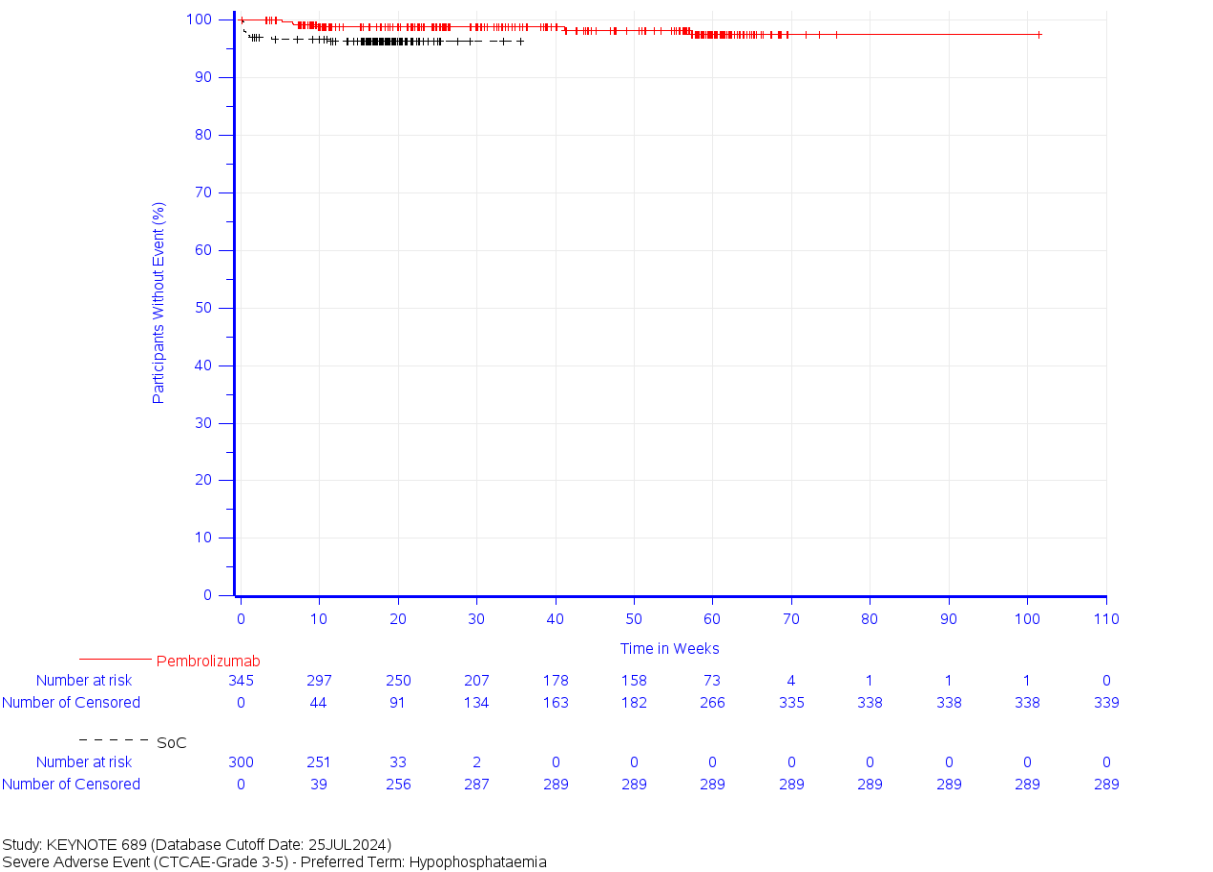


Abbildung 88: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Hypophosphatämie für den Endpunkt Schwere Unerwünschte Ereignisse gesamt (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 689

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; PT: Preferred Terms; SoC: Standard of Care; SOC: Systemorganklasse

Therapieabbruch wegen Unerwünschter Ereignisse (SOC und PT)

Tabelle 4-61: Ergebnisse für den Endpunkt Therapieabbruch wegen Unerwünschter Ereignisse (SOC und PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 689 ^a Therapieabbruch wegen Unerwünschter Ereignisse (SOC und PT) ^b	Patient:innen mit Ereignis n (%)	
	Pembrolizumab (N ^c = 345)	SoC (N ^c = 300)
Patient:innen mit mindestens einem unerwünschten Ereignis	85 (24,6)	45 (15,0)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	2 (0,6)	1 (0,3)
Anämie	1 (0,3)	1 (0,3)
Neutropenie	1 (0,3)	0 (0,0)
Herzerkrankungen	1 (0,3)	1 (0,3)
Myokardinfarkt	1 (0,3)	1 (0,3)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	3 (0,9)	3 (1,0)
Taubheit	2 (0,6)	1 (0,3)
Hypakusis	1 (0,3)	1 (0,3)
Tinnitus	1 (0,3)	1 (0,3)
Endokrine Erkrankungen	1 (0,3)	0 (0,0)
Primäre Nebenniereninsuffizienz	1 (0,3)	0 (0,0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	21 (6,1)	7 (2,3)
Kolitis	6 (1,7)	0 (0,0)
Diarrhoe	2 (0,6)	0 (0,0)
Dysphagie	2 (0,6)	0 (0,0)
Enteritis	1 (0,3)	0 (0,0)
Magen-Darm-Blutung	1 (0,3)	0 (0,0)
Übelkeit	1 (0,3)	1 (0,3)
Oro-kutane Fistel	1 (0,3)	0 (0,0)
Pankreatitis	2 (0,6)	0 (0,0)
Pankreatitis akut	1 (0,3)	0 (0,0)
Stomatitis	4 (1,2)	4 (1,3)
Thrombose eines Mesenterialgefäßes	1 (0,3)	0 (0,0)
Erbrechen	1 (0,3)	2 (0,7)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	5 (1,4)	3 (1,0)
Asthenie	0 (0,0)	2 (0,7)
Todesfall	2 (0,6)	0 (0,0)
Erschöpfung	3 (0,9)	0 (0,0)
Generelle Verschlechterung des physischen Gesundheitszustandes	0 (0,0)	1 (0,3)
Leber- und Gallenerkrankungen	5 (1,4)	0 (0,0)
Akute Hepatitis	1 (0,3)	0 (0,0)
Immunvermittelte Hepatitis	4 (1,2)	0 (0,0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	13 (3,8)	3 (1,0)
Atypische Pneumonie	1 (0,3)	0 (0,0)
COVID-19-Lungenentzündung	2 (0,6)	1 (0,3)
Clostridieninfektion	1 (0,3)	0 (0,0)
Orale Candidose	0 (0,0)	1 (0,3)
Pneumonie	3 (0,9)	0 (0,0)
Aspirationspneumonie	1 (0,3)	0 (0,0)
Pulmonale Sepsis	1 (0,3)	0 (0,0)
Sepsis	1 (0,3)	0 (0,0)
Septischer Schock	1 (0,3)	0 (0,0)
Hautinfektion	1 (0,3)	0 (0,0)
Staphylokokkeninfektion	1 (0,3)	0 (0,0)
Infektion der oberen Atemwege	0 (0,0)	1 (0,3)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	4 (1,2)	0 (0,0)
Komplikation nach einem Eingriff	2 (0,6)	0 (0,0)
Hautschädigung durch Strahlen	1 (0,3)	0 (0,0)
Wunddehiszenz	1 (0,3)	0 (0,0)

Studie: KEYNOTE 689 ^a Therapieabbruch wegen Unerwünschter Ereignisse (SOC und PT) ^b	Patient:innen mit Ereignis n (%)	
	Pembrolizumab (N ^c = 345)	SoC (N ^c = 300)
Untersuchungen	15 (4,3)	17 (5,7)
Alaninaminotransferase erhöht	3 (0,9)	1 (0,3)
Kreatinin im Blut erhöht	2 (0,6)	4 (1,3)
Neutrophilenzahl erniedrigt	7 (2,0)	10 (3,3)
Thrombozytenzahl vermindert	1 (0,3)	0 (0,0)
Gewicht erniedrigt	1 (0,3)	1 (0,3)
Leukozytenzahl erniedrigt	3 (0,9)	1 (0,3)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	3 (0,9)	1 (0,3)
Ernährungsunverträglichkeit	0 (0,0)	1 (0,3)
Hyperkalzämie	1 (0,3)	0 (0,0)
Stoffwechselerkrankung	1 (0,3)	0 (0,0)
Diabetes mellitus Typ 2	1 (0,3)	0 (0,0)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	3 (0,9)	0 (0,0)
Arthralgie	3 (0,9)	0 (0,0)
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)	1 (0,3)	0 (0,0)
Adenokarzinom des Kolons	1 (0,3)	0 (0,0)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	7 (2,0)	9 (3,0)
Akute Nierenverletzung	4 (1,2)	7 (2,3)
Chronische Nierenerkrankung	0 (0,0)	1 (0,3)
Immunvermittelte Nephritis	1 (0,3)	0 (0,0)
Nierenversagen	1 (0,3)	0 (0,0)
Nierenschädigung	0 (0,0)	1 (0,3)
Tubulo-interstitielle Nephritis	1 (0,3)	0 (0,0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	10 (2,9)	2 (0,7)
Interstitielle Lungenerkrankung	2 (0,6)	0 (0,0)
Obstruktive Atemwegserkrankung	1 (0,3)	0 (0,0)
Rachenentzündung	0 (0,0)	1 (0,3)
Pneumonitis	6 (1,7)	0 (0,0)
Lungenembolie	0 (0,0)	1 (0,3)
Lungenblutung	1 (0,3)	0 (0,0)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	4 (1,2)	0 (0,0)
Dermatitis	1 (0,3)	0 (0,0)
Dermatitis exfoliativa	1 (0,3)	0 (0,0)
Psoriasis	1 (0,3)	0 (0,0)
Ausschlag	1 (0,3)	0 (0,0)
a: Database cutoff date: 25. Juli 2024		
b: Eine SOC oder ein spezifisches unerwünschtes Ereignis erscheint nur, wenn die Inzidenz in einem Studienarm > 0 % ist		
c: Anzahl der Patient:innen: All-Participants-as-Treated Population mit CPS ≥ 1		
COVID-19: Coronavirus Disease 2019; CPS: Combined Positive Score; PT: Preferred Terms; SoC: Standard of Care; SOC: Systemorganklasse		

In der Studie KEYNOTE 689 brachen im Interventionsarm 24,6 % und im Kontrollarm 15,0 % der Patient:innen die Therapie wegen Unerwünschter Ereignisse (SOC und PT) ab. Die häufigsten SOC mit Unerwünschten Ereignissen, die zum Therapieabbruch führten, waren im Interventionsarm Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (6,1 % vs. 2,3 %), Untersuchungen (4,3 % vs. 5,7 %), Infektionen und parasitäre Erkrankungen (3,8 % vs. 1,0 %) und Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (2,9 % vs. 0,7 %). Innerhalb der genannten SOC waren Colitis (1,7 % vs. 0,0 %) und Stomatitis (1,2 % vs. 1,3 %), Pneumonie (0,9 % vs. 0,0 %), Neutrophilenzahl erniedrigt (2,0 % vs. 3,3 %) sowie Pneumonitis (1,7 % vs. 0,0 %) die häufigsten PT, die zum Therapieabbruch führten (Tabelle 4-61).

Fazit zu den Nebenwirkungen

In der Gesamtschau der Nebenwirkungen zeigen sich Vorteile von Pembrolizumab gegenüber SoC. Sowohl bei den Gesamtraten jeglichen Schweregrades als auch bei den Gesamtraten der Schweren Unerwünschten Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) zeigen sich statistisch signifikante Vorteile im Interventionsarm.

Insgesamt stimmt das in der Studie KEYNOTE 689 beobachtete Sicherheitsprofil von Pembrolizumab mit dem (bereits in der Fachinformation ausgewiesenen) etablierten Sicherheitsprofil von Pembrolizumab überein. Es wurden keine neuen Sicherheitssignale beobachtet, die Nebenwirkungen sind in der Ärzteschaft bekannt und gut behandelbar. Dies ist besonders unter dem Umstand zu berücksichtigen, dass mit Pembrolizumab bereits in der neoadjuvanten Phase eine aktive Substanz verabreicht wird und zudem im Interventionsarm insgesamt eine längere Beobachtungszeit vorliegt.

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.¹⁹

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

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

¹⁹ unbesetzt

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

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

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

Tabelle 4-62: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

Endpunktkategorie Endpunkt	Geschlecht (Männlich vs. Weiblich)	Alter (<65 Jahre vs. ≥65 Jahre)	Region (Nordamerika vs. Europäische Union vs. Rest der Welt)	Tumorstadium (III vs. IVA)	Lokalisation des Primärtumors (Oropharynx/Mundhöhle vs. Larynx vs. Hypopharynx)	PD-L1 TPS-Status (TPS < 50% vs. TPS ≥ 50%)
KEYNOTE 689						
Mortalität						
Gesamtüberleben	○	○	○	○	○	○
Morbidität						
Ereignisfreies Überleben	●	●	●	●	●	●
Zeit bis zur ersten Folgetherapie (oder Tod)	○	○	○	○	○	○
Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand	○	○	○	○	○	○
Ergänzende Morbiditätsendpunkte ^a	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität						
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	○	○	○	○	○	○
Nebenwirkungen						
Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten ^b	○	○	○	○	○	○
Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT) ^c	○ ^d	○ ^d	○ ^d	○ ^d	○ ^d	○ ^d

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

Endpunktkategorie Endpunkt	Geschlecht (Männlich vs. Weiblich)	Alter (<65 Jahre vs. ≥65 Jahre)	Region (Nordamerika vs. Europäische Union vs. Rest der Welt)	Tumorstadium (III vs. IVA)	Lokalisation des Primärtumors (Oropharynx/Mundhöhle vs. Larynx vs. Hypopharynx)	PD-L1 TPS-Status (TPS < 50% vs. TPS ≥ 50%)
●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse. n.c.: not calculated (nicht berechnet) a: Ergänzende Morbiditätsendpunkte: Fernmetastasenfreies Überleben, Major Pathological Response, Pathologische Komplettremission b: Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten: Unerwünschte Ereignisse gesamt, Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse, Schwere Unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) und Therapieabbruch wegen Unerwünschter Ereignisse. Der Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt wird ergänzend dargestellt c: Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT): Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT), Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) und Schwere Unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT). Auf eine Darstellung von Subgruppen für den Endpunkt Therapieabbruch wegen Unerwünschter Ereignisse (SOC und PT) wird verzichtet d: Für SOC / PT werden Subgruppen dargestellt, falls folgende Kriterien erfüllt sind: - Jeweilige SOC / PT überschreitet Inzidenzgrenzen (siehe Abschnitt 4.2.5.5) - UND - Signifikanter Unterschied der jeweiligen SOC / PT bei Betrachtung der Zielpopulation CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; SOC: Systemorganklasse; PT: Preferred Terms; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1, TPS: Tumor Proportion Score						

Für die Studie KEYNOTE 689 wurden umfangreiche Subgruppenanalysen durchgeführt. Eine detaillierte Übersicht über das Vorgehen zur Auswahl der Endpunkte und der zugehörigen Subgruppenmerkmale ist Tabelle 4-8 zu entnehmen. Die Matrix der Subgruppenanalysen ist in Tabelle 4-62 dargestellt.

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

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

Für dieses Dossier wurden im Rahmen der Subgruppenanalysen insgesamt 476 Testungen durchgeführt. Im Folgenden werden in Abschnitt 4.3.1.3.2.1 zunächst die Ergebnisse der Interaktionstests für alle untersuchten Subgruppen dargestellt. Entsprechend dem strukturierten, mehrstufigen Vorgehen zur Bewertung einer möglichen Effektmodifikation (Abbildung 1) erfolgt anschließend in Abschnitt 4.3.1.3.2.2 eine ausführliche Ergebnisdarstellung für diejenigen Subgruppen, für die ein signifikanter Interaktionstest ($p < 0,05$) vorliegt. Die Ergebnisse der Subgruppen mit nicht signifikantem Interaktionstests ($p \geq 0,05$) werden der Vollständigkeit halber dem Nutzendossier in Anhang 4-G beigelegt.

4.3.1.3.2.1 Überblick über Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-63 bis Tabelle 4-70 die Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt in tabellarischer Form dar, und zwar für jede einzelne Studie separat. Kennzeichnen Sie dabei statistisch signifikante ($p < 0,05$) Interaktionsterme.

Die folgenden Tabellen (Tabelle 4-63 bis Tabelle 4-70) zeigen in einer Übersicht die Ergebnisse sämtlicher Interaktionstests, die für Subgruppenanalysen der Endpunkte aus der Studie KEYNOTE 689 durchgeführt wurden.

Insgesamt wurden 29 positive Interaktionstests beobachtet:

- Subgruppe Geschlecht (männlich vs. weiblich):
 - Zeit bis zur ersten Folgetherapie ($p = 0,004$)
 - Schwere Unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) ($p = 0,011$)
 - PT Pneumonie für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt ($p = 0,033$)

- PT Hautschädigung durch Strahlen für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt ($p = 0,029$)
- PT Schlaflosigkeit für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt ($p = 0,021$)
- PT Pneumonie für den Endpunkt Schwere Unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) ($p = 0,023$)
- PT Untersuchungen für den Endpunkt Schwere Unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) ($p = 0,013$)
- EORTC QLQ-C30 Symptomskala Diarrhö ($p = 0,002$)
- EORTC QLQ-H&N35 Symptomskala Klebriger Speichel ($p = 0,030$)
- Subgruppe Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre):
 - Zeit bis zur ersten Folgetherapie ($p = 0,030$)
 - PT Hyperthyreose für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt ($p = 0,045$)
 - PT Juckreiz für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt ($p = 0,038$)
 - EORTC QLQ-C30 Symptomskala Schlaflosigkeit ($p = 0,023$)
 - EORTC QLQ-H&N35 Symptomskala Sprachprobleme ($p = 0,009$)
- Subgruppe Tumorstadium (III vs. IVA):
 - Ereignisfreies Überleben gemäß BICR ($p = 0,025$)
 - Zeit bis zur ersten Folgetherapie ($p = 0,009$)
- Subgruppe Lokalisation des Primärtumors (Oropharynx/Mundhöhle vs. Larynx vs. Hypopharynx):
 - Ereignisfreies Überleben gemäß BICR ($p = 0,048$)
- Subgruppe PD-L1 TPS-Status (TPS < 50 % vs. TPS ≥ 50 %):
 - PT Pneumonie für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt ($p = 0,028$)
 - PT Dysgeusie für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt ($p = 0,042$)
 - PT Pneumonie für den Endpunkt Schwere Unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) ($p = 0,010$)
 - EORTC QLQ-C30 Symptomskala Diarrhö ($p = 0,048$)

- Subgruppe Region (Nordamerika vs. Europäische Union vs. Rest der Welt):
 - SOC Untersuchungen für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt ($p = 0,003$)
 - SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt ($p = 0,030$)
 - EORTC QLQ-C30 Funktionsskala Soziale Funktion ($p = 0,005$)
 - EORTC QLQ-C30 Symptomskala Diarrhö ($p = 0,004$)
 - EORTC QLQ-C30 Symptomskala Erschöpfung ($p = 0,020$)
 - EORTC QLQ-H&N35 Symptomskala Schluckprobleme ($p = 0,023$)
 - EORTC QLQ-H&N35 Symptomskala Gefühlsstörungen ($p = 0,028$)
 - EORTC QLQ-H&N35 Symptomskala Verminderte Sexualität ($p = 0,009$)

Mortalität***Gesamtüberleben***

Tabelle 4-63: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen für den Endpunkt Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 689 ^a	p-Werte für Behandlung*Subgruppen Interaktionstest ^b					
	Geschlecht (Männlich vs. Weiblich)	Alter (Jahre) (< 65 vs. ≥ 65)	Region (Nordamerika vs. Europäische Union vs. Rest der Welt)	Tumorstadium (III vs. IVA)	Lokalisation des Primärtumors (Oropharynx/ Mundhöhle vs. Larynx vs. Hypopharynx)	PD-L1 TPS Status (TPS < 50% vs. TPS ≥ 50%)
Mortalität						
Gesamtüberleben	0,585	0,281	0,828	0,145	0,132	0,992
a: Database cutoff date: 25. Juli 2024 b: Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Behandlung und Subgruppe als Kovariate und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert anhand Likelihood Ratio Test) PD-L1: Programmed Cell Death–Ligand 1; TPS: Tumor Proportion Score						

Morbidität***Ereignisfreies Überleben gemäß BICR***

Tabelle 4-64: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen für den Endpunkt Ereignisfreies Überleben gemäß BICR aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 689 ^a	p-Werte für Behandlung*Subgruppen Interaktionstest ^b					
	Geschlecht (Männlich vs. Weiblich)	Alter (Jahre) (< 65 vs. ≥ 65)	Region (Nordamerika vs. Europäische Union vs. Rest der Welt)	Tumorstadium (III vs. IVA)	Lokalisation des Primärtumors (Oropharynx/ Mundhöhle vs. Larynx vs. Hypopharynx)	PD-L1 TPS Status (TPS < 50% vs. TPS ≥ 50%)
Morbidität						
Ereignisfreies Überleben (BICR Zensierungsregeln der Hauptanalyse)	0,311	0,292	0,998	0,025^c	0,048^c	0,956
a: Database cutoff date: 25. Juli 2024 b: Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Behandlung und Subgruppe als Kovariate und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert anhand Likelihood Ratio Test) c: p-Wert des Interaktionstests kleiner als 0,050 BICR: Blinded Independent Central Review; PD-L1: Programmed Cell Death–Ligand 1; TPS: Tumor Proportion Score						

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

Zeit bis zur ersten Folgetherapie

Tabelle 4-65: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 689 ^a	p-Werte für Behandlung*Subgruppen Interaktionstest ^b					
	Geschlecht (Männlich vs. Weiblich)	Alter (Jahre) (< 65 vs. ≥ 65)	Region (Nordamerika vs. Europäische Union vs. Rest der Welt)	Tumorstadium (III vs. IVA)	Lokalisation des Primärtumors (Oropharynx/ Mundhöhle vs. Larynx vs. Hypopharynx)	PD-L1 TPS Status (TPS < 50% vs. TPS ≥ 50%)
Morbidität						
Zeit bis zur ersten Folgetherapie	0,004^c	0,030^c	0,937	0,009^c	0,107	0,678
a: Database cutoff date: 25. Juli 2024 b: Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Behandlung und Subgruppe als Kovariate und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert anhand Likelihood Ratio Test) c: p-Wert des Interaktionstests kleiner als 0,050 PD-L1: Programmed Cell Death–Ligand 1; TPS: Tumor Proportion Score						

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

Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand

Tabelle 4-66: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen für die Endpunkte Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-H&N35) und Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) zur post-adjuvanten CRT/RT Woche 51 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

KEYNOTE 689 ^a	p-Werte für Behandlung*Subgruppen Interaktionstest ^b					
	Alter (< 65 vs. ≥ 65)	Geschlecht (Männlich vs. Weiblich)	Tumorstadium (III vs. IV A)	PD-L1 Status (TPS < 50% vs. TPS ≥ 50%)	Region (Nordamerika vs. Europäische Union vs. Rest der Welt)	Lokalisation des Primärtumors (Oropharynx/Mundhöhle vs. Larynx vs. Hypopharynx)
EORTC QLQ-C30 Symptomskalen						
Erschöpfung	0,504	0,748	0,380	0,768	0,020^c	0,852
Übelkeit und Erbrechen	0,246	0,169	0,755	0,439	0,099	0,273
Schmerzen	0,802	0,280	0,285	0,056	0,554	0,884
Dyspnoe	0,962	0,937	0,054	0,239	0,804	0,070
Schlaflosigkeit	0,023^c	0,580	0,066	0,191	0,152	0,188
Appetitverlust	0,754	0,236	0,121	0,706	0,997	0,983
Verstopfung	0,947	0,193	0,632	0,269	0,622	0,785
Diarrhö	0,900	0,002^c	0,129	0,048^c	0,004^c	0,260
EORTC QLQ-H&N35 Symptomskalen						
Schmerzen	0,649	0,519	0,744	0,538	0,717	0,712
Schluckprobleme	0,978	0,916	0,277	0,339	0,023^c	0,309
Gefühlsstörungen	0,803	0,102	0,358	0,267	0,028^c	0,569
Sprachprobleme	0,009^c	0,208	0,286	0,934	0,541	0,367
Probleme in der Öffentlichkeit zu Essen	0,859	0,731	0,487	0,718	0,125	0,329
Probleme mit Sozialkontakten	0,918	0,320	0,971	0,533	0,068	0,794
Verminderte Sexualität	0,138	0,249	0,230	0,592	0,009^c	0,288
Zahnprobleme	0,408	0,580	0,774	0,673	0,900	0,538
Probleme beim Mundöffnen	0,801	0,183	0,163	0,087	0,738	0,509
Mundtrockenheit	0,767	0,272	0,875	0,997	0,172	0,392
Klebriger Speichel	0,936	0,030^c	0,474	0,158	0,388	0,561
Husten	0,375	0,486	0,977	0,472	0,124	0,823
Krankheitsgefühl	0,157	0,339	0,654	0,909	0,762	0,432
Schmerzmitteleinnahme	0,861	0,468	0,746	0,324	0,372	0,556
Nahrungsergänzungsmittelaufnahme	0,496	0,784	0,437	0,434	0,373	0,392
Ernährungssondeneinsatz	0,208	0,188	0,179	0,735	0,802	0,830
Gewichtsabnahme	0,263	0,523	0,169	0,387	0,439	0,277

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

KEYNOTE 689 ^a	p-Werte für Behandlung*Subgruppen Interaktionstest ^b					
	Alter (< 65 vs. ≥ 65)	Geschlecht (Männlich vs. Weiblich)	Tumorstadium (III vs. IVA)	PD-L1 Status (TPS $< 50\%$ vs. TPS $\geq 50\%$)	Region (Nordamerika vs. Europäische Union vs. Rest der Welt)	Lokalisation des Primärtumors (Oropharynx/Mundhöhle vs. Larynx vs. Hypopharynx)
Gewichtszunahme	0,383	0,330	0,178	0,126	0,825	0,570
EQ-5D VAS						
VAS-Wert	0,208	0,322	0,608	0,350	0,216	0,491
a: Database cutoff date: 25. Juli 2024 b: Basierend auf einem Constrained Longitudinal Datenanalyse Modell mit dem jeweiligen PRO-Wert als Zielgröße und Behandlung, Subgruppe, Visite, der Interaktion aus Behandlung und Subgruppe, der Interaktion aus Behandlung und Visite, der Interaktion aus Subgruppe und Visite sowie der Interaktion aus Behandlung, Subgruppe und Visite als Kovariaten c: p-Wert des Interaktionstests kleiner als 0,050 EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30; EORTC QLQ-H&N35: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire (Head and Neck Cancer Module) - Core 35 items; EQ-5D: European Quality of Life 5 Dimensions; PRO: Patient Reported Outcome; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; TPS: Tumor Proportion Score; VAS: Visuelle Analogskala						

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

Gesundheitsbezogene Lebensqualität***Gesundheitsbezogene Lebensqualität***

Tabelle 4-67: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) zur post-adjuvanten CRT/RT Woche 51 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

KEYNOTE 689 ^a	p-Werte für Behandlung*Subgruppen Interaktionstest ^b					
	Alter (< 65 vs. ≥ 65)	Geschlecht (Männlich vs. Weiblich)	Tumorstadium (III vs. IVa)	PD-L1 Status (TPS < 50% vs. TPS ≥ 50%)	Region (Nordamerika vs. Europäische Union vs. Rest der Welt)	Lokalisation des Primärtumors (Oropharynx/Mundhöhle vs. Larynx vs. Hypopharynx)
EORTC QLQ-C30 Globaler Gesundheitsstatus						
Globaler Gesundheitsstatus	0,087	0,139	0,811	0,459	0,201	0,692
EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen						
Emotionale Funktion	0,546	0,105	0,514	0,489	0,143	0,812
Kognitive Funktion	0,624	0,875	0,415	0,944	0,375	0,712
Körperliche Funktion	0,911	0,627	0,310	0,918	0,340	0,180
Rollenfunktion	0,983	0,145	0,406	0,129	0,583	0,896
Soziale Funktion	0,179	0,517	0,823	0,251	0,005^c	0,224
a: Database cutoff date: 25. Juli 2024 b: Basierend auf einem Constrained Longitudinal Datenanalyse Modell mit dem jeweiligen PRO-Wert als Zielgröße und Behandlung, Subgruppe, Visite, der Interaktion aus Behandlung und Subgruppe, der Interaktion aus Behandlung und Visite, der Interaktion aus Subgruppe und Visite sowie der Interaktion aus Behandlung, Subgruppe und Visite als Kovariaten c: p-Wert des Interaktionstests kleiner als 0,050 EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Core 30; PRO: Patient Reported Outcome; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1 TPS: Tumor Proportion Score						

Nebenwirkungen***Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten***

Tabelle 4-68: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 689 ^a	p-Werte für Behandlung*Subgruppen Interaktionstest ^b					
	Geschlecht (Männlich vs. Weiblich)	Alter (Jahre) (< 65 vs. ≥ 65)	Tumorstadium (III vs. IVA)	Region (Nordamerika vs. Europäische Union vs. Rest der Welt)	Lokalisation des Primärtumors (Oropharynx/ Mundhöhle vs. Larynx vs. Hypopharynx)	PD-L1 TPS Status (TPS < 50% vs. TPS ≥ 50%)
Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten						
Unerwünschte Ereignisse	0,121	0,839	0,925	0,339	0,371	0,305
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	0,090	0,283	0,356	0,228	0,290	0,530
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)	0,011^c	0,308	0,886	0,080	0,836	0,851
Therapieabbruch wegen Unerwünschter Ereignisse	0,355	0,575	0,919	0,376	0,158	0,823
a: Database cutoff date: 25. Juli 2024 b: Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Behandlung und Subgruppe als Kovariate und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert anhand Likelihood Ratio Test) c: p-Wert des Interaktionstests kleiner als 0,050 CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; PD-L1: Programmed Cell Death–Ligand 1; TPS: Tumor Proportion Score						

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

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

Tabelle 4-69: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 689 ^a	p-Werte für Behandlung*Subgruppen Interaktionstest ^b					
	Geschlecht (Männlich vs. Weiblich)	Alter (Jahre) (< 65 vs. ≥ 65)	Tumorstadium (III vs. IVA)	Region (Nordamerika vs. Europäische Union vs. Rest der Welt)	Lokalisation des Primärtumors (Oropharynx/ Mundhöhle vs. Larynx vs. Hypopharynx)	PD-L1 TPS Status (TPS < 50% vs. TPS ≥ 50%)
Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT)^c						
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	0,730	0,103	0,816	0,390	0,570	0,597
Anämie	0,675	0,081	0,793	0,327	0,486	0,385
Endokrine Erkrankungen	0,398	0,323	0,684	0,642	0,497	0,619
Hyperthyreose	0,642	0,045^d	0,539	0,487	0,914	0,961
Hypothyreose	0,220	0,402	0,562	0,803	0,144	0,659
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	0,205	0,580	0,575	0,557	0,313	0,236
Diarrhoe	0,200	0,340	0,896	0,383	0,528	0,372
Mundtrockenheit	0,119	0,522	0,542	0,987	0,511	0,056
Dysphagie	0,565	0,461	0,359	0,351	0,443	0,252
Übelkeit	0,585	0,311	0,582	0,694	0,406	0,582
Stomatitis	0,817	0,725	0,708	0,313	0,982	0,590
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.
Asthenie	0,213	0,241	0,961	0,663	0,066	0,169
Fieber	0,217	0,411	0,810	0,443	0,328	0,940
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.
Pneumonie	0,033^d	0,726	0,727	0,315	0,062	0,028^d
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	0,421	0,343	0,582	0,267	0,508	0,402
Strahlenmukositis	0,756	n.c.	0,113	n.c.	n.c.	0,181
Hautschädigung durch Strahlen	0,029^d	0,560	0,506	0,815	0,579	0,954
Untersuchungen	0,462	0,382	0,568	0,003^d	0,631	0,740
Gamma-Glutamyltransferase erhöht	0,082	0,192	0,185	0,991	0,527	0,059
Neutrophilenzahl erniedrigt	0,398	0,978	0,367	0,659	0,396	0,341
Thrombozytenzahl vermindert	0,135	0,670	0,331	0,677	0,785	0,380
Leukozytenzahl erniedrigt	0,470	0,911	0,851	0,244	0,141	0,691

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

Studie: KEYNOTE 689 ^a	p-Werte für Behandlung*Subgruppen Interaktionstest ^b					
	Geschlecht (Männlich vs. Weiblich)	Alter (Jahre) (< 65 vs. ≥ 65)	Tumorstadium (III vs. IVA)	Region (Nordamerika vs. Europäische Union vs. Rest der Welt)	Lokalisation des Primärtumors (Oropharynx/ Mundhöhle vs. Larynx vs. Hypopharynx)	PD-L1 TPS Status (TPS < 50% vs. TPS ≥ 50%)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	0,653	0,685	0,596	0,030^d	0,975	0,476
Erkrankungen des Nervensystems	0,376	0,698	0,597	0,852	0,199	0,443
Dysgeusie	0,177	0,535	0,285	0,549	0,813	0,042^d
Psychiatrische Erkrankungen	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.
Schlaflosigkeit	0,021^d	0,758	0,562	0,257	0,369	0,161
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.
Erythem	0,697	0,366	0,688	0,719	0,326	0,326
Juckreiz	0,276	0,038^d	0,742	0,054	0,171	0,413
Ausschlag	0,584	0,651	0,573	0,192	0,307	0,232
a: Database cutoff date: 25. Juli 2024 b: Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Behandlung und Subgruppe als Kovariate und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert anhand Likelihood Ratio Test) c: Eine Systemorganklasse oder ein spezifisches unerwünschtes Ereignis werden dargestellt, wenn Ereignisse bei mindestens 10 % der Patient:innen in einem Studienarm ODER Ereignisse bei mindestens 10 Patient:innen und bei mindestens 1 % der Patient:innen in einem Studienarm auftreten und ein signifikanter Unterschied bei Betrachtung der Zielpopulation vorliegt (p < 0,05) d: p-Wert des Interaktionstests kleiner als 0,050 n.c: not calculated (nicht berechnet; mindestens 10 Patient:innen in jeder Subgruppe und mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppen notwendig); n.p.: not performed (nicht durchgeführt; kein signifikanter Unterschied bei Betrachtung der Zielpopulation); PD-L1: Programmed Cell Death–Ligand 1; PT: Preferred Terms; SOC: Systemorganklasse; TPS: Tumor Proportion Score						

Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse (SOC und PT)

Die Subgruppenanalysen für Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT mit statistisch signifikantem Interaktionsterm liegen unterhalb der Inzidenzschwellenwerte und werden deshalb nicht dargestellt.

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

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

Tabelle 4-70: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen für den Endpunkt Schwere Unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 689 ^a	p-Werte für Behandlung*Subgruppen Interaktionstest ^b					
	Geschlecht (Männlich vs. Weiblich)	Alter (Jahre) (< 65 vs. ≥ 65)	Tumorstadium (III vs. IVA)	Region (Nordamerika vs. Europäische Union vs. Rest der Welt)	Lokalisation des Primärtumors (Oropharynx/ Mundhöhle vs. Larynx vs. Hypopharynx)	PD-L1 TPS Status (TPS < 50% vs. TPS ≥ 50%)
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT)^c						
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	0,737	0,791	0,067	0,288	0,284	0,414
Anämie	0,837	0,680	0,057	0,533	0,359	0,623
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.
Stomatitis	0,663	0,274	0,450	0,591	0,378	0,469
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.
Pneumonie	0,023^d	0,289	0,799	0,224	0,696	0,010^d
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	0,386	0,629	0,342	0,091	0,251	0,646
Hautschädigung durch Strahlen	0,781	0,275	0,663	0,074	0,612	0,196
Untersuchungen	0,013^d	0,481	0,490	0,084	0,737	0,454
Lymphozytenzahl erniedrigt	0,102	0,430	0,195	0,264	0,853	0,990
Neutrophilenzahl erniedrigt	0,130	0,857	0,798	0,913	0,175	0,168
Gewicht erniedrigt	0,275	0,973	0,822	0,134	0,201	0,909
Leukozytenzahl erniedrigt	0,977	0,444	0,867	0,137	0,135	0,293
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.
Hypophosphataemie	0,963	0,334	0,900	n.c.	0,218	0,101
a: Database cutoff date: 25. Juli 2024 b: Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Behandlung und Subgruppe als Kovariate und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert anhand Likelihood Ratio Test) c: Eine Systemorganklasse oder ein spezifisches unerwünschtes Ereignis werden dargestellt, wenn Ereignisse bei mindestens 5 % der Patient:innen in einem Studienarm ODER Ereignisse bei mindestens 10 Patient:innen und bei mindestens 1 % der Patient:innen in einem Studienarm auftreten und ein signifikanter Unterschied bei Betrachtung der Zielpopulation vorliegt (p < 0,05) d: p-Wert des Interaktionstests kleiner als 0,050 CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; n.c.: not calculated (nicht berechnet; mindestens 10 Patient:innen in jeder Subgruppe und mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppen notwendig); n.p.: not performed (nicht durchgeführt; kein signifikanter Unterschied bei Betrachtung der Zielpopulation); PD-L1: Programmed Cell Death–Ligand 1; PT: Preferred Terms; SOC: Systemorganklasse; TPS: Tumor Proportion Score						

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

Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.

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

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

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

Die folgenden Abschnitte enthalten die ausführliche Ergebnisdarstellung von Subgruppenanalysen, für die ein positiver Interaktionstest ($p < 0,05$) vorliegt. Entsprechend dem in Abschnitt 4.2.5.5 beschriebenen strukturierten, mehrstufigen Vorgehen wird im nächsten Schritt anhand der Lage des Effektschätzers und des KI geprüft, ob eine abweichende Interpretation des Zusatznutzens und damit eine bewertungsrelevante Effektmodifikation grundsätzlich vorliegen könnte. Ist dies der Fall, wird abschließend anhand der in Abschnitt 4.2.5.5 beschriebenen Detailkriterien untersucht, ob es sich um eine tatsächliche Effektmodifikation oder etwa um ein falsch positives Ergebnis infolge des multiplen Testens handelt.

Die Kaplan-Meier-Kurven von Subgruppenanalysen, für die ein positiver Interaktionstest ($p < 0,05$) vorliegt, werden im Anhang 4-G dargestellt.

Mortalität**Gesamtüberleben**

Für den Endpunkt Gesamtüberleben ergaben sich keine signifikanten Interaktionstests ($p < 0,05$).

Morbidität**Ereignisfreies Überleben***Ereignisfreies Überleben gemäß BICR*

Tabelle 4-71: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) für den Endpunkt Ereignisfreies Überleben gemäß BICR aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 689 ^a	Pembrolizumab			SoC			Pembrolizumab vs. SoC		p-Wert für Interaktions- test ^f
Ereignisfreies Überleben (BICR Zensierungsregeln der Hauptanalyse)	N ^b	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Monaten [95 %-KI]	N ^b	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] ^d	p-Wert ^{d,e}	
Tumorstadium									
III	86	22 (25,6)	Nicht erreicht [-; -]	88	40 (45,5)	40,2 [14,7; 57,0]	0,42 [0,25; 0,70]	0,001	0,025
IVA	259	106 (40,9)	37,9 [30,5; -]	246	116 (47,2)	26,9 [18,3; 51,5]	0,81 [0,62; 1,06]	0,120	
Lokalisation des Primärtumors									
Oropharynx/ Mundhöhle	244	92 (37,7)	Nicht erreicht [34,6; -]	242	121 (50,0)	24,6 [12,6; 31,9]	0,65 [0,49; 0,85]	0,002	0,048
Larynx	77	25 (32,5)	59,7 [30,5; -]	67	30 (44,8)	30,3 [12,8; -]	0,62 [0,36; 1,06]	0,078	
Hypopharynx	26	11 (42,3)	44,7 [10,3; -]	25	5 (20,0)	Nicht erreicht [-; -]	2,28 [0,79; 6,56]	0,128	
a: Database cutoff date: 25. Juli 2024									
b: Anzahl der Patient:innen: Intention-to-Treat Population mit CPS ≥ 1									
c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten									
d: Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Efron's Methode des Tie-Handling und Behandlung als Kovariate									
e: Zweiseitiger p-Wert mittels Wald-Test									
f: Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Behandlung und Subgruppe als Kovariate und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert anhand Likelihood Ratio Test)									
BICR: Blinded Independent Central Review; CPS: Combined Positive Score; KI: Konfidenzintervall; SoC: Standard of Care									

Für den Endpunkt Ereignisfreies Überleben gemäß BICR lassen sich potenzielle Effektmodifikationen für die Subgruppen Tumorstadium und Lokalisation des Primärtumors beobachten.

In der Subgruppenkategorie Tumorstadium ergibt sich ein positiver Interaktionstest von $p = 0,025$. In der Subgruppenausprägung Tumorstadium = III zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,42 [0,25; 0,70]; $p = 0,001$) zugunsten von Pembrolizumab. In der Subgruppenausprägung Tumorstadium = IVA zeigt sich hingegen kein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,81 [0,62; 1,06]; $p = 0,120$) zwischen Pembrolizumab und SoC.

In der Subgruppenkategorie Lokalisation des Primärtumors ergibt sich ein positiver Interaktionstest von $p = 0,048$. In der Subgruppenausprägung Lokalisation des Primärtumors = Oropharynx/Mundhöhle zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,65 [0,49; 0,85]; $p = 0,002$) zugunsten von Pembrolizumab. In den Subgruppenausprägungen Lokalisation des Primärtumors = Larynx (HR [95 %-KI]: 0,62 [0,36; 1,06]; $p = 0,078$) und Lokalisation des Primärtumors = Hypopharynx (HR [95 %-KI]: 2,28 [0,79; 6,56]; $p = 0,128$) zeigen sich hingegen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Pembrolizumab und SoC.

Zeit bis zur ersten Folgetherapie

Tabelle 4-72: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 689 ^a	Pembrolizumab			SoC			Pembrolizumab vs. SoC		p-Wert für Interaktions-test ^f
Zeit bis zur ersten Folgetherapie	N ^b	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Monaten [95 %-KI]	N ^b	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] ^d	p-Wert ^{d,e}	
Geschlecht									
Männlich	272	52 (19,1)	Nicht erreicht [-; -]	265	72 (27,2)	Nicht erreicht [-; -]	0,64 [0,45; 0,92]	0,015	0,004
Weiblich	75	24 (32,0)	Nicht erreicht [-; -]	70	12 (17,1)	Nicht erreicht [-; -]	1,96 [0,98; 3,92]	0,057	
Alter									
< 65	237	49 (20,7)	Nicht erreicht [-; -]	220	63 (28,6)	Nicht erreicht [-; -]	0,65 [0,45; 0,95]	0,026	0,030
≥ 65	110	27 (24,5)	Nicht erreicht [-; -]	115	21 (18,3)	Nicht erreicht [-; -]	1,35 [0,76; 2,39]	0,304	
Tumorstadium									
III	86	8 (9,3)	Nicht erreicht [-; -]	88	21 (23,9)	Nicht erreicht [-; -]	0,34 [0,15; 0,76]	0,009	0,009
IVA	259	68 (26,3)	Nicht erreicht [-; -]	246	62 (25,2)	Nicht erreicht [-; -]	1,02 [0,72; 1,44]	0,921	
a: Database cutoff date: 25. Juli 2024									
b: Anzahl der Patient:innen: Intention-to-Treat Population mit CPS ≥ 1									
c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten									
d: Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Efron's Methode des Tie-Handling und Behandlung als Kovariate									
e: Zweiseitiger p-Wert mittels Wald-Test									
f: Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Behandlung und Subgruppe als Kovariate und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert anhand Likelihood Ratio Test)									
CPS: Combined Positive Score; KI: Konfidenzintervall; SoC: Standard of Care									

Für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie lassen sich potenzielle Effektmodifikationen für die Subgruppen Geschlecht, Alter und Tumorstadium beobachten.

In der Subgruppenkategorie Geschlecht ergibt sich ein positiver Interaktionstest von $p = 0,004$. In der Subgruppenausprägung Geschlecht = männlich zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,64 [0,45; 0,92]; $p = 0,015$) zugunsten von Pembrolizumab. In der Subgruppenausprägung Geschlecht = weiblich zeigt sich hingegen kein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 1,96 [0,98; 3,92]; $p = 0,057$) zwischen Pembrolizumab und SoC.

In der Subgruppenkategorie Alter ergibt sich ein positiver Interaktionstest von $p = 0,030$. In der Subgruppenausprägung Alter < 65 Jahre zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,65 [0,45; 0,95]; $p = 0,026$) zugunsten von Pembrolizumab. In der Subgruppenausprägung Alter ≥ 65 Jahre zeigt sich hingegen kein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 1,35 [0,76; 2,39]; $p = 0,304$) zwischen Pembrolizumab und SoC.

In der Subgruppenkategorie Tumorstadium ergibt sich ein positiver Interaktionstest von $p = 0,009$. In der Subgruppenausprägung Tumorstadium = III zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,34 [0,15; 0,76]; $p = 0,009$) zugunsten von Pembrolizumab. In der Subgruppenausprägung Tumorstadium = IVA zeigt sich hingegen kein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 1,02 [0,72; 1,44]; $p = 0,921$) zwischen Pembrolizumab und SoC.

Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand*Symptomskalen des EORTC QLQ-C30*

Tabelle 4-73: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) für den Endpunkt Krankheitssymptomatik für die Symptomskala Erschöpfung des EORTC QLQ-C30 zur post-adjuvanten CRT/RT Woche 51 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 689 ^a EORTC QLQ-C30 Symptomskala Erschöpfung	Baseline		Post-adjuvante CRT/RT Woche 51		Änderung von Baseline zur post-adjuvanten CRT/RT Woche 51		Pembrolizumab vs. SoC			p-Wert für Interaktions test ^f
							Mittelwert- differenz zur post- adjuvanten CRT/RT Woche 51		Standardisierte Mittelwertdifferenz zur post- adjuvanten CRT/RT Woche 51	
	N ^b	Mittelwert (SD)	N ^b	Mittelwert (SD)	N ^c	Mittelwert [95 %-KI] ^d	[95 %-KI] ^d	p-Wert	[95 %-KI] ^e	
Region										
Europäische Union										
Pembrolizumab	124	24,28 (22,60)	54	31,28 (19,31)	132	8,70 [3,27; 14,14]	9,45	0,008	0,43	0,020
SoC	113	27,04 (26,18)	55	22,22 (22,32)	126	-0,75 [-5,90; 4,39]	[2,49; 16,41]		[0,11; 0,74]	
Nordamerika										
Pembrolizumab	56	31,35 (24,63)	11	26,26 (18,77)	59	-5,91 [-16,97; 5,14]	4,25	0,520	-	
SoC	31	39,43 (28,95)	12	19,44 (16,50)	37	-10,17 [-19,16; -1,18]	[-8,73; 17,24]			
Rest der Welt										
Pembrolizumab	144	25,23 (21,32)	74	21,92 (17,54)	149	0,67 [-3,48; 4,82]	-2,70	0,335	-	
SoC	121	25,34 (24,35)	58	26,63 (21,12)	128	3,38 [-0,81; 7,56]	[-8,20; 2,79]			
a: Database cutoff date: 25. Juli 2024 b: Anzahl der Patient:innen im PRO Full-Analysis-Set mit CPS ≥ 1 für die Daten zum entsprechenden Zeitpunkt vorliegen c: Anzahl der Patient:innen in der PRO Full-Analysis-Set Population mit CPS ≥ 1 mit verfügbaren Daten für die Analyse d: Basierend auf einem Constrained Longitudinal Datenanalyse Modell mit dem jeweiligen PRO-Wert als Zielgröße und der Interaktion aus Behandlung und Visite als Kovariaten e: Die standardisierte Mittelwertdifferenz (Hedges' g) wird nur berechnet, wenn das Konfidenzintervall für die Mittelwertdifferenz die Null ausschließt f: Basierend auf einem Constrained Longitudinal Datenanalyse Modell mit dem jeweiligen PRO-Wert als Zielgröße und Behandlung, Subgruppe, Visite, der Interaktion aus Behandlung und Subgruppe, der Interaktion aus Behandlung und Visite, der Interaktion aus Subgruppe und Visite sowie der Interaktion aus Behandlung, Subgruppe und Visite als Kovariaten CPS: Combined Positive Score; CRT: Chemoradiotherapy (Radiochemotherapie); EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Core 30; KI: Konfidenzintervall; PRO: Patient Reported Outcome; RT: Radiotherapie; SD: Standardabweichung; SoC: Standard of Care										

Für die Symptomskala Erschöpfung des EORTC QLQ-C30 lässt sich eine potenzielle Effektmodifikation in der Subgruppe nach Region (Nordamerika vs. Europäische Union vs. Rest der Welt) beobachten.

In der Subgruppenkategorie Region ergibt sich ein positiver Interaktionstest von $p = 0,020$. In der Subgruppenausprägung Region = Europäische Union zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Pembrolizumab (Mittelwertdifferenz [95 %-KI]: 9,45 [2,49; 16,41]; $p = 0,008$). Das 95 %-KI zu Hedges' g liegt allerdings nicht vollständig außerhalb des Bereichs von -0,2 bis 0,2, sodass davon auszugehen ist, dass die Effektschätzer in einem irrelevanten Bereich liegen. In den Subgruppenausprägungen Region = Nordamerika und Region = Rest der Welt zeigen sich hingegen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Pembrolizumab und SoC (Tabelle 4-74).

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

Tabelle 4-74: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) für den Endpunkt Krankheitssymptomatik für die Symptomskala Schlaflosigkeit des EORTC QLQ-C30 zur post-adjuvanten CRT/RT Woche 51 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 689 ^a EORTC QLQ-C30 Symptomskala Schlaflosigkeit	Baseline		Post-adjuvante CRT/RT Woche 51		Änderung von Baseline zur post-adjuvanten CRT/RT Woche 51		Pembrolizumab vs. SoC			p-Wert für Interaktions- test ^f
							Mittelwert- differenz zur post- adjuvanten CRT/RT Woche 51		Standardisierte Mittelwertdifferenz zur post- adjuvanten CRT/RT Woche 51	
	N ^b	Mittelwert (SD)	N ^b	Mittelwert (SD)	N ^c	Mittelwert [95 %-KI] ^d	[95 %-KI] ^d	p-Wert	[95 %-KI] ^e	
Alter										
< 65										
Pembrolizumab	223	34,38 (31,54)	99	24,24 (27,69)	232	-9,48 [-14,61; -4,35]	-0,30	0,929	-	0,023
SoC	176	37,31 (32,90)	84	24,21 (22,76)	192	-9,18 [-14,69; -3,67]	[-7,00; 6,40]			
≥ 65										
Pembrolizumab	101	31,35 (31,91)	40	15,83 (21,33)	108	-10,86 [-18,20; -3,52]	-13,11	0,009	-0,51	
SoC	89	28,09 (29,69)	41	29,27 (31,79)	99	2,25 [-5,17; 9,67]	[-22,88; -3,33]		[-0,90; -0,13]	
a: Database cutoff date: 25. Juli 2024										
b: Anzahl der Patient:innen im PRO Full-Analysis-Set mit CPS ≥ 1 für die Daten zum entsprechenden Zeitpunkt vorliegen										
c: Anzahl der Patient:innen in der PRO Full-Analysis-Set Population mit CPS ≥ 1 mit verfügbaren Daten für die Analyse										
d: Basierend auf einem Constrained Longitudinal Datenanalyse Modell mit dem jeweiligen PRO-Wert als Zielgröße und der Interaktion aus Behandlung und Visite als Kovariaten										
e: Die standardisierte Mittelwertdifferenz (Hedges' g) wird nur berechnet, wenn das Konfidenzintervall für die Mittelwertdifferenz die Null ausschließt										
f: Basierend auf einem Constrained Longitudinal Datenanalyse Modell mit dem jeweiligen PRO-Wert als Zielgröße und Behandlung, Subgruppe, Visite, der Interaktion aus Behandlung und Subgruppe, der Interaktion aus Behandlung und Visite, der Interaktion aus Subgruppe und Visite sowie der Interaktion aus Behandlung, Subgruppe und Visite als Kovariaten										
CPS: Combined Positive Score; CRT: Chemoradiotherapy (Radiochemotherapie); EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Core 30; KI: Konfidenzintervall; PRO: Patient Reported Outcome; RT: Radiotherapie; SD: Standardabweichung; SoC: Standard of Care										

Für die Symptomskala Schlaflosigkeit des EORTC QLQ-C30 lässt sich eine potenzielle Effektmodifikation in der Subgruppe nach Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre) beobachten.

In der Subgruppenkategorie Alter ergibt sich ein positiver Interaktionstest von $p = 0,023$. In der Subgruppenausprägung Alter ≥ 65 Jahre zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab (Mittelwertdifferenz [95 %-KI]: -13,11 [-22,88; -3,33]; $p = 0,009$). Das 95 %-KI zu Hedges' g liegt allerdings nicht vollständig außerhalb des Bereichs von -0,2 bis 0,2, sodass davon auszugehen ist, dass die Effektschätzer in einem irrelevanten Bereich liegen. In der Subgruppenausprägung Alter < 65 Jahre zeigt sich hingegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Pembrolizumab und SoC (Tabelle 4-74).

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

Tabelle 4-75: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) für den Endpunkt Krankheitssymptomatik für die Symptomskala Diarrhö des EORTC QLQ-C30 zur post-adjuvanten CRT/RT Woche 51 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 689 ^a EORTC QLQ-C30 Symptomskala Diarrhö	Baseline		Post-adjuvante CRT/RT Woche 51		Änderung von Baseline zur post-adjuvanten CRT/RT Woche 51		Pembrolizumab vs. SoC			p-Wert für Interaktions- test ^f
							Mittelwert- differenz zur post- adjuvanten CRT/RT Woche 51		Standardisierte Mittelwertdiffere- nz zur post- adjuvanten CRT/RT Woche 51	
	N ^b	Mittelwert (SD)	N ^b	Mittelwert (SD)	N ^c	Mittelwert [95 %-KI] ^d	[95 %-KI] ^d	p-Wert	[95 %-KI] ^e	
Geschlecht										
Weiblich										
Pembrolizumab	72	6,02 (15,14)	30	16,67 (30,01)	75	10,03 [3,75; 16,31]	8,83	0,072	-	0,002
SoC	53	3,14 (11,81)	29	3,45 (10,33)	60	1,20 [-6,07; 8,47]	[-0,82; 18,48]			
Männlich										
Pembrolizumab	252	7,54 (17,36)	109	6,42 (16,02)	265	0,13 [-2,91; 3,17]	-2,93	0,162	-	
SoC	212	5,66 (15,54)	96	9,38 (17,24)	231	3,07 [-0,18; 6,31]	[-7,06; 1,19]			
PD-L1 TPS Status										
TPS < 50%										
Pembrolizumab	225	8,74 (18,57)	96	6,94 (16,70)	238	-0,42 [-3,56; 2,72]	-2,66	0,225	-	0,048
SoC	182	4,58 (13,47)	87	8,43 (16,25)	197	2,24 [-1,23; 5,71]	[-6,98; 1,65]			
TPS ≥ 50 %										
Pembrolizumab	99	3,70 (11,56)	43	12,40 (26,25)	102	9,30 [3,19; 15,40]	7,40	0,093	-	
SoC	83	6,43 (17,62)	38	7,02 (15,80)	94	1,89 [-4,55; 8,33]	[-1,26; 16,07]			
Region										
Europäische Union										
Pembrolizumab	124	5,91 (14,75)	54	13,58 (27,10)	132	8,22 [1,97; 14,48]	7,04	0,060	-	0,004
SoC	113	5,90 (17,38)	55	7,88 (16,93)	126	1,18 [-2,94; 5,31]	[-0,28; 14,36]			
Nordamerika										
Pembrolizumab	56	6,55 (18,44)	11	15,15 (22,92)	59	9,60 [-1,83; 21,03]	11,83	0,070	-	
SoC	31	5,38 (15,15)	12	2,78 (9,62)	37	-2,24 [-9,96; 5,48]	[-0,98; 24,65]			
Rest der Welt										
Pembrolizumab	144	8,56 (17,96)	74	4,05 (10,97)	149	-2,87 [-5,86; 0,12]	-5,54	0,017	-0,35	
SoC	121	4,41 (12,13)	58	9,20 (16,27)	128	2,67 [-1,40; 6,74]	[-10,07; -1,01]		[-0,64; -0,06]	

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

Studie: KEYNOTE 689 ^a EORTC QLQ-C30 Symptomskala Diarrhö	Baseline		Post-adjuvante CRT/RT Woche 51		Änderung von Baseline zur post-adjuvanten CRT/RT Woche 51		Pembrolizumab vs. SoC		p-Wert für Interaktions test ^f
							Mittelwert- differenz zur post- adjuvanten CRT/RT Woche 51	Standardisierte Mittelwertdiffere- nz zur post- adjuvanten CRT/RT Woche 51	
	N ^b	Mittelwert (SD)	N ^b	Mittelwert (SD)	N ^c	Mittelwert [95 %-KI] ^d	[95 %-KI] ^d	p-Wert	[95 %-KI] ^e
a: Database cutoff date: 25. Juli 2024 b: Anzahl der Patient:innen im PRO Full-Analysis-Set mit CPS ≥ 1 für die Daten zum entsprechenden Zeitpunkt vorliegen c: Anzahl der Patient:innen in der PRO Full-Analysis-Set Population mit CPS ≥ 1 mit verfügbaren Daten für die Analyse d: Basierend auf einem Constrained Longitudinal Datenanalyse Modell mit dem jeweiligen PRO-Wert als Zielgröße und der Interaktion aus Behandlung und Visite als Kovariaten e: Die standardisierte Mittelwertdifferenz (Hedges' g) wird nur berechnet, wenn das Konfidenzintervall für die Mittelwertdifferenz die Null ausschließt f: Basierend auf einem Constrained Longitudinal Datenanalyse Modell mit dem jeweiligen PRO-Wert als Zielgröße und Behandlung, Subgruppe, Visite, der Interaktion aus Behandlung und Subgruppe, der Interaktion aus Behandlung und Visite, der Interaktion aus Subgruppe und Visite sowie der Interaktion aus Behandlung, Subgruppe und Visite als Kovariaten CPS: Combined Positive Score; CRT: Chemoradiotherapy (Radiochemotherapie); EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Core 30; KI: Konfidenzintervall; PD-L1: Programmed Cell Death–Ligand 1; PRO: Patient Reported Outcome; RT: Radiotherapie; SD: Standardabweichung; SoC: Standard of Care; TPS: Tumor Proportion Score									

Für die Symptomskala Diarrhö des EORTC QLQ-C30 lassen sich potenzielle Effektmodifikationen in den Subgruppen Geschlecht (männlich vs. weiblich), PD-L1 TPS Status ($\text{TPS} < 50\%$ vs. $\text{TPS} \geq 50\%$) sowie Region (Nordamerika vs. Europäische Union vs. Rest der Welt) beobachten.

In der Subgruppenkategorie Geschlecht ergibt sich ein positiver Interaktionstest von $p = 0,002$. Die Ergebnisse der Subgruppenausprägungen der Kategorie Geschlecht (männlich vs. weiblich) zeigen in entgegengesetzte Richtungen, wobei beide nicht signifikant sind.

In der Subgruppenkategorie PD-L1 TPS-Status ergibt sich ein positiver Interaktionstest von $p = 0,048$. Die Ergebnisse der Subgruppenausprägungen der Kategorie PD-L1 TPS-Status ($\text{TPS} < 50\%$ vs. $\text{TPS} \geq 50\%$) zeigen in entgegengesetzte Richtungen, wobei beide nicht signifikant sind.

In der Subgruppenkategorie Region ergibt sich ein positiver Interaktionstest von $p = 0,004$. In der Subgruppenausprägung Region = Rest der Welt zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab (Mittelwertdifferenz [95 %-KI]: -5,54 [-10,07; -1,01]; $p = 0,017$). Das 95 %-KI zu Hedges' g liegt allerdings nicht vollständig außerhalb des Bereichs von -0,2 bis 0,2, sodass davon auszugehen ist, dass die Effektschätzer in einem irrelevanten Bereich liegen. In den Subgruppenausprägungen Region = Europäische Union und Region = Nordamerika zeigen sich hingegen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Pembrolizumab und SoC (Tabelle 4-75).

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

Symptomskalen des EORTC QLQ-H&N35

Tabelle 4-76: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) für den Endpunkt Krankheitssymptomatik für die Symptomskala Schlucken des EORTC QLQ-H&N35 zur post-adjuvanten CRT/RT Woche 51 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 689 ^a EORTC QLQ-H&N35 Symptomskala Schlucken	Baseline		Post-adjuvante CRT/RT Woche 51		Änderung von Baseline zur post-adjuvanten CRT/RT Woche 51		Pembrolizumab vs. SoC			p-Wert für Interaktions- test ^f
							Mittelwert- differenz zur post- adjuvanten CRT/RT Woche 51	Standardisierte Mittelwertdiffere- nz zur post- adjuvanten CRT/RT Woche 51		
	N ^b	Mittelwert (SD)	N ^b	Mittelwert (SD)	N ^c	Mittelwert [95 %-KI] ^d	[95 %-KI] ^d	p-Wert	[95 %-KI] ^e	
Region										
Europäische Union										
Pembrolizumab	125	18,93 (24,78)	54	25,77 (26,07)	132	8,56 [2,37; 14,74]	7,54	0,062	-	0,023
SoC	113	23,97 (25,81)	55	20,00 (24,30)	126	1,02 [-4,66; 6,71]	[-0,37; 15,45]			
Nordamerika										
Pembrolizumab	56	27,68 (28,52)	11	24,24 (23,99)	59	-0,97 [-11,25; 9,32]	0,37	0,957	-	
SoC	31	33,87 (30,73)	12	17,36 (17,93)	37	-1,33 [-11,90; 9,23]	[-13,02; 13,75]			
Rest der Welt										
Pembrolizumab	143	30,01 (29,19)	74	21,73 (20,73)	149	-4,10 [-9,09; 0,89]	-5,76	0,110	-	
SoC	121	26,45 (27,27)	58	26,87 (24,34)	128	1,66 [-4,31; 7,64]	[-12,82; 1,30]			
a: Database cutoff date: 25. Juli 2024 b: Anzahl der Patient:innen im PRO Full-Analysis-Set mit CPS ≥ 1 für die Daten zum entsprechenden Zeitpunkt vorliegen c: Anzahl der Patient:innen in der PRO Full-Analysis-Set Population mit CPS ≥ 1 mit verfügbaren Daten für die Analyse d: Basierend auf einem Constrained Longitudinal Datenanalyse Modell mit dem jeweiligen PRO-Wert als Zielgröße und der Interaktion aus Behandlung und Visite als Kovariaten e: Die standardisierte Mittelwertdifferenz (Hedges’ g) wird nur berechnet, wenn das Konfidenzintervall für die Mittelwertdifferenz die Null ausschließt f: Basierend auf einem Constrained Longitudinal Datenanalyse Modell mit dem jeweiligen PRO-Wert als Zielgröße und Behandlung, Subgruppe, Visite, der Interaktion aus Behandlung und Subgruppe, der Interaktion aus Behandlung und Visite, der Interaktion aus Subgruppe und Visite sowie der Interaktion aus Behandlung, Subgruppe und Visite als Kovariaten CPS: Combined Positive Score; CRT: Chemoradiotherapy (Radiochemotherapie); EORTC QLQ-H&N35: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire (Head and Neck Cancer Module) – Core 35 items; KI: Konfidenzintervall; PRO: Patient Reported Outcome; RT: Radiotherapie; SD: Standardabweichung; SoC: Standard of Care										

Für die Symptomskala Schlucken des EORTC QLQ-H&N35 lässt sich eine potenzielle Effektmodifikation in der Subgruppe nach Region (Nordamerika vs. Europäische Union vs. Rest der Welt) beobachten.

In der Subgruppenkategorie Region ergibt sich ein positiver Interaktionstest von $p = 0,023$. Die Ergebnisse der Kategorie Region (Nordamerika vs. Europäische Union vs. Rest der Welt) zeigen in verschiedene Richtungen, wobei alle drei Subgruppenausprägungen nicht signifikant sind (Tabelle 4-76).

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

Tabelle 4-77: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) für den Endpunkt Krankheitssymptomatik für die Symptomskala Gefühlsstörungen des EORTC QLQ-H&N35 zur post-adjuvanten CRT/RT Woche 51 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 689 ^a EORTC QLQ-H&N35 Symptomskala Gefühlsstörungen	Baseline		Post-adjuvante CRT/RT Woche 51		Änderung von Baseline zur post-adjuvanten CRT/RT Woche 51		Pembrolizumab vs. SoC			p-Wert für Interaktions- test ^f
							Mittelwert- differenz zur post- adjuvanten CRT/RT Woche 51		Standardisierte Mittelwertdifferenz zur post- adjuvanten CRT/RT Woche 51	
	N ^b	Mittelwert (SD)	N ^b	Mittelwert (SD)	N ^c	Mittelwert [95 %-KI] ^d	[95 %-KI] ^d	p-Wert	[95 %-KI] ^e	
Region										
Europäische Union										
Pembrolizumab	125	7,47 (15,48)	54	30,56 (26,65)	132	22,62 [16,11; 29,12]	9,78	0,027	0,39	0,028
SoC	113	8,70 (18,11)	55	17,88 (25,02)	126	12,84 [6,80; 18,88]	[1,12; 18,44]		[0,04; 0,73]	
Nordamerika										
Pembrolizumab	56	18,15 (23,41)	11	24,24 (21,56)	59	9,39 [-0,74; 19,53]	0,11	0,987	-	
SoC	31	13,98 (21,12)	12	22,22 (17,88)	37	9,28 [-0,99; 19,55]	[-13,40; 13,63]			
Rest der Welt										
Pembrolizumab	143	9,56 (18,61)	74	19,82 (25,68)	149	10,66 [5,04; 16,28]	-4,29	0,292	-	
SoC	121	8,68 (15,83)	58	26,72 (25,54)	128	14,95 [8,52; 21,38]	[-12,27; 3,69]			
a: Database cutoff date: 25. Juli 2024 b: Anzahl der Patient:innen im PRO Full-Analysis-Set mit CPS ≥ 1 für die Daten zum entsprechenden Zeitpunkt vorliegen c: Anzahl der Patient:innen in der PRO Full-Analysis-Set Population mit CPS ≥ 1 mit verfügbaren Daten für die Analyse d: Basierend auf einem Constrained Longitudinal Datenanalyse Modell mit dem jeweiligen PRO-Wert als Zielgröße und der Interaktion aus Behandlung und Visite als Kovariaten e: Die standardisierte Mittelwertdifferenz (Hedges´ g) wird nur berechnet, wenn das Konfidenzintervall für die Mittelwertdifferenz die Null ausschließt f: Basierend auf einem Constrained Longitudinal Datenanalyse Modell mit dem jeweiligen PRO-Wert als Zielgröße und Behandlung, Subgruppe, Visite, der Interaktion aus Behandlung und Subgruppe, der Interaktion aus Behandlung und Visite, der Interaktion aus Subgruppe und Visite sowie der Interaktion aus Behandlung, Subgruppe und Visite als Kovariaten CPS: Combined Positive Score; CRT: Chemoradiotherapy (Radiochemotherapie); EORTC QLQ-H&N35: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire (Head and Neck Cancer Module) – Core 35 items; KI: Konfidenzintervall; PRO: Patient Reported Outcome; RT: Radiotherapie; SD: Standardabweichung; SoC: Standard of Care										

Für die Symptomskala Gefühlsstörungen des EORTC QLQ-H&N35 lässt sich eine potenzielle Effektmodifikation in der Subgruppe nach Region (Nordamerika vs. Europäische Union vs. Rest der Welt) beobachten.

In der Subgruppenkategorie Region ergibt sich ein positiver Interaktionstest von $p = 0,028$. In der Subgruppenausprägung Region = Europäische Union zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab (Mittelwertdifferenz [95 %-KI]: 9,78 [1,12; 18,44]; $p = 0,027$). Das 95 %-KI zu Hedges' g liegt allerdings nicht vollständig außerhalb des Bereichs von -0,2 bis 0,2, sodass davon auszugehen ist, dass die Effektschätzer in einem irrelevanten Bereich liegen. In den Subgruppenausprägungen Region = Nordamerika und Region = Rest der Welt zeigen sich hingegen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Pembrolizumab und SoC (Tabelle 4-77).

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

Tabelle 4-78: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) für den Endpunkt Krankheitssymptomatik für die Symptomskala Sprachprobleme des EORTC QLQ-H&N35 zur post-adjuvanten CRT/RT Woche 51 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 689 ^a EORTC QLQ-H&N35 Symptomskala Sprachprobleme	Baseline		Post-adjuvante CRT/RT Woche 51		Änderung von Baseline zur post-adjuvanten CRT/RT Woche 51		Pembrolizumab vs. SoC			p-Wert für Interaktions- test ^f
							Mittelwert- differenz zur post- adjuvanten CRT/RT Woche 51		Standardisierte Mittelwertdifferenz zur post- adjuvanten CRT/RT Woche 51	
	N ^b	Mittelwert (SD)	N ^b	Mittelwert (SD)	N ^c	Mittelwert [95 %-KI] ^d	[95 %-KI] ^d	p-Wert	[95 %-KI] ^e	
Alter										
< 65										
Pembrolizumab	222	22,82 (26,67)	99	29,74 (27,25)	232	7,84 [3,57; 12,10]	5,54	0,067	-	0,009
SoC	176	27,46 (27,83)	84	24,21 (20,42)	192	2,30 [-2,32; 6,91]	[-0,38; 11,46]			
≥ 65										
Pembrolizumab	102	31,70 (29,48)	40	26,39 (26,23)	108	3,25 [-4,77; 11,27]	-7,76	0,145	-	
SoC	89	20,72 (25,69)	41	33,33 (29,50)	99	11,01 [3,25; 18,77]	[-18,23; 2,71]			
a: Database cutoff date: 25. Juli 2024										
b: Anzahl der Patient:innen im PRO Full-Analysis-Set mit CPS ≥ 1 für die Daten zum entsprechenden Zeitpunkt vorliegen										
c: Anzahl der Patient:innen in der PRO Full-Analysis-Set Population mit CPS ≥ 1 mit verfügbaren Daten für die Analyse										
d: Basierend auf einem Constrained Longitudinal Datenanalyse Modell mit dem jeweiligen PRO-Wert als Zielgröße und der Interaktion aus Behandlung und Visite als Kovariaten										
e: Die standardisierte Mittelwertdifferenz (Hedges' g) wird nur berechnet, wenn das Konfidenzintervall für die Mittelwertdifferenz die Null ausschließt										
f: Basierend auf einem Constrained Longitudinal Datenanalyse Modell mit dem jeweiligen PRO-Wert als Zielgröße und Behandlung, Subgruppe, Visite, der Interaktion aus Behandlung und Subgruppe, der Interaktion aus Behandlung und Visite, der Interaktion aus Subgruppe und Visite sowie der Interaktion aus Behandlung, Subgruppe und Visite als Kovariaten										
CPS: Combined Positive Score; CRT: Chemoradiotherapy (Radiochemotherapie); EORTC QLQ-H&N35: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire (Head and Neck Cancer Module) - Core 35 items; KI: Konfidenzintervall; PRO: Patient Reported Outcome; RT: Radiotherapie; SD: Standardabweichung; SoC: Standard of Care										

Für die Symptomskala Sprachprobleme des EORTC QLQ-H&N35 lässt sich eine potenzielle Effektmodifikation in der Subgruppe nach Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre) beobachten.

In der Subgruppenkategorie Alter ergibt sich ein positiver Interaktionstest von $p = 0,009$. Die Ergebnisse der Kategorie Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre) zeigen in entgegengesetzte Richtungen, wobei beide nicht signifikant sind (Tabelle 4-78).

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

Tabelle 4-79: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) für den Endpunkt Krankheitssymptomatik für die Symptomskala Verminderte Sexualität des EORTC QLQ-H&N35 zur post-adjuvanten CRT/RT Woche 51 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 689 ^a EORTC QLQ-H&N35 Symptomskala Verminderte Sexualität	Baseline		Post-adjuvante CRT/RT Woche 51		Änderung von Baseline zur post-adjuvanten CRT/RT Woche 51		Pembrolizumab vs. SoC			p-Wert für Interaktions test ^f
							Mittelwert-differenz zur post-adjuvanten CRT/RT Woche 51		Standardisierte Mittelwertdifferenz zur post-adjuvanten CRT/RT Woche 51	
	N ^b	Mittelwert (SD)	N ^b	Mittelwert (SD)	N ^c	Mittelwert [95 %-KI] ^d	[95 %-KI] ^d	p-Wert	[95 %-KI] ^e	
Region										
Europäische Union										
Pembrolizumab	124	18,95 (29,09)	52	31,41 (32,45)	132	15,23 [7,72; 22,74]	9,08	0,074	-	0,009
SoC	112	24,55 (32,42)	55	26,06 (30,56)	125	6,16 [-1,12; 13,43]	[-0,88; 19,04]			
Nordamerika										
Pembrolizumab	54	24,69 (38,27)	10	5,00 (11,25)	59	-7,94 [-19,59; 3,71]	-12,71	0,145	-	
SoC	31	47,85 (41,89)	12	27,78 (31,25)	37	4,77 [-11,30; 20,85]	[-29,83; 4,40]			
Rest der Welt										
Pembrolizumab	143	26,69 (34,15)	73	15,75 (25,74)	149	-4,26 [-10,16; 1,64]	-12,18	0,004	-0,40	
SoC	121	20,94 (31,22)	58	27,30 (30,22)	128	7,92 [0,99; 14,86]	[-20,53; -3,83]		[-0,67; -0,13]	
a: Database cutoff date: 25. Juli 2024										
b: Anzahl der Patient:innen im PRO Full-Analysis-Set mit CPS ≥ 1 für die Daten zum entsprechenden Zeitpunkt vorliegen										
c: Anzahl der Patient:innen in der PRO Full-Analysis-Set Population mit CPS ≥ 1 mit verfügbaren Daten für die Analyse										
d: Basierend auf einem Constrained Longitudinal Datenanalyse Modell mit dem jeweiligen PRO-Wert als Zielgröße und der Interaktion aus Behandlung und Visite als Kovariaten										
e: Die standardisierte Mittelwertdifferenz (Hedges´ g) wird nur berechnet, wenn das Konfidenzintervall für die Mittelwertdifferenz die Null ausschließt										
f: Basierend auf einem Constrained Longitudinal Datenanalyse Modell mit dem jeweiligen PRO-Wert als Zielgröße und Behandlung, Subgruppe, Visite, der Interaktion aus Behandlung und Subgruppe, der Interaktion aus Behandlung und Visite, der Interaktion aus Subgruppe und Visite sowie der Interaktion aus Behandlung, Subgruppe und Visite als Kovariaten										
CPS: Combined Positive Score; CRT: Chemoradiotherapy (Radiochemotherapie); EORTC QLQ-H&N35: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire (Head and Neck Cancer Module) - Core 35 items; KI: Konfidenzintervall; PRO: Patient Reported Outcome; RT: Radiotherapie; SD: Standardabweichung; SoC: Standard of Care										

Für die Symptomskala Verminderte Sexualität des EORTC QLQ-H&N35 lässt sich eine potenzielle Effektmodifikation in der Subgruppe nach Region (Nordamerika vs. Europäische Union vs. Rest der Welt) beobachten.

In der Subgruppenkategorie Region ergibt sich ein positiver Interaktionstest von $p = 0,009$. In der Subgruppenausprägung Region = Rest der Welt zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab (Mittelwertdifferenz [95 %-KI]: -12,18 [-20,53; -3,83]; $p = 0,004$). Das 95 %-KI zu Hedges' g liegt allerdings nicht vollständig außerhalb des Bereichs von -0,2 bis 0,2, sodass davon auszugehen ist, dass die Effektschätzer in einem irrelevanten Bereich liegen. In den Subgruppenausprägungen Region = Europäische Union und Region = Nordamerika zeigen sich hingegen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Pembrolizumab und SoC (Tabelle 4-79).

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

Tabelle 4-80: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) für den Endpunkt Krankheitssymptomatik für die Symptomskala Klebriger Speichel des EORTC QLQ-H&N35 zur post-adjuvanten CRT/RT Woche 51 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 689 ^a EORTC QLQ-H&N35 Symptomskala Klebriger Speichel	Baseline		Post-adjuvante CRT/RT Woche 51		Änderung von Baseline zur post-adjuvanten CRT/RT Woche 51		Pembrolizumab vs. SoC			p-Wert für Interaktions- test ^f
							Mittelwert- differenz zur post- adjuvanten CRT/RT Woche 51		Standardisierte Mittelwertdifferenz zur post- adjuvanten CRT/RT Woche 51	
	N ^b	Mittelwert (SD)	N ^b	Mittelwert (SD)	N ^c	Mittelwert [95 %-KI] ^d	[95 %-KI] ^d	p-Wert	[95 %-KI] ^e	
Geschlecht										
Weiblich										
Pembrolizumab	72	26,85 (30,46)	30	38,89 (35,11)	75	13,06 [0,57; 25,56]	-9,50	0,270	-	0,030
SoC	53	26,42 (34,19)	29	47,13 (32,75)	60	22,56 [9,81; 35,30]	[-26,54; 7,54]			
Männlich										
Pembrolizumab	252	29,37 (34,98)	109	35,17 (33,89)	265	8,65 [2,73; 14,58]	7,80	0,044	0,25	
SoC	212	28,14 (33,40)	96	28,47 (27,77)	231	0,85 [-5,35; 7,05]	[0,21; 15,40]		[0,01; 0,49]	
a: Database cutoff date: 25. Juli 2024										
b: Anzahl der Patient:innen im PRO Full-Analysis-Set mit CPS ≥ 1 für die Daten zum entsprechenden Zeitpunkt vorliegen										
c: Anzahl der Patient:innen in der PRO Full-Analysis-Set Population mit CPS ≥ 1 mit verfügbaren Daten für die Analyse										
d: Basierend auf einem Constrained Longitudinal Datenanalyse Modell mit dem jeweiligen PRO-Wert als Zielgröße und der Interaktion aus Behandlung und Visite als Kovariaten										
e: Die standardisierte Mittelwertdifferenz (Hedges’ g) wird nur berechnet, wenn das Konfidenzintervall für die Mittelwertdifferenz die Null ausschließt										
f: Basierend auf einem Constrained Longitudinal Datenanalyse Modell mit dem jeweiligen PRO-Wert als Zielgröße und Behandlung, Subgruppe, Visite, der Interaktion aus Behandlung und Subgruppe, der Interaktion aus Behandlung und Visite, der Interaktion aus Subgruppe und Visite sowie der Interaktion aus Behandlung, Subgruppe und Visite als Kovariaten										
CPS: Combined Positive Score; CRT: Chemoradiotherapy (Radiochemotherapie); EORTC QLQ-H&N35: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire (Head and Neck Cancer Module) - Core 35 items; KI: Konfidenzintervall; PRO: Patient Reported Outcome; RT: Radiotherapie; SD: Standardabweichung; SoC: Standard of Care										

Für die Symptomskala Klebriger Speichel des EORTC QLQ-H&N35 lässt sich eine potenzielle Effektmodifikation in der Subgruppe nach Geschlecht (weiblich vs. männlich) beobachten.

In der Subgruppenkategorie Geschlecht ergibt sich ein positiver Interaktionstest von $p = 0,030$. In der Subgruppenausprägung Geschlecht = männlich zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Pembrolizumab (Mittelwertdifferenz [95 %-KI]: 7,80 [0,21; 15,40]; $p = 0,044$). Das 95 %-KI zu Hedges' g liegt allerdings nicht vollständig außerhalb des Bereichs von -0,2 bis 0,2, sodass davon auszugehen ist, dass die Effektschätzer in einem irrelevanten Bereich liegen. In den Subgruppenausprägungen Geschlecht = weiblich zeigt sich hingegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Pembrolizumab und SoC (Tabelle 4-80).

EQ-5D VAS

Für den Endpunkt EQ-5D VAS ergaben sich keine signifikanten Interaktionstests ($p < 0,05$).

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Globaler Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30

Für den Endpunkt Globaler Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 ergaben sich keine signifikanten Interaktionstests ($p < 0,05$).

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

Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30

Tabelle 4-81: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität für die Funktionsskala Soziale Funktion des EORTC QLQ-C30 zur post-adjuvanten CRT/RT Woche 51 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 689 ^a EORTC QLQ-C30 Funktionsskala Soziale Funktion	Baseline		Post-adjuvante CRT/RT Woche 51		Änderung von Baseline zur post-adjuvanten CRT/RT Woche 51		Pembrolizumab vs. SoC			p-Wert für Interaktionstest ^f
							Mittelwert- differenz zur post- adjuvanten CRT/RT Woche 51		Standardisierte Mittelwertdifferenz zur post- adjuvanten CRT/RT Woche 51	
	N ^b	Mittelwert (SD)	N ^b	Mittelwert (SD)	N ^c	Mittelwert [95 %-KI] ^d	[95 %-KI] ^d	p-Wert	[95 %-KI] ^e	
Region										
Europäische Union										
Pembrolizumab	124	82,80 (23,27)	54	79,32 (24,85)	132	-5,74 [-11,82; 0,35]	-1,93	0,634	-	0,005
SoC	113	78,76 (24,62)	55	79,09 (23,62)	126	-3,81 [-9,72; 2,11]	[-9,88; 6,02]			
Nordamerika										
Pembrolizumab	56	75,00 (27,15)	11	77,27 (17,12)	59	-0,45 [-7,96; 7,06]	-17,13	0,003	-0,89	
SoC	31	67,20 (29,02)	12	90,28 (13,22)	37	16,68 [7,58; 25,79]	[-28,37; -5,90]		[-1,48; -0,31]	
Rest der Welt										
Pembrolizumab	144	81,37 (23,94)	74	87,84 (16,39)	149	1,46 [-3,00; 5,92]	8,11	0,011	0,35	
SoC	121	83,61 (23,37)	58	79,02 (22,85)	128	-6,66 [-11,74; -1,58]	[1,87; 14,35]		[0,08; 0,62]	
a: Database cutoff date: 25. Juli 2024 b: Anzahl der Patient:innen im PRO Full-Analysis-Set mit CPS ≥ 1 für die Daten zum entsprechenden Zeitpunkt vorliegen c: Anzahl der Patient:innen in der PRO Full-Analysis-Set Population mit CPS ≥ 1 mit verfügbaren Daten für die Analyse d: Basierend auf einem Constrained Longitudinal Datenanalyse Modell mit dem jeweiligen PRO-Wert als Zielgröße und der Interaktion aus Behandlung und Visite als Kovariaten e: Die standardisierte Mittelwertdifferenz (Hedges’ g) wird nur berechnet, wenn das Konfidenzintervall für die Mittelwertdifferenz die Null ausschließt f: Basierend auf einem Constrained Longitudinal Datenanalyse Modell mit dem jeweiligen PRO-Wert als Zielgröße und Behandlung, Subgruppe, Visite, der Interaktion aus Behandlung und Subgruppe, der Interaktion aus Behandlung und Visite, der Interaktion aus Subgruppe und Visite sowie der Interaktion aus Behandlung, Subgruppe und Visite als Kovariaten CPS: Combined Positive Score; CRT: Chemoradiotherapy (Radiochemotherapie); EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Core 30; KI: Konfidenzintervall; PRO: Patient Reported Outcome; RT: Radiotherapie; SD: Standardabweichung; SoC: Standard of Care										

Für die Funktionsskala Soziale Funktion des EORTC QLQ-C30 lässt sich eine potenzielle Effektmodifikation in der Subgruppe nach Region (Nordamerika vs. Europäische Union vs. Rest der Welt) beobachten.

In der Subgruppenkategorie Region ergibt sich ein positiver Interaktionstest von $p = 0,005$. In der Subgruppenausprägung Region = Nordamerika zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab (Mittelwertdifferenz [95 %-KI]: -17,13 [-28,37; -5,90]; $p = 0,003$). Für die Subgruppenausprägung Region = Rest der Welt ergibt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Pembrolizumab (Mittelwertdifferenz [95 %-KI]: 8,11 [1,87; 14,35]; $p = 0,011$). Das 95 %-KI zu Hedges' g liegt allerdings nicht für alle Subgruppenausprägungen vollständig außerhalb des Bereichs von -0,2 bis 0,2, sodass davon auszugehen ist, dass die Effektschätzer in einem irrelevanten Bereich liegen. In der Subgruppenausprägung Region = Europäische Union zeigt sich hingegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Pembrolizumab und SoC (Tabelle 4-81).

Nebenwirkungen

Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten

Unerwünschte Ereignisse gesamt

Für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt ergaben sich keine signifikanten Interaktionstests ($p < 0,05$).

Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse

Für den Endpunkt Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse gesamt ergaben sich keine signifikanten Interaktionstests ($p < 0,05$).

Schwere Unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)

Tabelle 4-82: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 689 ^a	Pembrolizumab			SoC			Pembrolizumab vs. SoC		p-Wert für Interaktions-test ^f
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)	N ^b	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Wochen [95 %-KI]	N ^b	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] ^d	p-Wert ^{d,e}	
Geschlecht									
Männlich	270	196 (72,6)	13,3 [10,3; 15,9]	237	180 (75,9)	9,1 [7,0; 10,1]	0,58 [0,47; 0,71]	< 0,001	0,011
Weiblich	75	67 (89,3)	7,4 [6,0; 11,4]	63	44 (69,8)	6,1 [1,0; 11,3]	0,93 [0,63; 1,37]	0,710	

a: Database cutoff date: 25. Juli 2024
b: Anzahl der Patient:innen: All-Participants-as-Treated Population mit CPS ≥ 1
c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten
d: Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Efron's Methode des Tie-Handling und Behandlung als Kovariate
e: Zweiseitiger p-Wert mittels Wald-Test
f: Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Behandlung und Subgruppe als Kovariate und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert anhand Likelihood Ratio Test)
CPS: Combined Positive Score; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; KI: Konfidenzintervall; SoC: Standard of Care

Für den Endpunkt Schwere Unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) lässt sich eine potenzielle Effektmodifikation für die Subgruppen Geschlecht beobachten.

In der Subgruppenkategorie Geschlecht ergibt sich ein positiver Interaktionstest von $p = 0,011$. In der Subgruppenausprägung Geschlecht = männlich zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,58 [0,47; 0,71]; $p < 0,001$) zugunsten von Pembrolizumab. In der Subgruppenausprägung Geschlecht = weiblich zeigt sich hingegen kein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,93 [0,63; 1,37]; $p = 0,710$) zwischen Pembrolizumab und SoC.

Therapieabbruch wegen Unerwünschter Ereignisse

Für den Endpunkt Therapieabbruch wegen Unerwünschter Ereignisse ergaben sich keine signifikanten Interaktionstests ($p < 0,05$).

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

Tabelle 4-83: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) für SOC aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 689 ^a	Pembrolizumab			SoC			Pembrolizumab vs. SoC		p-Wert für Interaktions-test ^f	
Unerwünschte Ereignisse	N ^b	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Wochen [95 %-KI]	N ^b	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] ^d	p-Wert ^{d,e}		
SOC ^g : Untersuchungen										
Region										
Nordamerika	62	42 (67,7)	12,7 [7,6; 15,4]	40	21 (52,5)	9,6 [6,9; -]	0,98 [0,58; 1,68]	0,955	0,003	
Europäische Union	134	87 (64,9)	13,4 [11,3; 16,9]	127	70 (55,1)	12,9 [10,1; 20,7]	1,02 [0,73; 1,41]	0,918		
Rest der Welt	149	93 (62,4)	16,9 [15,1; 20,1]	133	87 (65,4)	9,4 [7,3; 10,9]	0,47 [0,35; 0,65]	< 0,001		
SOC ^g : Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen										
Region										
Nordamerika	62	41 (66,1)	15,0 [6,9; 20,4]	40	29 (72,5)	5,6 [0,7; 7,6]	0,45 [0,27; 0,75]	0,002	0,030	
Europäische Union	134	70 (52,2)	27,1 [15,3; 43,9]	127	54 (42,5)	Nicht erreicht [12,3; -]	0,96 [0,67; 1,40]	0,850		
Rest der Welt	149	69 (46,3)	32,4 [17,1; -]	133	59 (44,4)	20,7 [11,7; -]	0,73 [0,51; 1,05]	0,092		
a: Database cutoff date: 25. Juli 2024										
b: Anzahl der Patient:innen: All-Participants-as-Treated Population mit CPS ≥ 1										
c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten										
d: Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Efron's Methode des Tie-Handling und Behandlung als Kovariate										
e: Zweiseitiger p-Wert mittels Wald-Test										
f: Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Behandlung und Subgruppe als Kovariate und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert anhand Likelihood Ratio Test)										
g: Eine Systemorganklasse wird dargestellt, wenn Ereignisse bei mindestens 10 % der Patient:innen in einem Studienarm ODER Ereignisse bei mindestens 10 Patient:innen UND bei mindestens 1 % der Patient:innen in einem Studienarm auftreten und ein signifikanter Unterschied bei Betrachtung der Zielpopulation vorliegt (p < 0,05)										
CPS: Combined Positive Score; KI: Konfidenzintervall; SoC: Standard of Care; SOC: Systemorganklasse										

Tabelle 4-84: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) für PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 689 ^a	Pembrolizumab			SoC			Pembrolizumab vs. SoC		p-Wert für Interaktions- test ^f	
Unerwünschte Ereignisse	N ^b	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Wochen [95 %-KI]	N ^b	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] ^d	p-Wert ^{d,e}		
SOC: Erkrankungen des Nervensystems - PT ^g : Dysgeusie										
PD-L1 Status										
TPS < 50%	243	29 (11,9)	Nicht erreicht [-; -]	203	39 (19,2)	Nicht erreicht [-; -]	0,44 [0,27; 0,73]	0,001	0,042	
TPS ≥ 50 %	102	25 (24,5)	Nicht erreicht [-; -]	97	19 (19,6)	Nicht erreicht [-; -]	1,00 [0,54; 1,84]	0,993		
SOC: Endokrine Erkrankungen - PT ^g : Hyperthyreose										
Alter										
< 65	235	26 (11,1)	Nicht erreicht [-; -]	195	5 (2,6)	Nicht erreicht [-; -]	3,65 [1,39; 9,60]	0,009	0,045	
≥ 65	110	4 (3,6)	Nicht erreicht [-; -]	105	5 (4,8)	Nicht erreicht [-; -]	0,80 [0,22; 3,00]	0,746		
SOC: Psychiatrische Erkrankungen - PT ^g : Schlaflosigkeit										
Geschlecht										
Männlich	270	46 (17,0)	Nicht erreicht [-; -]	237	24 (10,1)	Nicht erreicht [-; -]	1,48 [0,90; 2,45]	0,125	0,021	
Weiblich	75	13 (17,3)	Nicht erreicht [-; -]	63	1 (1,6)	Nicht erreicht [-; -]	8,87 [1,13; 69,35]	0,037		
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen - PT ^g : Pneumonie										
Geschlecht										
Männlich	270	23 (8,5)	Nicht erreicht [-; -]	237	19 (8,0)	Nicht erreicht [22,7; -]	0,71 [0,36; 1,37]	0,300	0,033	
Weiblich	75	1 (1,3)	Nicht erreicht [-; -]	63	6 (9,5)	Nicht erreicht [-; -]	0,04 ^h [0,00; 1,09]	0,057 ^h		
PD-L1 Status										
TPS < 50%	243	23 (9,5)	Nicht erreicht [-; -]	203	18 (8,9)	Nicht erreicht [22,4; -]	0,73 [0,38; 1,42]	0,359	0,028	
TPS ≥ 50 %	102	1 (1,0)	Nicht erreicht [-; -]	97	7 (7,2)	Nicht erreicht [22,7; -]	0,02 ^h [0,00; 0,67]	0,029 ^h		
SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes - PT ^g : Juckreiz										
Alter										
< 65	235	28 (11,9)	Nicht erreicht [-; -]	195	6 (3,1)	Nicht erreicht [-; -]	2,67 [1,07; 6,65]	0,035	0,038	
≥ 65	110	10 (9,1)	Nicht erreicht [-; -]	105	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	13,70 ^h [0,63; 298,05]	0,096 ^h		
SOC: Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen - PT ^g : Hautschädigung durch Strahlen										
Geschlecht										
Männlich	270	106 (39,3)	25,0 [19,0; -]	237	118 (49,8)	13,1 [11,9; 17,1]	0,43 [0,33; 0,56]	< 0,001	0,029	
Weiblich	75	34 (45,3)	18,1 [16,0; 22,3]	63	24 (38,1)	Nicht erreicht [10,6; -]	0,69 [0,40; 1,20]	0,189		

Studie: KEYNOTE 689 ^a	Pembrolizumab		SoC		Pembrolizumab vs. SoC		p-Wert für Interaktions-test ^f
Unerwünschte Ereignisse	Patient:innen mit Ereignis N ^b n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Wochen [95 %-KI]	Patient:innen mit Ereignis N ^b n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] ^d	p-Wert ^{d,e}	
a: Database cutoff date: 25. Juli 2024							
b: Anzahl der Patient:innen: All-Participants-as-Treated Population mit CPS ≥ 1							
c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten							
d: Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Efron's Methode des Tie-Handling und Behandlung als Kovariate							
e: Zweiseitiger p-Wert mittels Wald-Test							
f: Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Behandlung und Subgruppe als Kovariate und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert anhand Likelihood Ratio Test)							
g: Ein spezifisches unerwünschtes Ereignis wird dargestellt, wenn Ereignisse bei mindestens 10 % der Patient:innen in einem Studienarm ODER Ereignisse bei mindestens 10 Patient:innen und bei mindestens 1 % der Patient:innen in einem Studienarm auftreten und ein signifikanter Unterschied bei Betrachtung der Zielpopulation vorliegt (p < 0,05) und der p-Wert der Interaktion kleiner als 0,05 ist.							
h: Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Behandlung als Kovariate und der Breslow's Methode für das Tie-Handling; Berechnung mit der penalisierten Likelihood nach Firth							
CPS: Combined Positive Score; KI: Konfidenzintervall; PD-L1: Programmed Cell Death–Ligand 1; PT: Preferred Terms; SoC: Standard of Care; SOC: Systemorganklasse; TPS: Tumor Proportion Score							

Für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) lassen sich folgende potenzielle Effektmodifikationen feststellen (Tabelle 4-83; Tabelle 4-84):

- SOC Untersuchungen, Subgruppe Region (p-Wert im Interaktionstest von $p = 0,003$)
- SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen, Subgruppe Region (p-Wert im Interaktionstest von $p = 0,030$)
- PT Dysgeusie, Subgruppe PD-L1 TPS-Status (p-Wert im Interaktionstest von $p = 0,042$)
- PT Hyperthyreose, Subgruppe Alter (p-Wert im Interaktionstest von $p = 0,045$)
- PT Schlaflosigkeit, Subgruppe Geschlecht (p-Wert im Interaktionstest von $p = 0,021$)
- PT Pneumonie, Subgruppe Geschlecht (p-Wert im Interaktionstest von $p = 0,033$)
- PT Pneumonie, Subgruppe PD-L1 TPS-Status (p-Wert im Interaktionstest von $p = 0,028$)
- PT Juckreiz, Subgruppe Alter (p-Wert im Interaktionstest von $p = 0,038$)
- PT Hautschädigung durch Strahlen, Subgruppe Geschlecht (p-Wert im Interaktionstest von $p = 0,029$)

Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse (SOC und PT)

Die Subgruppenanalysen für Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT mit statistisch signifikantem Interaktionsterm liegen unterhalb der Inzidenzschwellenwerte und werden deshalb nicht dargestellt.

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

Tabelle 4-85: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) für den Endpunkt Schwere Unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) für SOC aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 689 ^a	Pembrolizumab			SoC			Pembrolizumab vs. SoC		p-Wert für Interaktions-test ^f
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)	N ^b	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Wochen [95 %-KI]	N ^b	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] ^d	p-Wert ^{d,e}	
SOC ^g : Untersuchungen									
Geschlecht									
Männlich	270	84 (31,1)	Nicht erreicht [-; -]	237	79 (33,3)	37,4 [23,9; -]	0,51 [0,36; 0,71]	< 0,001	0,013
Weiblich	75	29 (38,7)	33,9 [20,9; -]	63	14 (22,2)	27,6 [18,9; -]	0,95 [0,47; 1,91]	0,878	
a: Database cutoff date: 25. Juli 2024									
b: Anzahl der Patient:innen: All-Participants-as-Treated Population mit CPS ≥ 1									
c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten									
d: Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Efron's Methode des Tie-Handling und Behandlung als Kovariate									
e: Zweiseitiger p-Wert mittels Wald-Test									
f: Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Behandlung und Subgruppe als Kovariate und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert anhand Likelihood Ratio Test)									
g: Eine Systemorganklasse wird dargestellt, wenn Ereignisse bei mindestens 5 % der Patient:innen in einem Studienarm ODER Ereignisse bei mindestens 10 Patient:innen UND bei mindestens 1 % der Patient:innen in einem Studienarm auftreten, ein signifikanter Unterschied bei Betrachtung der Zielpopulation vorliegt (p < 0,05) und der p-Wert der Interaktion kleiner als 0,05 ist.									
CPS: Combined Positive Score; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; KI: Konfidenzintervall; SoC: Standard of Care; SOC: Systemorganklasse									

Tabelle 4-86: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) für den Endpunkt Schwere Unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) für PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 689 ^a	Pembrolizumab			SoC			Pembrolizumab vs. SoC		p-Wert für Interaktions-test ^f
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)	N ^b	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Wochen [95 %-KI]	N ^b	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] ^d	p-Wert ^{d,e}	
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen - PT*: Pneumonie									
Geschlecht									
Männlich	270	12 (4,4)	Nicht erreicht [-; -]	237	16 (6,8)	Nicht erreicht [23,7; -]	0,33 [0,14; 0,80]	0,014	0,023
Weiblich	75	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	63	5 (7,9)	Nicht erreicht [-; -]	0,05 ^h [0,00; 1,36]	0,076 ^h	
PD-L1 Status									
TPS < 50%	243	12 (4,9)	Nicht erreicht [-; -]	203	14 (6,9)	Nicht erreicht [22,4; -]	0,39 [0,16; 0,95]	0,038	0,010
TPS ≥ 50 %	102	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	97	7 (7,2)	Nicht erreicht [23,7; -]	0,02 ^h [0,00; 0,68]	0,029 ^h	
a: Database cutoff date: 25. Juli 2024									
b: Anzahl der Patient:innen: All-Participants-as-Treated Population mit CPS ≥ 1									
c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten									
d: Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Efron's Methode des Tie-Handling und Behandlung als Kovariate									
e: Zweiseitiger p-Wert mittels Wald-Test									
f: Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Behandlung und Subgruppe als Kovariate und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert anhand Likelihood Ratio Test)									
g: Ein spezifisches unerwünschtes Ereignis wird dargestellt, wenn Ereignisse bei mindestens 5 % der Patient:innen in einem Studienarm ODER Ereignisse bei mindestens 10 Patient:innen und bei mindestens 1 % der Patient:innen in einem Studienarm auftreten und ein signifikanter Unterschied bei Betrachtung der Zielpopulation vorliegt (p < 0,05)									
h: Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Behandlung als Kovariate und der Breslow's Methode für das Tie-Handling; Berechnung mit der penalisierten Likelihood nach Firth									
CPS: Combined Positive Score; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; KI: Konfidenzintervall; PD-L1: Programmed Cell Death–Ligand 1; PT: Preferred Terms; SoC: Standard of Care; SOC: Systemorganklasse; TPS: Tumor Proportion Score									

Für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) lassen sich folgende potenzielle Effektmodifikationen feststellen (Tabelle 4-85; Tabelle 4-86):

- SOC Untersuchungen, Subgruppe Geschlecht (p-Wert im Interaktionstest von $p = 0,013$)
- PT Pneumonie, Subgruppe Geschlecht (p-Wert im Interaktionstest von $p = 0,023$)
- PT Pneumonie, Subgruppe PD-L1 TPS-Status (p-Wert im Interaktionstest von $p = 0,010$)

Fazit zu den Subgruppenanalysen

Im Hinblick auf die Problematik des multiplen Testens, insbesondere im Zusammenhang mit der großen Anzahl an Tests, die für die Subgruppenanalysen durchgeführt werden, sowie der in einzelnen Subgruppen geringen Ereigniszahl als auch einer fehlenden biologischen Rationale, wird insgesamt nur von scheinbaren Effektmodifikationen als Folge falsch positiver Interaktionstests ausgegangen.

4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT

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

Studienbericht

Merck Sharp & Dohme LLC R, NJ, USA. Studienbericht KEYNOTE 689 (MK-3475-689): A Phase III, Randomized, Open-label Study to Evaluate Pembrolizumab as Neoadjuvant Therapy and in Combination With Standard of Care as Adjuvant Therapy for Stage III-IVA Resectable Locoregionally Advanced Head and Neck Squamous Cell Carcinoma (LA HNSCC), 2025 (104).

Studienregistereinträge

ClinicalTrials.gov

ClinicalTrials.gov.: NCT03765918: A Phase III, Randomized, Open-label Study to Evaluate Pembrolizumab as Neoadjuvant Therapy and in Combination With Standard of Care as Adjuvant Therapy for Stage III-IVA Resectable Locoregionally Advanced Head and Neck Squamous Cell Carcinoma (LA HNSCC), 2018 (101).

European Union Clinical Trials Register

EU-CTR: 2017-001139-38: A Phase III, Randomized, Open-label Study to Evaluate Pembrolizumab as Neoadjuvant Therapy and in Combination With Standard of Care as Adjuvant Therapy for Stage III-IVA Resectable Locoregionally Advanced Head and Neck Squamous Cell Carcinoma (LA HNSCC), 2017 (102).

Clinical Trials Information System

CTIS: 2022-500254-41-00: A Phase III, Randomized, Open-label Study to Evaluate Pembrolizumab as Neoadjuvant Therapy and in Combination With Standard of Care as Adjuvant Therapy for Stage III-IVA Resectable Locoregionally Advanced Head and Neck Squamous Cell Carcinoma (LA HNSCC), 2018 (103).

Publikation

Uppaluri, R., Haddad, R. I., Tao, Y., Le Tourneau, C., Lee, N. Y., Westra, W., et al 2025. Neoadjuvant and Adjuvant Pembrolizumab in Locally Advanced Head and Neck Cancer. *New England Journal of Medicine*, 393(1), 37-50 (100).

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

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

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

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

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

Nicht zutreffend

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche identifiziert wurden und bewerten Sie darüber hinaus deren Ähnlichkeit. Begründen Sie darauf basierend den Ein- bzw. Ausschluss von Studien für die von Ihnen durchgeführten indirekten Vergleiche. Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der für indirekte Vergleiche herangezogenen Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Nicht zutreffend

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

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

Tabelle 4-87: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

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

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

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

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

Tabelle 4-88: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

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

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend

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

Tabelle 4-89: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
	Nicht zutreffend

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

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

Tabelle 4-90: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend

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

Tabelle 4-91: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)
	Nicht zutreffend

Nicht zutreffend

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Meta-Analysen dar. Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere inkonsistente Ergebnisse.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.

Nicht zutreffend

4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT

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

Nicht zutreffend

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

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

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

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

Nicht zutreffend

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

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

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

Tabelle 4-92: 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
Nicht zutreffend			Patient	Behandelnde Personen		

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

Tabelle 4-93: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Tabelle 4-94: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend	

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

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

Tabelle 4-95: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend

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

Nicht zutreffend

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

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Nicht zutreffend

4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Nicht zutreffend

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

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

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

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

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

Nicht zutreffend

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

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

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

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

Nicht zutreffend

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

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

Tabelle 4-96: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

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

4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-97: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend	

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

Nicht zutreffend

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

Nicht zutreffend

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

4.3.2.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.

Nicht zutreffend

4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

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

Nicht zutreffend

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

Die Ermittlung des Ausmaßes des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens von Pembrolizumab als Monotherapie zur neoadjuvanten Behandlung und anschließend zur adjuvanten Behandlung in Kombination mit Strahlentherapie mit oder ohne begleitende Cisplatin-Therapie und dann als Monotherapie des resezierbaren lokal fortgeschrittenen Plattenepithelkarzinoms der Kopf-Hals-Region bei erwachsenen Patient:innen mit PD-L1-exprimierenden Tumoren ($\text{CPS} \geq 1$) wird auf Grundlage der laufenden offenen, multizentrischen, randomisierten und aktivkontrollierten Phase-III-Zulassungsstudie KEYNOTE 689 vorgenommen.

Die Studie KEYNOTE 689 zielt auf die Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Pembrolizumab als Monotherapie zur neoadjuvanten Behandlung und anschließend zur adjuvanten Behandlung in Kombination mit Strahlentherapie mit oder ohne begleitende Cisplatin-Therapie und dann als Monotherapie gegenüber SoC bei erwachsenen Patient:innen ab. Die Studie KEYNOTE 689 umfasst Patient:innen unabhängig der PD-L1-Expression. Für diese Nutzenbewertung wird gemäß Zulassung nur die Teilpopulation der Patient:innen mit PD-L1-exprimierenden Tumoren mit $\text{CPS} \geq 1$ betrachtet. Neben dem ereignisfreien Überleben als primären Endpunkt der Studie stehen auch weitere patientenrelevante Endpunkte zur Verfügung und ermöglichen somit eine valide Beurteilung des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens von Pembrolizumab.

MSD folgt der Entscheidung des G-BA und wählt ein Therapieschema bestehend aus einer Operation gefolgt von einer patientenindividuellen Therapie unter Auswahl von adjuvanter Radiochemotherapie mit Cisplatin und adjuvanter Radiotherapie unter Berücksichtigung des postoperativen Risikoprofils für die im vorliegenden Anwendungsgebiet betrachtete Patientenpopulation als zVT (siehe auch Abschnitt 3.1.2 im Modul 3A). Damit erbringt MSD für das gesamte Anwendungsgebiet den Nachweis des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens gegenüber der vom G-BA definierten zVT anhand eines direkten Vergleichs (siehe Abschnitt 4.3.1.3).

Gemäß der VerfO des G-BA entspricht die Studie KEYNOTE 689 der Evidenzstufe Ib (3). Das Verzerrungspotenzial der Studie wird als niedrig eingeschätzt, sodass von einer hohen Studienqualität ausgegangen werden kann (siehe Ausführungen in Abschnitt 4.3.1.2.2). Auf Endpunktebene kann im Hinblick auf das Gesamtüberleben, das ereignisfreie Überleben, die Zeit bis zur ersten Folgetherapie und den Nebenwirkungen von einem niedrigen Verzerrungspotenzial und damit einer hohen Ergebnissicherheit ausgegangen werden. Für die weiteren patientenrelevanten Endpunkte Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand

sowie Gesundheitsbezogene Lebensqualität ist, bedingt durch abnehmende Rücklaufquoten, eine geringere Ergebnissicherheit anzunehmen.

Insgesamt erlaubt die Studie KEYNOTE 689 einen aussagekräftigen Nachweis über den Zusatznutzen von Pembrolizumab und die Aussagesicherheit der Ergebnisse ist als hoch einzustufen. Demzufolge lässt sich auf deren Basis ein **Hinweis** für den Zusatznutzen von Pembrolizumab ableiten.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie worin der Zusatznutzen besteht.

Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.

Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):

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

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

Im Einzelnen begründet sich der medizinische Nutzen und medizinische Zusatznutzen von Pembrolizumab als Monotherapie zur neoadjuvanten Behandlung und anschließend zur adjuvanten Behandlung in Kombination mit Strahlentherapie mit oder ohne begleitende Cisplatin-Therapie und dann als Monotherapie des resezierbaren lokal fortgeschrittenen Plattenepithelkarzinoms der Kopf-Hals-Region bei erwachsenen Patient:innen mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 1) in Bezug auf die Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen wie folgt:

Mortalität

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein positiver Effekt (HR [95 %-KI]: 0,72 [0,56; 0,94]; $p = 0,014$) zugunsten von Pembrolizumab gegenüber SoC. Die mediane Überlebenszeit wurde bei Patient:innen, die mit Pembrolizumab behandelt wurden, nicht erreicht und lag bei Patient:innen, die SoC erhalten haben, bei 61,8 Monaten. Die Überlebensrate zu Monat 12 betrug 86,3 % bei Patient:innen, die mit Pembrolizumab behandelt wurden, und 77,5 % bei Patient:innen, die SoC erhalten haben; zu Monat 24 lag die Überlebensrate bei 75,3 % bei Patient:innen, die mit Pembrolizumab behandelt wurden, und bei 67,3 % bei Patient:innen, die SoC erhalten haben.

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

Das Gesamtüberleben gilt als bedeutendstes Effektivitätsmaß in der Onkologie. Die Überlebensdauer der Patient:innen konnte durch die Behandlung mit Pembrolizumab in der Studie KEYNOTE 689 verlängert und das Sterberisiko gesenkt werden. Entsprechend kann von einer gegenüber der zVT bisher nicht erreichten deutlichen Verbesserung des therapielevanten Nutzens ausgegangen werden.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben ergibt sich somit ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** von Pembrolizumab gegenüber der zVT.

Morbidität

Ereignisfreies Überleben

Für den Endpunkt Ereignisfreies Überleben gemäß BICR zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,70 [0,55; 0,89]; $p = 0,003$) zugunsten von Pembrolizumab gegenüber SoC. Das Risiko für ein Ereignis wurde für Patient:innen, die mit Pembrolizumab behandelt wurden gegenüber Patient:innen, die SoC erhalten haben, um 30,0 % gesenkt. Die mediane Zeit bis zum Ereignis lag bei Patient:innen, die mit Pembrolizumab behandelt wurden, bei 59,7 Monaten und bei Patient:innen, die SoC erhalten haben, bei 29,6 Monaten.

Insgesamt trat unter Pembrolizumab bei 36,9 % der Patient:innen und unter SoC bei 46,6 % der Patient:innen mindestens ein Ereignis auf. Bei 18,2 % der Patient:innen unter Pembrolizumab traten Todesfälle als Ereignis auf, unter SoC beträgt der Anteil 18,5 %. Fernmetastasen traten bei 6,9 % der Patient:innen unter Pembrolizumab auf und bei 15,2 % der Patient:innen unter SoC. Eine lokale Progression und zeitgleiche Fernmetastasierung trat bei 1,2 % der Patient:innen, die mit Pembrolizumab behandelt wurden auf, bei Patient:innen, die SoC erhalten haben bei 1,8 %. Eine lokale Progression oder ein Rezidiv traten bei 10,7 % der Patient:innen unter Pembrolizumab auf und bei 11,0 % der Patient:innen unter SoC.

Der Anteil an Patient:innen unter Pembrolizumab mit Ereignisfreiem Überleben gemäß BICR zu Monat 12 betrug 74,8 % und 61,3 % bei Patient:innen unter SoC. Zu Monat 36 betrug der Anteil 58,2 % bei Patient:innen unter Pembrolizumab und 44,9 % unter SoC.

Alle durchgeführten Sensitivitätsanalysen sind konsistent zu den Ergebnissen der Hauptanalyse und zeigen eine signifikante Überlegenheit von Pembrolizumab gegenüber SoC.

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

Das Ereignisfreie Überleben gilt als patientenrelevanter Endpunkt, der das Scheitern des potenziell kurativen Therapieansatzes abbildet. Durch eine Behandlung mit Pembrolizumab kann von einer nachhaltigen und gegenüber der zVT bisher nicht erreichten deutlichen Verbesserung des therapielevanten Nutzens ausgegangen werden.

Für den Endpunkt Ereignisfreies Überleben ergibt sich somit ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** von Pembrolizumab gegenüber der zVT.

Zeit bis zu ersten Folgetherapie (oder Tod)

In der für den Endpunkt maßgeblichen Analyse der Zeit bis zur ersten Folgetherapie zeigt sich ein numerischer Vorteil (HR [95 %-KI]: 0,85 [0,62; 1,15]; $p = 0,292$) zugunsten von Pembrolizumab gegenüber SoC. Die mediane Zeit bis zur ersten Folgetherapie wurde in beiden Studienarmen nicht erreicht.

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

Für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie (oder Tod) wird **kein Zusatznutzen** von Pembrolizumab gegenüber der zVT abgeleitet.

Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand

Für den Endpunkt Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand zeigt sich weder in den Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 noch in den Symptomskalen des EORTC QLQ-H&N35 oder in der EQ-5D VAS ein klinisch relevanter Unterschied zwischen Interventions- und Kontrollarm.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Krankheitssymptomatik (anhand des EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-H&N35) und Gesundheitszustand (anhand der EQ-5D VAS) ist aufgrund abnehmender Rücklaufquoten als hoch zu bewerten.

Für den Endpunkt Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand wird **kein Zusatznutzen** von Pembrolizumab gegenüber der zVT abgeleitet.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigt sich weder im Globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 noch in den Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 ein klinisch relevanter Unterschied zwischen Interventions- und Kontrollarm. Somit ist festzuhalten, dass die Behandlung von Pembrolizumab im vorliegenden Anwendungsgebiet im

Vergleich zu SoC keine klinisch relevanten negativen Auswirkungen auf die Gesundheitsbezogene Lebensqualität hat.

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

Für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität wird **kein Zusatznutzen** von Pembrolizumab gegenüber der zVT abgeleitet.

Nebenwirkungen

In der Gesamtschau der Nebenwirkungen zeigt sich ein Vorteil von Pembrolizumab gegenüber einer Behandlung mit SoC. Insbesondere bei den Gesamtraten der Unerwünschten Ereignisse zeigt sich beim Endpunkt Schwere Unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,64 [0,54; 0,78]; $p < 0,001$) zugunsten von Pembrolizumab gegenüber SoC. Bei den Endpunkten Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse sowie Therapieabbruch wegen Unerwünschter Ereignisse zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede.

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

Insgesamt stimmt das in der Studie KEYNOTE 689 beobachtete Sicherheitsprofil von Pembrolizumab mit dem (bereits in der Fachinformation ausgewiesenen) etablierten Sicherheitsprofil von Pembrolizumab überein. Es wurden keine neuen Sicherheitssignale beobachtet, die dokumentierten Nebenwirkungen sind in der Ärzteschaft bekannt und gut behandelbar. Dies ist besonders unter dem Umstand zu berücksichtigen, dass mit Pembrolizumab bereits in der neoadjuvanten Phase eine aktive Substanz verabreicht wird und zudem im Interventionsarm insgesamt eine längere Beobachtungszeit vorliegt.

Für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten ergibt sich somit ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** von Pembrolizumab gegenüber der zVT.

Gesamtfazit

Aus den Ergebnissen der Studie KEYNOTE 689 lässt sich somit in der Gesamtschau ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** von Pembrolizumab als Monotherapie zur neoadjuvanten Behandlung und anschließend als adjuvante Behandlung in Kombination mit Strahlentherapie mit oder ohne begleitende Cisplatin-Therapie und dann als Monotherapie des resezierbaren lokal fortgeschrittenen Plattenepithelkarzinoms der Kopf-Hals-Region bei erwachsenen Patient:innen mit PD-L1-exprimierenden Tumoren ($\text{CPS} \geq 1$) ableiten.

Die für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogene Studie KEYNOTE 689 weist auf Studienebene ein niedriges Verzerrungspotenzial auf und hat somit eine hohe Aussagekraft.

Die Ergebnisse der Studie sind zudem vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

Durch die perioperative Behandlung mit Pembrolizumab kann von einer gegenüber der zVT bisher nicht erreichten deutlichen Verbesserung des therapierelevanten Nutzens ausgegangen werden. Im Vergleich zur zVT ermöglicht die Anwendung von Pembrolizumab eine bisher nicht erreichte Reduktion des Sterberisikos sowie eine bisher nicht erreichte deutliche Verlängerung des ereignisfreien Überlebens und erhöht damit die Chance auf eine langfristige und dauerhafte Heilung. Unter der Behandlung im Interventionsarm benötigten zudem weniger Patient:innen eine onkologische Folgetherapie, welche eine körperliche und psychosoziale Belastung für Patient:innen darstellen würde.

Bei den patientenberichteten Endpunkten zur Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand sowie zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität ergaben sich keine klinisch relevanten Unterschiede zwischen Pembrolizumab und SoC. Somit ist festzuhalten, dass die perioperative Behandlung mit Pembrolizumab im vorliegenden Anwendungsgebiet im Vergleich zur rein adjuvanten Therapie mit SoC keine klinisch relevanten negativen Auswirkungen auf die Krankheitssymptomatik, den Gesundheitszustand sowie die gesundheitsbezogene Lebensqualität hat, was als bedeutender Erfolg angesehen und besonders positiv gewertet wird.

Bei den Nebenwirkungen zeigt sich unter Pembrolizumab gegenüber SoC ein deutlicher Vorteil in den schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad 3-5). Insgesamt stimmt das in der Studie KEYNOTE 689 beobachtete Sicherheitsprofil von Pembrolizumab mit dem (bereits in der Fachinformation ausgewiesenen) etablierten Sicherheitsprofil von Pembrolizumab überein. Es wurden keine neuen Sicherheitssignale beobachtet, die Nebenwirkungen sind in der Ärzteschaft bekannt und gut behandelbar.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass im vorliegenden Anwendungsgebiet mit Pembrolizumab nun erstmals ein hochwirksamer und gut verträglicher perioperativer immunonkologischer Therapieansatz zur Verfügung steht, der maßgeblich zur Deckung des hohen medizinischen Bedarfs beiträgt. Darüber hinaus ist hervorzuheben, dass sich die Verabreichung einer zusätzlichen aktiven Substanz – auch in Form einer zusätzlichen neoadjuvanten Therapiephase – nicht negativ auf die Krankheitssymptomatik, den Gesundheitszustand oder die gesundheitsbezogene Lebensqualität auswirkt.

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 4-98: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene Patient:innen mit resezierbarem lokal fortgeschrittenem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region mit PD-L1-exprimierenden Tumoren CPS $\geq$ 1	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
CPS: Combined Positive Score; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1	

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Nicht zutreffend

4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Nicht zutreffend

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

Nicht zutreffend

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005²⁰, Molenberghs 2010²¹). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006²²) 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 2006²³) 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

²⁰ Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.

²¹ 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.

²² Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.

²³ Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Nicht zutreffend

4.6 Referenzliste

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

1. MSD Sharp & Dohme GmbH. Fachinformation KEYTRUDA® (Pembrolizumab) 25 mg/ml Pulver Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Oktober 2025.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2024-B-072: Pembrolizumab zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen Plattenepithelkarzinoms der Kopf-Hals-Region. Datum: 24. Juni 2024.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses - in der Fassung vom 18. Dezember 2008 - veröffentlicht im Bundesanzeiger Nr. 84a (Beilage) vom 10. Juni 2009 - in Kraft getreten am 1. April 2009 - zuletzt geändert durch den Beschluss vom 17. Oktober 2024 - veröffentlicht im Bundesanzeiger BAnz AT 28.05.2025 B2 - in Kraft getreten am 29. Mai 2025.
4. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden. Version 7.0 vom 19. September 2023. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-7-0.pdf. [Zugriff am: 06.10.2025]
5. Wong SS, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc. 2006;94(4):451-5.
6. Bundesministerium für Gesundheit. Bekanntmachung eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Verfahrensordnung: Änderung des 5. Kapitels – Änderungen aus Anlass der Verordnung (EU) 2021/2282 sowie der Ersten Verordnung zur Änderung der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung, vom 17. Juli 2025. Verfügbar unter: www.bundesanzeiger.de. [Zugriff am: 18.11.2025]
7. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 694. Lenvatinib (hepatozelluläres Karzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35s SGB V. 2019.
8. European Medicines Agency (EMA). Guideline on the clinical evaluation of anticancer medicinal products. 2024.
9. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO). Onkopedia Leitlinie Kopf-Hals-Plattenepithelkarzinome. Stand: Oktober 2022. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/kopf-hals-plattenepithelkarzinome/@@guideline/html/index.html>. [Zugriff am: 06.10.2025]
10. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Pertuzumab/Trastuzumab (Mammakarzinom, HER2+, früh mit hohem Rezidivrisiko, Adjuvant). Vom 15. Juli 2021.
11. Anderson G, Ebadi M, Vo K, Novak J, Govindarajan A, Amini A. An Updated Review on Head and Neck Cancer Treatment with Radiation Therapy. Cancers (Basel). 2021;13(19).

12. Rivelli TG, Mak MP, Martins RE, da Costa e Silva VT, de Castro G, Jr. Cisplatin based chemoradiation late toxicities in head and neck squamous cell carcinoma patients. *Discov Med.* 2015;20(108):57-66.
13. Leitlinienprogramm Onkologie (DKG; DKH; AWMF). Leitlinie (Langversion): S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Larynxkarzinoms, Version 1.1, Stand: November 2019. Verfügbar unter: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Larynxkarzinom/Version1.1/LL_Larynxkarzinom_Langversion_1.1.pdf. [Zugriff am: 06.10.2025]
14. Leitlinienprogramm Onkologie (DKG; DKH; AWMF). Leitlinie (Langversion): S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie des Mundhöhlenkarzinoms, Version 3.0, Stand: März 2021. Verfügbar unter: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Mundhoehlenkarzinom/Version3/LL_Mundhoehlenkarzinom_Langversion_3.0.pdf. [Zugriff am: 06.10.2025]
15. Leitlinienprogramm Onkologie (DKG; DKH; AWMF). Leitlinie (Langversion): S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie, Prävention und Nachsorge des Oro- und Hypopharynxkarzinoms, Version 1.0, Stand: März 2024. Verfügbar unter: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Oro-undHypopharynxkarzinom/LL_Oro-undHypopharynxkarzinom_Langversion_1.0.pdf. [Zugriff am: 06.10.2025]
16. Machiels JP, Rene Leemans C, Golusinski W, Grau C, Licitra L, Gregoire V, et al. Squamous cell carcinoma of the oral cavity, larynx, oropharynx and hypopharynx: EHNS-ESMO-ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2020;31(11):1462-75.
17. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Head and Neck Cancers. Version 5.2025. 2025. Verfügbar unter: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1437>. [Zugriff am: 06.10.2025]
18. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Pembrolizumab (neues Anwendungsgebiet: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, hohes Rezidivrisiko, neoadjuvante und adjuvante Therapie, Monotherapie oder Kombination mit Platinbasierter Chemotherapie). Vom 17. Oktober 2024.
19. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Pembrolizumab (Neubewertung nach Fristablauf: Mammakarzinom, triple-negativ, hohes Rezidivrisiko, neoadjuvante und adjuvante Therapie, Monotherapie oder Kombination mit Chemotherapie). Vom 20. März 2025.
20. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Jahr: 2011 Nr. 80. Aussagekraft von Surrogatendpunkten in der Onkologie. Rapid Report. 2011.
21. Aaronson N, 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.
22. Mehanna HM, Morton RP. Patients' views on the utility of quality of life questionnaires in head and neck cancer: a randomised trial. Clin Otolaryngol. 2006;31(4):310-6.
23. Tschiesner U, Rogers SN, Harreus U, Berghaus A, Cieza A. Content comparison of quality of life questionnaires used in head and neck cancer based on the international classification of functioning, disability and health: a systematic review. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2008;265(6):627-37.
24. Rabin R, Charro Fd. EQ-SD: a measure of health status from the EuroQol Group. Ann Med. 2001;33(5):337-43.
25. Braun DP, Gupta D, Staren ED. Quality of life assessment as a predictor of survival in non-small cell lung cancer. BMC Cancer. 2011;11:353.
26. Hjermstad MJ, Fossa SD, Bjordal K, Kaasa S. Test/retest study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Core Quality-of-Life Questionnaire. J Clin Oncol. 1995;13(5):1249-54.
27. 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. Qual Life Res. 1997;6(2):103-8.
28. 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.
29. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO). Onkopedia Leitlinie Erschöpfung (Fatigue): Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen. Stand: Juni 2017. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia-p/guidelines/erschoepfung-fatigue/@pdf-latest?filename=erschoepfung-fatigue.pdf>. [Zugriff am: 06.10.2025]
30. Gupta D, Lis CG, Grutsch JF. The Relationship Between Cancer-Related Fatigue and Patient Satisfaction with Quality of Life in Cancer. J Pain Symptom Manage. 2007;34(1):40-7.
31. Deutsches Krebsforschungszentrum - Krebsinformationsdienst (DKFZ). Fatigue bei Krebspatienten: Was tun bei Müdigkeit und Erschöpfung? Letzte Aktualisierung: 19. Mai 2025. Verfügbar unter: <https://www.krebsinformationsdienst.de/leben/fatigue/fatigue-index.php>. [Zugriff am: 06.10.2025]
32. Berger AM, Mooney K, Alvarez-Perez A, Breitbart WS, Carpenter KM, Cella D, et al. Cancer-Related Fatigue, Version 2.2015. J Natl Compr Canc Netw. 2015;13(8):1012-39.
33. Ray M, Rogers LQ, Trammell RA, Toth LA. Fatigue and sleep during cancer and chemotherapy: translational rodent models. Comp Med. 2008;58(3):234-45.
34. Smets EM, Garssen B, Schuster-Uitterhoeve AL, de Haes JC. Fatigue in cancer patients. Br J Cancer. 1993;68(2):220-4.
35. Leitlinienprogramm Onkologie. S3-Leitlinie Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen. Langversion 2.0, Stand: April. 2025. Verfügbar unter: <https://hub.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinie/supportive-therapie-bei-onkologischen-patientinnen>. [Zugriff am: 09.10.2025]
36. Deutsches Krebsforschungszentrum - Krebsinformationsdienst (DKFZ). Übelkeit und Erbrechen während der Krebsbehandlung. Letzte Aktualisierung: 10. März 2017.

- Verfügbar unter: <https://www.krebsinformationsdienst.de/leben/uebelkeit/uebelkeit-index.php>. [Zugriff am: 06.10.2025]
37. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO). Onkopedia Leitlinie Übelkeit (Nausea): Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen. Stand: Juni 2017. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia-p/guidelines/uebelkeit-nausea/@@pdf-latest?filename=uebelkeit-nausea.pdf>. [Zugriff am: 06.10.2025]
 38. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO). Onkopedia Leitlinie Schmerz: Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen. Stand: Juni 2017. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia-p/guidelines/schmerz/@@pdf-latest?filename=schmerz.pdf>. [Zugriff am: 06.10.2025]
 39. Deutsches Krebsforschungszentrum - Krebsinformationsdienst (DKFZ). Schmerzen bei Krebs - Tumorschmerzen erfassen und behandeln. Aktualisiert am: 06.06. 2024. Verfügbar unter: <https://www.krebsinformationsdienst.de/nebenwirkungen-bei-krebs/schmerzen>. [Zugriff am: 14.10.2025]
 40. Leitlinienprogramm Onkologie (DKG; DKH; AWMF). S3-Leitlinie Psychoonkologische Diagnostik, Beratung und Behandlung von erwachsenen Krebspatient*innen, Version 2.1, Stand: August 2023. Verfügbar unter: https://register.awmf.org/assets/guidelines/032-051OL1_S3_Psychoonkologische-Diagnostik-Beratung-Behandlung-von-erwachsenen-KrebspatientInnen_2023-09.pdf. [Zugriff am: 06.10.2025]
 41. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO). Onkopedia Leitlinie Unwirksamer Atemvorgang (Atemnot, Dyspnoe): Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen. Stand: Juni 2017. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia-p/guidelines/atemvorgang-unwirksamer-atemnot-dyspnoe/@@pdf-latest?filename=atemvorgang-unwirksamer-atemnot-dyspnoe.pdf>. [Zugriff am: 14.10.2025]
 42. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO). Onkopedia Leitlinie Schlafstörung (Insomnia): Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen. Stand: Juni 2017. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia-p/guidelines/schlafstoerung-insomnia/@@pdf-latest?filename=schlafstoerung-insomnia.pdf>. [Zugriff am: 06.10.2025]
 43. Savard J, Ivers H, Savard MH, Morin CM. Cancer treatments and their side effects are associated with aggravation of insomnia: Results of a longitudinal study. *Cancer*. 2015;121(10):1703-11.
 44. Berger AM, Matthews EE, Kenkel AM. Management of Sleep-Wake Disturbances Comorbid With Cancer. *Oncology*. 2017;610-7.
 45. Schmidt-Hieber M, Bierwirth J, Buchheidt D, Cornely OA, Hentrich M, Maschmeyer G, et al. Diagnosis and management of gastrointestinal complications in adult cancer patients: 2017 updated evidence-based guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Medical Oncology (DGHO). *Ann Hematol*. 2018;97(1):31-49.
 46. Deutsche Gesellschaft für Palliativmedizin (DGP). Leitlinien der DGP Sektion Pflege: Obstipation in der Palliativpflege - Stand: September 2015. Verfügbar unter:

- https://www.dgpalliativmedizin.de/images/stories/Leitlinie_-_Obstipation_V_1.1_09.2015.pdf. [Zugriff am: 06.10.2025]
47. Leitlinienprogramm Onkologie. Erweiterte S3-Leitlinie Palliativmedizin für Patienten mit einer nicht-heilbaren Krebserkrankung. Langversion 2.2, Stand: September. 2020. Verfügbar unter: https://register.awmf.org/assets/guidelines/128-001OL1_S3_Palliativmedizin_2025-03-abgelaufen.pdf. [Zugriff am: 06.10.2025]
 48. Bjordal K, Ahlner-Elmqvist M, Tolleson E, Jensen AB, Razavi D, Maher EJ, et al. Development of a European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) questionnaire module to be used in quality of life assessments in head and neck cancer patients. EORTC Quality of Life Study Group. Acta Oncol. 1994;33(8):879-85.
 49. Bjordal K, de Graeff A, Fayers PM, Hammerlid E, van Pottelsberghe C, Curran D, et al. A 12 country field study of the EORTC QLQ-C30 (version 3.0) and the head and neck cancer specific module (EORTC QLQ-H&N35) in head and neck patients. EORTC Quality of Life Group. Eur J Cancer. 2000;36(14):1796-807.
 50. Bjordal K, Hammerlid E, Ahlner-Elmqvist M, de Graeff A, Boysen M, Evensen JF, et al. Quality of life in head and neck cancer patients: validation of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-H&N35. J Clin Oncol. 1999;17(3):1008-19.
 51. Fayers PM, Aaronson NK, Bjordal K, Groenvold M, Curran D, Bottomley A, et al. The EORTC QLQ-C30 Scoring Manual (3rd Edition). 2001.
 52. Mirabile A, Airolidi M, Ripamonti C, Bolner A, Murphy B, Russi E, et al. Pain management in head and neck cancer patients undergoing chemo-radiotherapy: Clinical practical recommendations. Crit Rev Oncol Hematol. 2016;99:100-6.
 53. Molinares D, Holz SC, Wallace T. Dysphagia (Trouble Swallowing) in People With Head and Neck Cancer. Arch Phys Med Rehabil. 2018;99(5):1027-8.
 54. Gaziano JE. Evaluation and management of oropharyngeal Dysphagia in head and neck cancer. Cancer Control. 2002;9(5):400-9.
 55. Clarke P, Radford K, Coffey M, Stewart M. Speech and swallow rehabilitation in head and neck cancer: United Kingdom National Multidisciplinary Guidelines. J Laryngol Otol. 2016;130(S2):S176-S80.
 56. Alvarez-Camacho M, Gonella S, Ghosh S, Kubrak C, Scrimger RA, Chu KP, et al. The impact of taste and smell alterations on quality of life in head and neck cancer patients. Qual Life Res. 2016;25(6):1495-504.
 57. Kraaijenga SA, Oskam IM, van Son RJ, Hamming-Vrieze O, Hilgers FJ, van den Brekel MW, et al. Assessment of voice, speech, and related quality of life in advanced head and neck cancer patients 10-years+ after chemoradiotherapy. Oral Oncol. 2016;55:24-30.
 58. Thurnher D, Grasl M, Erovic BM, Lercher P. Dysphagie. In: Thurnher D, Grasl M, Erovic BM, Lercher P (Hrsg.). HNO-Heilkunde: Ein symptomorientiertes Lehrbuch. Wien: Springer-Verlag; 2010. S. 7-15.
 59. Moore KA, Ford PJ, Farah CS. "I have quality of life...but...": Exploring support needs important to quality of life in head and neck cancer. Eur J Oncol Nurs. 2014;18(2):192-200.
 60. Zander-Heinz AC, Budischewski KM, Schoettler H, Delbrück H. Kapitel 4: Pflege und soziales Umfeld. In: Adamietz IA, Knecht R, Laubert A, Schilcher RB (Hrsg.). Maligne Rezidive im Kopf-Hals-Bereich: Diagnostik - Therapie - Pflege und soziales Umfeld. Stuttgart; New York: Schattauer Verlag GmbH; 2003. S. 217-48.

61. Monga U, Tan G, Ostermann HJ, Monga TN. Sexuality in head and neck cancer patients. Arch Phys Med Rehabil. 1997;78(3):298-304.
62. Dizon DS, Suzin D, McIlvenna S. Sexual health as a survivorship issue for female cancer survivors. Oncologist. 2014;19(2):202-10.
63. Laumann EO, Paik A, Rosen RC. Sexual dysfunction in the United States: prevalence and predictors. JAMA. 1999;281(6):537-44.
64. Low C, Fullarton M, Parkinson E, O'Brien K, Jackson SR, Lowe D, et al. Issues of intimacy and sexual dysfunction following major head and neck cancer treatment. Oral Oncol. 2009;45(10):898-903.
65. Psoter WJ, Aguilar ML, Levy A, Baek LS, Morse DE. A preliminary study on the relationships between global health/quality of life and specific head and neck cancer quality of life domains in Puerto Rico. J Prosthodont. 2012;21(6):460-71.
66. Epstein JB, Barasch A. Oral and Dental Health in Head and Neck Cancer Patients. In: Maghami E, Ho AS (Hrsg.). Multidisciplinary Care of the Head and Neck Cancer Patient: Springer International Publishing AG, part of Springer Nature; 2018. S. 43-57.
67. Höher PG, Rahn R, Rahn AN, Zimmermann M, Bormeth SB. Kapitel 3: Supportive Therapie. In: Adamietz IA, Knecht R, Laubert A, Schilcher RB (Hrsg.). Maligne Rezidive im Kopf-Hals-Bereich: Diagnostik - Therapie - Pflege und soziales Umfeld. Stuttgart; New York: Schattauer Verlag GmbH; 2003. S. 153-216.
68. Duke RL, Campbell BH, Indresano AT, Eaton DJ, Marbella AM, Myers KB, et al. Dental status and quality of life in long-term head and neck cancer survivors. Laryngoscope. 2005;115(4):678-83.
69. Steiner F, Evans J, Marsh R, Rigby P, James S, Sutherland K, et al. Mouth opening and trismus in patients undergoing curative treatment for head and neck cancer. Int J Oral Maxillofac Surg. 2015;44(3):292-6.
70. Kamstra JJ, van Leeuwen M, Roodenburg JL, Dijkstra PU. Exercise therapy for trismus secondary to head and neck cancer: A systematic review. Head Neck. 2017;39(1):160-9.
71. Semple CJ, Killough SA. Quality of life issues in head and neck cancer. Dent Update. 2014;41(4):346-8, 51-3.
72. Lakshmaiah KC, Sirsath NT, Subramanyam JR, Govind BK, Lokanatha D, Shenoy AM. Aspiration in head and neck cancer patients: a single centre experience of clinical profile, bacterial isolates and antibiotic sensitivity pattern. Indian J Otolaryngol Head Neck Surg. 2013;65(Suppl 1):144-9.
73. European Lung Foundation (ELF). Chronic cough, Stand: April 2025. Verfügbar unter: <https://europeanlung.org/en/information-hub/lung-conditions/chronic-cough/>. [Zugriff am: 06.10.2025]
74. Head and Neck Radiotherapy Team. Radiotherapy for cancer in the head and neck region - Information for patients. June 2025. Verfügbar unter: <https://www.ouh.nhs.uk/media/vclmb0r4/107686radiotherapy.pdf>. [Zugriff am: 06.10.2025]
75. Cancer Quest. Emotional and Psychosocial Effects of Cancer. 2025. Verfügbar unter: <https://cancerquest.org/patients/psychosocial-problems>. [Zugriff am: 06.10.2025]
76. American Cancer Society (ACS). Mental Health and Distress: Depression. Last Revised: 25 July 2024. Verfügbar unter: <https://www.cancer.org/cancer/managing-cancer/side-effects/emotional-mood-changes/depression.html>. [Zugriff am: 06.10.2025]

77. American Cancer Society (ACS). Mental Health and Distress: Anxiety. Last Revised: 11 November 2024. Verfügbar unter: <https://www.cancer.org/cancer/managing-cancer/side-effects/emotional-mood-changes/anxiety.html>. [Zugriff am: 06.10.2025]
78. Heidemann E. [Pain therapy in oncology]. Internist (Berl). 1999;40(2):168-75. Schmerztherapie in der Onkologie.
79. Bossola M. Nutritional interventions in head and neck cancer patients undergoing chemoradiotherapy: a narrative review. Nutrients. 2015;7(1):265-76.
80. Prevost V, Joubert C, Heutte N, Babin E. Assessment of nutritional status and quality of life in patients treated for head and neck cancer. Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis. 2014;131(2):113-20.
81. Petruson KM, Silander EM, Hammerlid EB. Quality of life as predictor of weight loss in patients with head and neck cancer. Head Neck. 2005;27(4):302-10.
82. EuroQoL-Group. EQ-5D Terminology. 2025. Verfügbar unter: <https://euroqol.org/information-and-support/documentation/terminology/>. [Zugriff am: 06.10.2025]
83. Pickard AS, Wilke CT, Lin HW, Lloyd A. Health utilities using the EQ-5D in studies of cancer. Pharmacoeconomics. 2007;25(5):365-84.
84. Pickard AS, Neary MP, Cella D. Estimation of minimally important differences in EQ-5D utility and VAS scores in cancer. Health Qual Life Outcomes. 2007;5:70.
85. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Verfahrensordnung: Änderung der Modulvorlage in der Anlage II zum 5. Kapitel. Vom 16. Dezember 2021.
86. Chang VT, Hwang SS, Feuerman M, Kasimis BS. Symptom and quality of life survey of medical oncology patients at a veterans affairs medical center: a role for symptom assessment. Cancer. 2000;88(5):1175-83.
87. Miller K, Massie MJ. Chapter 42: Depressive Disorders. In: Holland JC, Breitbart WS, Jacobsen PB, Lederberg MS, Loscalzo MJ, McCorkle R (Hrsg.). Psycho-Oncology, Second Edition. New York: Oxford University Press; 2010.
88. Roth AJ, Weiss TR. Chapter 40: Psychiatric Emergencies. In: Holland JC, Breitbart WS, Jacobsen PB, Lederberg MS, Loscalzo MJ, McCorkle R (Hrsg.). Psycho-Oncology, Second Edition. New York: Oxford University Press; 2010.
89. Mehnert A, Brahler E, Faller H, Harter M, Keller M, Schulz H, et al. Four-week prevalence of mental disorders in patients with cancer across major tumor entities. J Clin Oncol. 2014;32(31):3540-6.
90. Janelins MC, Kesler SR, Ahles TA, Morrow GR. Prevalence, mechanisms, and management of cancer-related cognitive impairment. Int Rev Psychiatry. 2014;26(1):102-13.
91. Pendergrass JC, Targum SD, E. HJ. Cognitive Impairment Associated with Cancer: A Brief Review. Innov Clin Neurosci. 2017;15(1-2):36-44.
92. Reid-Arndt SA, Yee A, Perry MC, Hsieh C. Cognitive and psychological factors associated with early posttreatment functional outcomes in breast cancer survivors. J Psychosoc Oncol. 2009;27(4):415-34.
93. Myers JS. Chemotherapy-related cognitive impairment: the breast cancer experience. Oncol Nurs Forum. 2012;39(1):E31-40.
94. Miettinen O, Nurminen M. Comparative analysis of two rates. Stat Med. 1985;4(2):213-26.
95. Benjamini Y, Hochberg Y. Controlling the False Discovery Rate: a Practical and Powerful Approach to Multiple Testing. J R Statist Soc B. 1995;57(1):289-300.

96. Mehrotra DV, Adewale AJ. Flagging clinical adverse experiences: reducing false discoveries without materially compromising power for detecting true signals. *Stat Med.* 2012;31(18):1918-30.
97. Liang K-Y, Zeger SL. Longitudinal data analysis of continuous and discrete responses for pre-post designs. *Sankhya: Indian J Statistics.* 2000;62(1):134-48.
98. European Medicines Agency (EMA). Guideline on the investigation of subgroups in confirmatory clinical trials. 2019.
99. Medizinischer Dienst der Spitzenverbände der Krankenkassen e.V. (MDS). G-2 Gutachten: Aussagekraft von Subgruppenanalysen, Stand: 25 März 2004.
100. Uppaluri R, Haddad RI, Tao Y, Le Tourneau C, Lee NY, Westra W, et al. Neoadjuvant and Adjuvant Pembrolizumab in Locally Advanced Head and Neck Cancer. *N Engl J Med.* 2025;393(1):37-50.
101. ClinicalTrials.gov. NCT03765918: A Phase III, Randomized, Open-label Study to Evaluate Pembrolizumab as Neoadjuvant Therapy and in Combination With Standard of Care as Adjuvant Therapy for Stage III-IVA Resectable Locoregionally Advanced Head and Neck Squamous Cell Carcinoma (LA HNSCC). 2018. Verfügbar unter: <https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03765918>. [Zugriff am: 01.10.2025]
102. EU-Clinical Trials Register (EU-CTR). 2017-001139-38: A Phase III, Randomized, Open-label Study to Evaluate Pembrolizumab as Neoadjuvant Therapy and in Combination With Standard of Care as Adjuvant Therapy for Stage III-IVA Resectable Locoregionally Advanced Head and Neck Squamous Cell Carcinoma (LA HNSCC). 2017. Verfügbar unter: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-001139-38>. [Zugriff am: 01.10.2025]
103. Clinical Trials Information System (CTIS). 2022-500254-41-00: A Phase III, Randomized, Open-label Study to Evaluate Pembrolizumab as Neoadjuvant Therapy and in Combination With Standard of Care as Adjuvant Therapy for Stage III-IVA Resectable Locoregionally Advanced Head and Neck Squamous Cell Carcinoma (LA HNSCC). . 2018. Verfügbar unter: <https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2022-500254-41-00>. [Zugriff am: 01.10.2025]
104. Merck Sharp & Dohme LLC R, NJ, USA,. Studienbericht KEYNOTE 689 (MK-3475-689): A Phase III, Randomized, Open-label Study to Evaluate Pembrolizumab as Neoadjuvant Therapy and in Combination With Standard of Care as Adjuvant Therapy for Stage III-IVA Resectable Locoregionally Advanced Head and Neck Squamous Cell Carcinoma (LA HNSCC). 2025.
105. Food and Drug Administration (FDA). Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics – Guidance for Industry. 2018. Verfügbar unter: <https://www.fda.gov/media/71195/download>. [Zugriff am: 06.10.2025]

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	07.11.2016	
Zeitsegment	1974 to 2016 November 04	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ²⁴] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Diabetes Mellitus/	552986
2	Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus/	195234
3	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	714228
4	or/1-3	847068
5	linagliptin*.mp.	1562
6	(random* or double-blind*).tw.	1193849
7	placebo*.mp.	388057
8	or/6-7	1382838
9	and/4,5,8	633

²⁴ Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

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

Datenbankname	Embase Classic+Embase	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	09. September 2025	
Zeitsegment	1947 bis 05. September 2025	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006	

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp "head and neck cancer"/ or exp "head and neck tumor"/ or exp "head and neck squamous cell carcinoma"/ or exp "head and neck carcinoma"/ or exp neck tumor/ or exp larynx cancer/ or exp oropharynx cancer/ or exp oropharynx carcinoma/ or exp mouth tumor/ or exp ear nose throat tumor/	647.279
2	("head and neck cancer*" or "head and neck tumor*" or "head and neck carcinom*" or "head and neck squamous cell carcinom*" or "head and neck neoplas*" or larynx cancer or oropharynx cancer or oropharynx carcinom* or mouth tumor* or ear nose throat tumor*).mp.	179.934
3	(HNSCC or SCCHN).mp.	25.268
4	1 or 2 or 3	655.314
5	(head or neck or oral or lip* or oral cavity or salivary gland* or tongue or nasal or paranasal or nasal cavity or paranasal sinus* or larynx* or pharynx* or hypopharynx* or oropharynx* or nasopharynx* or palat* or pyriform sinus or gingiv* or paroti*).mp.	5.948.717
6	(cancer* or carcinom* or tumor* or neoplas* or malign*).mp.	7.974.712
7	5 and 6	1.319.406
8	4 or 7	1.585.018
9	exp pembrolizumab/	54.252
10	(Pembrolizumab or Lembroizumab or Keytruda or MK-3475 or MK3475 or SCH-900475 or SCH900475).mp. or 1374853-91-4.mn.	56.154
11	9 or 10	56.154
12	8 and 11	12.076
13	(random* or double-blind*).tw.	2.560.876
14	placebo*.mp.	650.322
15	13 or 14	2.819.590
16	12 and 15	1.748

Datenbankname	Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	09. September 2025	
Zeitsegment	1946 bis 08. September 2025;	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp "Squamous Cell Carcinoma of Head and Neck"/ or exp "Head and Neck Neoplasms"/ or exp Laryngeal Neoplasms/ or exp Mouth Neoplasms/ or exp Otorhinolaryngologic Neoplasms/ or exp Oropharyngeal Neoplasms/ or exp Paranasal Sinus Neoplasms/	385.651
2	("head and neck cancer*" or "head and neck carcinom*" or "head and neck neoplas*" or "head and neck tumo*" or "head and neck malig*" or "squamous cell carcinom* of head and neck" or larynx* neoplas* or mouth neoplas* or otorhinolaryngologic neoplas* or oropharyngeal neoplas* or paranasal sinus neoplas*).mp.	145.015
3	(HNSCC or SCCHN).mp.	15.752
4	1 or 2 or 3	402.126
5	(head or neck or oral or lip* or oral cavity or salivary gland* or tongue or nasal or paranasal or nasal cavity or paranasal sinus* or larynx* or pharynx* or hypopharynx* or oropharynx* or nasopharynx* or palat* or pyriform sinus or gingiv* or paroti*).mp.	3.335.071
6	(cancer* or carcinom* or tumo* or neoplas* or malig*).mp.	5.404.483
7	5 and 6	656.204
8	4 or 7	810.692
9	(Pembrolizumab or Lambrolizumab or Keytruda or MK-3475 or MK3475 or SCH 900475 or SCH900475 or 1374853-91-4).mp.	12.603
10	8 and 9	1.506
11	random* controlled trial.pt. or random*.mp. or placebo*.mp.	1.995.648
12	10 and 11	226

Datenbankname	EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	09. September 2025	
Zeitsegment	bis August 2025	
Suchfilter	kein Suchfilter verwendet	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp "Head and Neck Neoplasms"/ or exp "Squamous Cell Carcinoma of Head and Neck"/ or exp Laryngeal Neoplasms/ or exp Oropharyngeal Neoplasms/ or exp Facial Neoplasms/ or exp Mouth Neoplasms/ or exp Otorhinolaryngologic Neoplasms/	9.771
2	("head and neck cancer*" or "head and neck carcinom*" or "head and neck neoplas*" or "head and neck tumo*" or "head and neck malig*" or "squamous cell carcinom* of head and neck" or laryngeal neoplas* or facial neoplas* or mouth neoplas* or otorhinolaryngologic neoplas* or oropharyngeal neoplas*).mp.	9.219
3	(HNSCC or SCCHN).mp.	1.759
4	1 or 2 or 3	14.944
5	(head or neck or oral or lip* or oral cavity or salivary gland* or tongue or nasal or paranasal or nasal cavity or paranasal sinus* or laryn* or pharyn* or hypopharyn* or oropharyn* or nasopharyn* or palat* or pyriform sinus or gingiv* or paroti*).mp.	403.064
6	(cancer* or carcinom* or tumo* or neoplas* or malig*).mp.	295.411
7	5 and 6	54.013
8	4 or 7	57.423
9	(Pembrolizumab* or Lambrolizumab* or Keytruda* or MK-3475* or MK3475* or SCH-900475* or SCH900475* or 1374853-91-4).mp.	4.135
10	8 and 9	759

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jede/s durchsuchte Studienregister/ Studienergebnisdatenbank ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters/ Studienergebnisdatenbank (z. B. clinicaltrials.gov), die Internetadresse, unter der das/die Studienregister/ Studienergebnisdatenbank erreichbar ist (z. B. <http://www.clinicaltrials.gov>), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	07.11.2016
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	linagliptin OR BI 1356
Treffer	169

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

Studienregister	ClinicalTrials.gov	
Internetadresse	https://clinicaltrials.gov	
Datum der Suche	09. September 2025	
Eingabeoberfläche	Advanced Search	
Suchstrategie	Condition or disease:	head OR neck OR oral OR lip OR oral cavity OR salivary gland OR tongue OR nasal OR paranasal OR nasal cavity OR paranasal sinus OR larynx OR pharynx OR hypopharynx OR oropharynx OR nasopharynx OR palatal OR pyriform sinus OR gingival OR parotid
	Intervention/treatment:	Pembrolizumab OR Lambrolizumab OR Keytruda OR MK-3475 OR MK 3475 OR MK3475 OR SCH-900475 OR SCH 900475 OR SCH900475
	Other terms	
Treffer	484	

Studienregister	European Union Clinical Trials Register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	09. September 2025
Suchstrategie	((head and neck) OR HNSCC OR SCCHN OR (squamous cell) OR oral OR lip OR (salivary gland) OR tongue OR nasal OR (nasal cavity) OR (paranasal sinus) OR larynx OR pharynx OR hypopharynx OR oropharynx OR nasopharynx OR palatal OR gingival OR parotid) AND (Pembrolizumab OR Lambrolizumab OR Keytruda OR MK-3475 OR (MK 3475) OR MK3475 OR SCH-900475 OR (SCH 900475) OR SCH900475)
Treffer	308

Studienregister	Clinical Trials Information System	
Internetadresse	https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials	
Datum der Suche	18. September 2025	
Suchstrategie 1	Contain all of these terms	Pembrolizumab
	Contain any of these terms	Head, neck, oral, lip, oral cavity, salivary gland, tongue, nasal, paranasal, nasal cavity, paranasal sinus, larynx, pharynx, hypopharynx, oropharynx, nasopharynx, palatal, pyriform sinus, gingival, parotid
	Treffer	42
Suchstrategie 2	Contain all of these terms	Keytruda
	Contain any of these terms	Head, neck, oral, lip, oral cavity, salivary gland, tongue, nasal, paranasal, nasal cavity, paranasal sinus, larynx, pharynx, hypopharynx, oropharynx, nasopharynx, palatal, pyriform sinus, gingival, parotid
	Treffer	31
Gesamte Treffer ohne Duplikate	46	

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der /den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n)/ Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträge auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Register	Trefferzahl	Ausgeschlossene Registereinträge	Eingeschlossene Registereinträge
CT.gov	484	483 (Nr. 1 – 483)	1
EU-CTR	308	307 (Nr. 484 – 790)	1
CTIS	46	45 (Nr. 791 – 835)	1
Summe	838	835	3

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
ClinicalTrials.gov (CT.gov)			
1.	NCT01986426	A Phase I, Open-label, Multi-arm, Multi-centre, Multi-dose, Dose Escalation Study of LTX-315 as Monotherapy or in Combination With Either Ipilimumab or Pembrolizumab in Patients With Transdermally Accessible Tumours. ClinicalTrials.gov. 3-11. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT01986426	A1 andere Population
2.	NCT02013154	A Multi-part, Phase 1, Multi-center, Open-label Study of DKN-01 as a Monotherapy or in Combination With Paclitaxel or Pembrolizumab in Patients With Relapsed or Refractory Esophagogastric Malignancies. ClinicalTrials.gov. 5-05. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02013154	A1 andere Population
3.	NCT02178722	A Phase 1/2 Study Exploring the Safety, Tolerability, and Efficacy of MK-3475 in Combination With INCB024360 in Subjects With Selected Cancers (ECHO-202/KEYNOTE-037). ClinicalTrials.gov. 7-17. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02178722	A2 andere Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
4.	NCT02252042	A Phase III Randomized Trial of MK-3475 (Pembrolizumab) Versus Standard Treatment in Subjects With Recurrent or Metastatic Head and Neck Cancer. ClinicalTrials.gov. 1-17. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02252042	A1 andere Population
5.	NCT02255097	A Phase II Clinical Trial of Single Agent Pembrolizumab (MK-3475) in Subjects With Recurrent or Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma (HNSCC) Who Have Failed Platinum and Cetuximab. ClinicalTrials.gov. 0-24. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02255097	A1 andere Population
6.	NCT02289209	A Phase II Trial of Reirradiation Combined With Open Label Pembrolizumab in Patients With Locoregional Inoperable Recurrence or Second Primary Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck (SCCHN). ClinicalTrials.gov. 3-09. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02289209	A1 andere Population
7.	NCT02296684	Immunotherapy With MK-3475 in Locoregionally Advanced, Surgically Resectable Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 3-25. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02296684	A2 andere Intervention
8.	NCT02318771	An Exploratory Study to Investigate the Immunomodulatory Activity of Radiation Therapy (RT) in Combination With MK-3475 in Patients With Recurrent/Metastatic Head and Neck, Renal Cell Cancer, Melanoma and Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2-05. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02318771	A1 andere Population
9.	NCT02318901	A Phase Ib/II Study of Pembrolizumab and Monoclonal Antibody Therapy in Patients With Advanced Cancer (PembroMab. ClinicalTrials.gov. 4-10. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02318901	A1 andere Population
10.	NCT02358031	A Phase 3 Clinical Trial of Pembrolizumab (MK-3475) in First Line Treatment of Recurrent/Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 3-19. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02358031	A1 andere Population
11.	NCT02376699	A Phase 1, Open-label, Dose-escalation Study of SEA-CD40 in Adult Patients With Advanced Malignancies. ClinicalTrials.gov. 2-28. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02376699	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
12.	NCT02423863	In Situ, Autologous Therapeutic Vaccination Against Solid Cancers With Intratumoral Hiltonol® (Poly-ICLC): An Adaptive, Multicenter, Phase II Clinical Study. ClinicalTrials.gov. 5-03. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02423863	A1 andere Population
13.	NCT02432963	A Phase I Study of a p53MVA Vaccine in Combination With Pembrolizumab. ClinicalTrials.gov. 6-14. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02432963	A1 andere Population
14.	NCT02452424	Phase 1/2a Study of Double-Immune Suppression Blockade By Combining a CSF1R Inhibitor (PLX3397) With An Anti-PD-1 Antibody (Pembrolizumab) To Treat Advanced Melanoma And Other Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 7-02. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02452424	A1 andere Population
15.	NCT02454179	A Phase 2 Proof-of-Concept Study of the Combination of ACP-196 and Pembrolizumab in Subjects With Advanced Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 5-05. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02454179	A1 andere Population
16.	NCT02475213	A Phase 1, Open-Label, Dose Escalation Study of MGA271 in Combination With Pembrolizumab and in Combination With MGA012 in Patients With Melanoma, Squamous Cell Cancer of the Head and Neck, Non-Small Cell Lung Cancer, Urothelial Cancer, and Other Cancers. ClinicalTrials.gov. 5-07. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02475213	A1 andere Population
17.	NCT02521870	A Phase 1b/2, Open-label, Multicenter, Dose-escalation and Expansion Trial of Intratumoral SD-101 in Combination With Pembrolizumab in Patients With Metastatic Melanoma or Recurrent or Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma (SYNERGY-001). ClinicalTrials.gov. 5-09. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02521870	A1 andere Population
18.	NCT02538510	A Single Arm Phase I/II Study of MK-3475 Combined With Vorinostat for Recurrent Unresectable and/or Metastatic Squamous Cell Head and Neck Cancer and Recurrent Unresectable and/or Metastatic Salivary Gland Malignancies. ClinicalTrials.gov. 0-08. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02538510	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
19.	NCT02546986	A Phase 2 Multicenter, Randomized, Placebo Controlled, Double Blind Study to Assess the Safety and Efficacy of CC-486 (Oral Azacitidine) in Combination With Pembrolizumab (MK-3475) Versus Pembrolizumab Plus Placebo in Subjects With Previously Treated Locally Advanced or Metastatic Non-small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 0-09. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02546986	A1 andere Population
20.	NCT02559687	A Phase II Study of Pembrolizumab Monotherapy in Third Line Previously Treated Subjects With Advanced/Metastatic Adenocarcinoma or Squamous Cell Carcinoma of the Esophagus or Advanced/Metastatic Siewert Type I Adenocarcinoma of the Esophagogastric Junction (KEYNOTE-180). ClinicalTrials.gov. 2-02. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02559687	A1 andere Population
21.	NCT02564263	A Phase III Randomized Open-Label Study of Single Agent Pembrolizumab vs Physicians' Choice of Single Agent Docetaxel, Paclitaxel, or Irinotecan in Subjects With Advanced/Metastatic Adenocarcinoma and Squamous Cell Carcinoma of the Esophagus That Have Progressed After First-Line Standard Therapy (KEYNOTE-181). ClinicalTrials.gov. 2-01. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02564263	A1 andere Population
22.	NCT02575404	Phase IB Study of a Galectin Inhibitor (GR-MD-02) and Pembrolizumab in Patients With Metastatic Melanoma, Non-Small Cell Lung Cancer, and Head and Neck Squamous Cell Carcinoma.. ClinicalTrials.gov. 5-16. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02575404	A2 andere Intervention
23.	NCT02586207	Phase Ib Study of Pembrolizumab in Combination With Chemo Radiotherapy (CRT) for Locally-advanced Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck (SCCHN). ClinicalTrials.gov. 5-11. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02586207	A2 andere Intervention
24.	NCT02609503	Pembrolizumab and Radiation for Locally Advanced Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck (SCCHN) Not Eligible for Cisplatin Therapy. ClinicalTrials.gov. 5-16. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02609503	A2 andere Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
25.	NCT02611960	A Two-arm, Open-label, Randomized Phase III Study of Pembrolizumab (MK-3475) Monotherapy Versus Standard Chemotherapy in Platinum Pre-treated, Recurrent or Metastatic Nasopharyngeal Cancer (NPC) (Keynote-122). ClinicalTrials.gov. 4-18. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02611960	A1 andere Population
26.	NCT02626000	A Phase 1b/3 Multicenter, Randomized, Trial of Talimogene Laherparepvec in Combination With Pembrolizumab for the Treatment of Subjects With Recurrent or Metastatic Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck. ClinicalTrials.gov. 4-06. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02626000	A1 andere Population
27.	NCT02628067	A Clinical Trial of Pembrolizumab (MK-3475) Evaluating Predictive Biomarkers in Subjects With Advanced Solid Tumors (KEYNOTE 158). ClinicalTrials.gov. 2-18. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02628067	A2 andere Intervention
28.	NCT02632344	Pembrolizumab for HPV-associated Recurrent Respiratory Papilloma Patients With Laryngeal, Tracheal and/or Pulmonary Involvement. ClinicalTrials.gov. 6-04. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02632344	A1 andere Population
29.	NCT02635360	A Randomized Phase II Study of Chemoradiation and Pembrolizumab for Locally Advanced Cancer. ClinicalTrials.gov. 2-09. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02635360	A1 andere Population
30.	NCT02635672	An Open-label, Multicenter Phase I Dose Escalation Study to Characterize Safety, Tolerability, Preliminary Anti-tumor Activity, Pharmacokinetics and Maximum Tolerated Dose of VIP152 (BAY 1251152) as Monotherapy or Combination Therapy in Subjects With Advanced Cancer.. ClinicalTrials.gov. 2-10. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02635672	A2 andere Intervention
31.	NCT02641093	Phase II Investigation of Adjuvant Combined Cisplatin and Radiation With Pembrolizumab in Resected Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 6-01. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02641093	A2 andere Intervention
32.	NCT02642809	A Pilot Study Combining Pembrolizumab With Locally Delivered Radiation Therapy for the Treatment of Metastatic Esophageal Cancers. ClinicalTrials.gov. 6-08. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02642809	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
33.	NCT02644369	Investigator-initiated Phase II Study of Pembrolizumab Immunological Response Evaluation. ClinicalTrials.gov. 3-21. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02644369	A1 andere Population
34.	NCT02646748	A Platform Study Exploring the Safety, Tolerability, Effect on the Tumor Microenvironment, and Efficacy of Pembrolizumab + INCB Combinations in Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 1-25. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02646748	A1 andere Population
35.	NCT02689284	A Phase 1b/2, Open Label, Dose Escalation Study of Margetuximab in Combination With Pembrolizumab in Patients With Relapsed/Refractory Advanced HER2+ Gastroesophageal Junction or Gastric Cancer. ClinicalTrials.gov. 6-01. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02689284	A1 andere Population
36.	NCT02707588	A Phase II Randomized Study to Determine the Tolerance and Efficacy of Pembrolizumab or Cetuximab Combined With Radiation Therapy in Patients With Locally Advanced Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck. ClinicalTrials.gov. 5-18. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02707588	A3 andere Vergleichstherapie
37.	NCT02718820	Immunomodulation of Pembrolizumab Plus Docetaxel for the Treatment of Recurrent or Metastatic (R/M) Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck (HNSCC) After Platinum Failure. ClinicalTrials.gov. 6-03. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02718820	A1 andere Population
38.	NCT02748564	Trial of Interleukin-2 in Combination With Pembrolizumab for Patients With Unresectable or Metastatic Melanoma. ClinicalTrials.gov. 3-21. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02748564	A1 andere Population
39.	NCT02757391	Pilot Study of Feasibility and Safety of Personalized Autologous CD8+ T Cell Therapy Plus Anti-PD1 Antibody in Advanced Solid Malignancies. ClinicalTrials.gov. 8-09. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02757391	A1 andere Population
40.	NCT02759575	A Phase I/II Study of Chemo Radiation Plus the Anti-Programmed Death-1 (Anti-PD-1) Antibody, Pembrolizumab (MK-3475) for Locally Advanced Laryngeal Squamous Cell Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 6-04. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02759575	A2 andere Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
41.	NCT02769520	An Open-Label, Phase 2 Efficacy Study With Window of Opportunity Immune Assessment of Pembrolizumab in Relapsed, Locally Recurrent Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck (SCCHN). ClinicalTrials.gov. 7-06. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02769520	A1 andere Population
42.	NCT02775812	A Phase I and Expansion Cohort Study of Adjuvant Cisplatin, Intensity-Modulated Radiotherapy, and MK-3475 (Pembrolizumab) in High-Risk Head and Neck Squamous Cell Carcinoma (HNSCC). ClinicalTrials.gov. 1-28. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02775812	A2 andere Intervention
43.	NCT02777385	Randomized, Phase II Study Evaluating Concurrent or Sequential Fixed-Dose Pembrolizumab in Combination With Cisplatin and Intensity Modulated Radiotherapy in Intermediate or High Risk, Previously Untreated, Locally Advanced Head and Neck Cancer. ClinicalTrials.gov. 5-31. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02777385	A2 andere Intervention
44.	NCT02783300	A Phase I, Open-label, Dose Escalation Study to Investigate the Safety, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics and Clinical Activity of GSK3326595 in Subjects With Solid Tumors and Non-Hodgkin's Lymphoma. ClinicalTrials.gov. 8-30. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02783300	A1 andere Population
45.	NCT02799095	A Phase 1/2 Study of ALKS 4230 Administered Intravenously as Monotherapy and in Combination With Pembrolizumab in Subjects With Advanced Solid Tumors - ARTISTRY-1. ClinicalTrials.gov. 9-14. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02799095	A1 andere Population
46.	NCT02816021	Phase II Study of Oral Azacitidine (CC-486) in Combination With Pembrolizumab (MK-3475) in Patients With Metastatic Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2-14. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02816021	A1 andere Population
47.	NCT02819752	Phase I Dose-escalation Study of PEmbrolizumab (MK3475) Anti-PD1 Immune Checkpoint Inhibitor Combined With Radical Chemoradiotherapy in Patients With Stage IV Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck. ClinicalTrials.gov. 7-12. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02819752	A2 andere Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
48.	NCT02830594	Combining Pembrolizumab and Palliative Radiotherapy in Gastroesophageal Cancer to Enhance Anti-Tumor T Cell Response and Augment the Abscopal Effect. ClinicalTrials.gov. 0-05. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02830594	A1 andere Population
49.	NCT02841748	A Randomized, Double-blind Phase II Study of Adjuvant Pembrolizumab Versus Placebo in Head and Neck Cancers at High Risk for Recurrence - the PATHWay Study.. ClinicalTrials.gov. 5-10. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02841748	A2 andere Intervention
50.	NCT02842125	Phase 1/2 Evaluation of Adenoviral p53 (Ad-p53) in Combination With Capecitabine (Xeloda) or Anti-PD-1 in Patients With Unresectable Liver Metastases of Colorectal Carcinoma(CRC) and Other Solid Tumors, Recurrent Head and Neck Squamous Cell Carcinoma (HNSCC) and Primary Hepatic Cancers With Known Disease Progression on Standard Therapy. ClinicalTrials.gov. 1-20. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02842125	A1 andere Population
51.	NCT02844075	A Phase II Trial of Preoperative Chemoradiotherapy and MK-3475 for Esophageal Squamous Cell Carcinoma (ACTS-29). ClinicalTrials.gov. 7-01. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02844075	A1 andere Population
52.	NCT02853318	A Phase II Evaluation of Pembrolizumab in Combination With IV Bevacizumab and Oral Metronomic Cyclophosphamide in the Treatment of Recurrent Epithelial Ovarian, Fallopian Tube, or Primary Peritoneal Cancer. ClinicalTrials.gov. 9-01. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02853318	A1 andere Population
53.	NCT02882282	Personalized, Randomized, Phase 2 Study of Pembrolizumab (MK-3475) for High Risk Oral Intra-Epithelial Neoplasias. ClinicalTrials.gov. 6-14. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02882282	A3 andere Vergleichstherapie
54.	NCT02892201	A Phase II Study of Pembrolizumab for Patients With Head and Neck Squamous Cell Carcinoma With Residual Disease Following Definitive Chemoradiation. ClinicalTrials.gov. 9-08. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02892201	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
55.	NCT02903914	Safety, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Escalating Oral Doses of the Arginase Inhibitor INCB001158 (Formerly Known as CB1158) as a Single Agent and in Combination With Immune Checkpoint Therapy in Patients With Advanced/Metastatic Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 9-14. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02903914	A1 andere Population
56.	NCT02952989	A Phase 1, Multicenter, Open-label, Dose-escalation Study of SGN-2FF in Patients With Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2-23. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02952989	A1 andere Population
57.	NCT02954536	Phase II Trial of Pembrolizumab in Combination With Trastuzumab, Fluoropyrimidine, and Platinum Chemotherapy in First Line Stage IV HER2-positive Metastatic Esophagogastric (EG) Cancer. ClinicalTrials.gov. 1-03. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02954536	A1 andere Population
58.	NCT02955290	A Phase I/II Basket Trial of the EGF Vaccine CIMAvax in Combination With Anti-PD1 Therapy in Patients With Advanced NSCLC or Squamous Head and Neck Cancer. ClinicalTrials.gov. 2-22. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02955290	A1 andere Population
59.	NCT02971956	A Phase II Study of Pembrolizumab in Refractory Advanced Esophageal Cancer. ClinicalTrials.gov. 1-18. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02971956	A1 andere Population
60.	NCT02973997	Combination Targeted Therapy With Pembrolizumab and Lenvatinib in Progressive, Radioiodine-Refractory Differentiated Thyroid Cancers: A Phase II Study. ClinicalTrials.gov. 2-07. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02973997	A1 andere Population
61.	NCT03006887	An Open-Label Phase 1b Trial of Lenvatinib Plus Pembrolizumab in Subjects With Selected Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 1-12. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03006887	A1 andere Population
62.	NCT03012620	Secured Access to Pembrolizumab for Patients With Selected Rare Cancer Types. ClinicalTrials.gov. 7-05. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03012620	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
63.	NCT03040999	A Randomized Phase III Study of Pembrolizumab Given Concomitantly With Chemoradiation and as Maintenance Therapy Versus Chemoradiation Alone in Subjects With Locally Advanced Head and Neck Squamous Cell Carcinoma (KEYNOTE-412). ClinicalTrials.gov. 4-05. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03040999	A1 andere Population
64.	NCT03049618	A Phase IIa Trial of sEphB4-HSA in Combination With Anti PD-1 Antibody (Pembrolizumab, MK3475) in Patients With Non-small Cell Lung and Head/Neck Cancer. ClinicalTrials.gov. 3-10. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03049618	A1 andere Population
65.	NCT03057613	A Phase II Study of the Addition of Pembrolizumab to Postoperative Radiotherapy in Resected High Risk Cutaneous Squamous Cell Cancer of the Head and Neck. ClinicalTrials.gov. 5-10. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03057613	A2 andere Intervention
66.	NCT03058289	A Phase 1/2 Safety Study of Intratumorally Administered INT230-6 in Adult Subjects With Advanced Refractory Cancers. ClinicalTrials.gov. 2-09. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03058289	A1 andere Population
67.	NCT03082534	An Open-label, Non-randomized, Multi-arm, Phase II Trial to Evaluate the Efficacy of Pembrolizumab Combined With Cetuximab in Patients With Recurrent/Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma (HNSCC). ClinicalTrials.gov. 3-28. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03082534	A1 andere Population
68.	NCT03085719	Targeting PD-1 Therapy Resistance With Focused High or High and Low Dose Radiation in Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck (SCCHN). ClinicalTrials.gov. 6-30. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03085719	A1 andere Population
69.	NCT03107962	PD-1 Blockade With Pembrolizumab in Relapsed or Refractory Natural Killer/T Cell Lymphoma. ClinicalTrials.gov. 2-19. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03107962	A1 andere Population
70.	NCT03108495	A Phase 2, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety Using Autologous Tumor Infiltrating Lymphocytes (LN-145) in Patients With Recurrent, Metastatic or Persistent Cervical Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 6-22. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03108495	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
71.	NCT03114280	Induction Therapy With Docetaxel, Cisplatin, 5-Fluoro Uracil and Pembrolizumab in Untreated Locally-advanced Unresectable Squamous Cell Head and Neck Carcinoma (Pembrolizumab and Induction Chemotherapy in Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. PICH Study). ClinicalTrials.gov. 3-12. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03114280	A1 andere Population
72.	NCT03122548	A Phase 2, Open-label Evaluation of CRS-207 and Pembrolizumab in Adults With Recurrent or Metastatic Gastric, Gastroesophageal Junction, or Esophageal Adenocarcinomas. ClinicalTrials.gov. 8-14. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03122548	A1 andere Population
73.	NCT03129061	A Pilot Study to Evaluate Immunological Response to PD-1 Inhibition in Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck (SCCHN). ClinicalTrials.gov. 5-01. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03129061	A1 andere Population
74.	NCT03144466	Phase I Study of the Anti-PD1 Immune Checkpoint Inhibitor Pembrolizumab And Platinum in Combination With Radical radiotherApY in Cervix cAncer.. ClinicalTrials.gov. 2-21. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03144466	A1 andere Population
75.	NCT03189719	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase III Clinical Trial of Pembrolizumab (MK-3475) in Combination With Cisplatin and 5-Fluorouracil Versus Placebo in Combination With Cisplatin and 5-Fluorouracil as First-Line Treatment in Subjects With Advanced/Metastatic Esophageal Carcinoma (KEYNOTE-590). ClinicalTrials.gov. 7-25. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03189719	A1 andere Population
76.	NCT03881111	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase III Clinical Trial of Pembrolizumab (MK-3475) in Combination With Cisplatin and 5-Fluorouracil Versus Placebo in Combination With Cisplatin and 5-Fluorouracil as First-Line Treatment in Subjects With Advanced/Metastatic Esophageal Carcinoma (KEYNOTE-590). ClinicalTrials.gov. 1-21. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03881111	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
77.	NCT03192059	A Phase II Investigation of Pembrolizumab (Keytruda) in Combination With Radiation and an Immune Modulatory Cocktail in Patients With Cervical and Uterine Cancer (PRIMMO Trial). ClinicalTrials.gov. 7-01. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03192059	A1 andere Population
78.	NCT03193931	A Randomized Phase II Study Comparing Pembrolizumab With Methotrexate in Elderly, Frail or Cisplatin-ineligible Patients With Head and Neck Cancers. ClinicalTrials.gov. 2-02. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03193931	A3 andere Vergleichstherapie
79.	NCT03196232	Phase 2 Study of Epacadostat (INCB024360) With Pembrolizumab (MK3475) in Metastatic or Unresectable Gastroesophageal Junction and Gastric Adenocarcinoma Requiring Paired Biopsies. ClinicalTrials.gov. 9-13. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03196232	A1 andere Population
80.	NCT03228667	QUILT-3.055: A Phase IIb, Multicohort, Open-Label Study of Combination Immunotherapies in Patients Who Have Previously Received Treatment With PD-1/PD-L1 Immune Checkpoint Inhibitors. ClinicalTrials.gov. 2-11. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03228667	A1 andere Population
81.	NCT03229278	A Phase I Study to Evaluate the Safety of Trigriluzole (FC-4157/BHV-4157) in Combination With PD-1 Blocking Antibodies. ClinicalTrials.gov. 0-03. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03229278	A1 andere Population
82.	NCT03233724	Phase I/II Evaluation of Oral Decitabine/Tetrahydrouridine as Epigenetic Priming for Pembrolizumab Immune Checkpoint Blockade in Inoperable Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancers, Esophageal Carcinomas, or Pleural Mesotheliomas. ClinicalTrials.gov. 4-11. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03233724	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
83.	NCT03236935	Phase Ib Trial of L-NMMA in Combination with Pembrolizumab in Patients with Melanoma, Non-Small Cell Lung Cancer, Head and Neck Squamous Cell Carcinoma, Classical Hodgkin Lymphoma, Urothelial Carcinoma, Cervical Cancer, Esophageal Cancer, Gastric Cancer, Hepatocellular Carcinoma, Merkel Cell Carcinoma, Primary Mediastinal Large B-cell Lymphoma, Renal Cell Carcinoma, Small Cell Lung Cancer, Microsatellite Instability-High/Mismatch Repair Deficient Cancer, or for the Treatment of Adult Patients with Unresectable or Metastatic Tumor Mutational Burden-High Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 8-03. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03236935	A1 andere Population
84.	NCT03238638	A Phase II Study of Epacadostat + Pembrolizumab in Head and Neck Cancer Patients, Who Failed Prior PD-1/PD-L1 Therapy. ClinicalTrials.gov. 8-09. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03238638	A1 andere Population
85.	NCT03245489	Pembrolizumab in Combination With Anti-platelet Therapy for Patients With Recurrent or Metastatic Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck. ClinicalTrials.gov. 3-06. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03245489	A1 andere Population
86.	NCT03246685	A Multicenter, Open-label, Phase 2 Study of Imprime PGG & Pembrolizumab in Subjects With Adv Squamous Cell Carcinoma of H&N (SCCHN) Who Failed Pembro Monotherapy or Experiencing SD Following Completion of 4 to 8 Cycles of Pembro Monotherapy. ClinicalTrials.gov. 1-08. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03246685	A1 andere Population
87.	NCT03265080	A Phase 1 Dose-Escalation Study of ADXS-NEO Expressing Personalized Tumor Antigens, Alone and in Combination With Pembrolizumab in Subjects With Advanced or Metastatic Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 3-28. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03265080	A1 andere Population
88.	NCT03277352	A Phase 1/2 Safety and Efficacy Study of INCAGN01876 in Combination With Immune Therapies in Subjects With Advanced or Metastatic Malignancies. ClinicalTrials.gov. 1-21. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03277352	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
89.	NCT03313206	Phase II Multicentric Study: Efficacy Evaluation of Neoadjuvant Treatment Associated With Maintenance Therapy by Anti-PD1 Immunotherapy on Disease-free-survival (DFS) in Patients With Resectable Head and Neck Mucosal Melanoma. ClinicalTrials.gov. 5-28. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03313206	A1 andere Population
90.	NCT03313804	Priming Immunotherapy in Advanced Disease With Radiation. ClinicalTrials.gov. 0-26. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03313804	A1 andere Population
91.	NCT03322267	A Single-arm Phase II Study of Chemoradiotherapy Plus Pembrolizumab as Adjuvant Therapy for Locally Advanced Esophageal Squamous Cell Carcinoma Patients at High Risk of Recurrence Following Preoperative Chemoradiotherapy Plus Surgery. ClinicalTrials.gov. 0-27. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03322267	A1 andere Population
92.	NCT03325465	Neoadjuvant Pembrolizumab + Epcadostat Prior to Curative Surgical Care for Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck (SCCHN): The KEO Trial. ClinicalTrials.gov. 1-22. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03325465	A2 andere Intervention
93.	NCT03329950	A Phase 1 Study of CDX-1140 as Monotherapy or in Combination in Patients With Advanced Malignancies. ClinicalTrials.gov. 2-01. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03329950	A1 andere Population
94.	NCT03342937	A Single Arm, Phase II Study of Pembrolizumab, Oxaliplatin, and Capecitabine in the First Line Treatment of Patients With Gastro-esophageal Cancer.. ClinicalTrials.gov. 1-11. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03342937	A1 andere Population
95.	NCT03358472	A Phase 3 Randomized, Open-Label Clinical Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Pembrolizumab Plus Epcadostat, Pembrolizumab Monotherapy, and the EXTREME Regimen as First Line Treatment for Recurrent or Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma (KEYNOTE-669/ECHO-304). ClinicalTrials.gov. 2-01. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03358472	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
96.	NCT03360890	Synergy of Pembrolizumab Anti-PD-1 Immunotherapy With Chemotherapy for Poorly Chemo-responsive Thyroid and Salivary Gland Tumors. The iPRIME Study.. ClinicalTrials.gov. 3-26. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03360890	A1 andere Population
97.	NCT03361228	An Open-Label, Multicenter, Nonrandomized, Dose-Escalation, and Tumor-Expansion Phase 1/2 Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Antitumor Activity of INCB001158 Plus Epacadostat (INCB024360), With or Without Pembrolizumab, in Subjects With Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 3-01. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03361228	A1 andere Population
98.	NCT03367871	Phase II Single Arm Study of Combination Pembrolizumab, Chemotherapy and Bevacizumab in Patients With Recurrent, Persistent, or Metastatic Cervical Cancer. ClinicalTrials.gov. 9-06. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03367871	A1 andere Population
99.	NCT03383094	Phase II Randomized Trial of Radiotherapy With Concurrent and Adjuvant Pembrolizumab (Keytruda®) Versus Concurrent Chemotherapy in Patients With Advanced/Intermediate-Risk p16+ Head and Neck Squamous Cell Carcinoma (KEYCHAIN). ClinicalTrials.gov. 3-15. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03383094	A2 andere Intervention
100.	NCT03386357	Randomized Phase II Study of Immune Stimulation with Pembrolizumab and Radiotherapy in Second Line Therapy of Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma (IMPORTANCE, Keynote-717, EudraCT NUMBER: 2017-002122-20). ClinicalTrials.gov. 7-20. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03386357	A1 andere Population
101.	NCT03435952	A Phase Ib Investigation of Pembrolizumab in Combination With Intratumoral Injection of Clostridium Novyi-NT in Patients With Treatment-Refractory Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 7-10. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03435952	A1 andere Population
102.	NCT03444376	A Multi-Center, Open-label Phase Ib-II Trial of the Combination of GX-188E Vaccination and Pembrolizumab in Patients With Advanced, Non-Resectable HPV Type 16 and/or 18 Positive Cervical Cancer. ClinicalTrials.gov. 6-19. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03444376	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
103.	NCT03454451	A PHASE 1/1b MULTICENTER STUDY TO EVALUATE THE HUMANIZED ANTI-CD73 ANTIBODY, CPI-006, AS A SINGLE AGENT OR IN COMBINATION WITH CIFORADENANT, WITH PEMBROLIZUMAB, AND WITH CIFORADENANT PLUS PEMBROLIZUMAB IN ADULT SUBJECTS WITH ADVANCED CANCERS. ClinicalTrials.gov. 4-25. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03454451	A1 andere Population
104.	NCT03463161	A Phase II Study of Epacadostat + Pembrolizumab in Head and Neck Cancer Patients, Who Failed Prior PD-1/PD-L1 Therapy. ClinicalTrials.gov. 3-23. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03463161	A1 andere Population
105.	NCT03468218	A Phase II Trial of Pembrolizumab and Cabozantinib in Patients With RM SCCHN. ClinicalTrials.gov. 9-18. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03468218	A1 andere Population
106.	NCT03474497	UCDCC#272: A Phase I/II Study of Intralesional IL-2, Hypofractionated Radiotherapy, and Pembrolizumab in Patients Refractory to Standard-of-Care PD-1/PD-L1 Checkpoint Blockade. ClinicalTrials.gov. 5-20. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03474497	A1 andere Population
107.	NCT03476681	Phase 1/2 With Expansion Cohorts in a Study of NEO-201 in Adults With Chemo-Resistant Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 1-18. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03476681	A1 andere Population
108.	NCT03480672	Postoperative Adjuvant Radiochemotherapy (aRCH) With Cisplatin (C) Versus aRCH With C and Pembrolizumab (P) in Locally Advanced Head and Neck Squamous Cell Carcinoma (HNSCC); Multicenter Randomized Phase II Study Within the German Interdisciplinary Study Group of German Cancer Society (IAG KHT); Pembro-Adjuvant-highRisk. ClinicalTrials.gov. 8-06. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03480672	A2 andere Intervention
109.	NCT03485209	Open Label Phase 2 Study of Tisotumab Vedotin for Locally Advanced or Metastatic Disease in Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 6-25. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03485209	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
110.	NCT03511391	CHEckpoint Inhibition in Combination With an Immunoboost of External Beam Radiotherapy in Solid Tumors: CHEERS-trial. ClinicalTrials.gov. 3-09. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03511391	A2 andere Intervention
111.	NCT03526835	Phase 1/2 Dose Escalation and Cohort Expansion Study Evaluating MCLA-158 (Petosemtamab) as Single Agent or in Combination in Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 5-02. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03526835	A1 andere Population
112.	NCT03532737	Phase II Non-Randomised Controlled Trial Of Concomitant Immune Check Point Inhibitor With Radiotherapy And Chemotherapy Or Cetuximab In Advanced Non Metastatic Head And Neck Cancer. ClinicalTrials.gov. 0-07. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03532737	A2 andere Intervention
113.	NCT03544099	Pembrolizumab for Nasopharyngeal Carcinoma Patients With Detectable Plasma Epstein-Barr Virus DNA But Without Clinically Detectable Residual Diseases and/or Metastases After Curative Chemoradiation - A Single Arm Phase II Trial. ClinicalTrials.gov. 5-07. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03544099	A2 andere Intervention
114.	NCT03544723	A Phase 2, Multi-Center, Open Label Study to Evaluate Adenoviral p53 (Ad-p53) in Combination With Immune Checkpoint Inhibitor Therapy in Patients With Recurrent or Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma and Other Tumors Approved for Anti-PD-1 or Anti-PD-L1 Therapy. ClinicalTrials.gov. 0-01. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03544723	A1 andere Population
115.	NCT03546582	KEYSTROKE: A Randomized Phase II Study of Pembrolizumab (KEYTRUDA®) Plus Stereotactic Re-irradiation Versus SBRT Alone for Locoregionally Recurrent or Second Primary Head and Neck Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 1-14. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03546582	A1 andere Population
116.	NCT03565445	A Phase 1b Study of ASP1948, Targeting an Immune Modulatory Receptor as a Single Agent and in Combination With a PD-1 Inhibitor (Nivolumab or Pembrolizumab) in Subjects With Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 7-02. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03565445	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
117.	NCT03586024	Phase I/II Study of Pembrolizumab in Patients With Relapsed or Refractory Extranodal NK/T- Cell Lymphoma (ENKTL), Nasal Type and EBV-associated Diffuse Large B Cell Lymphomas (EBV-DLBCL). ClinicalTrials.gov. 3-12. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03586024	A1 andere Population
118.	NCT03589339	A Phase I Dose Escalation / Dose Expansion Study of NBTXR3 Activated by Radiotherapy for Patients with Advanced Cancers Treated with an Anti-PD-1 Therapy. ClinicalTrials.gov. 1-16. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03589339	A1 andere Population
119.	NCT03590054	A Phase 1b Dose Escalation/Expansion Study of Abexinostat in Combination With Pembrolizumab in Patients With Advanced Solid Tumor Malignancies. ClinicalTrials.gov. 8-20. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03590054	A1 andere Population
120.	NCT03592407	A Phase 2 Trial of Neoadjuvant Pembrolizumab in Combination With Epcadostat (INCB024360) in Patients With Non-Metastatic Esophageal/Gastroesophageal Squamous Cell and Adenocarcinomas Treated With Neoadjuvant Chemoradiation: A Window-Of-Opportunity Study. ClinicalTrials.gov. 7-01. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03592407	A1 andere Population
121.	NCT03603223	A Phase II Open Label, Single Arm Study to Evaluate the Efficacy of Pembrolizumab for Leukoplakia. ClinicalTrials.gov. 5-03. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03603223	A1 andere Population
122.	NCT03621982	A Phase 1b, Open-label, Dose-escalation and Dose-expansion Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Antitumor Activity of Camidanlumab Tesirine (ADCT-301) as Monotherapy or in Combination in Patients With Selected Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 1-09. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03621982	A2 andere Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
123.	NCT03625323	TACTI-002 (Two ACTive Immunotherapeutics): A Multicenter, Open Label, Phase II Study in Patients With Previously Untreated Unresectable or Metastatic Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC), or Recurrent PD-X Refractory NSCLC or With Recurrent or Metastatic Squamous Head and Neck Cancer (HNSCC) Receiving the Soluble LAG-3 Fusion Protein Eftilagimod Alpha (IMP321) in Combination With Pembrolizumab (PD-1 Antagonist). ClinicalTrials.gov. 2-18. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03625323	A1 andere Population
124.	NCT03633110	A Phase 1/2a Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Immunogenicity, and Antitumor Activity of GEN-009 Adjuvanted Vaccine in Adult Patients With Selected Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 8-29. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03633110	A1 andere Population
125.	NCT03635567	A Phase 3 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Pembrolizumab (MK-3475) Plus Chemotherapy Versus Chemotherapy Plus Placebo for the First-Line Treatment of Persistent, Recurrent, or Metastatic Cervical Cancer (KEYNOTE-826). ClinicalTrials.gov. 0-25. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03635567	A1 andere Population
126.	NCT03645928	A Phase 2, Multicenter Study of Autologous Tumor Infiltrating Lymphocytes (LN 144/LN-145/LN-145-S1) in Patients With Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 5-07. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03645928	A1 andere Population
127.	NCT03650764	A Prospective Phase I and II Trial of Ramucirumab + Pembrolizumab in Patients With Recurrent/Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 5-29. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03650764	A1 andere Population
128.	NCT03666273	An Open-label, Phase 1, First-in-human, Dose Escalation and Expansion Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Maximum Tolerated or Administered Dose, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics and Tumor Response Profile of the ILDR2 Function-blocking Antibody BAY1905254 in Patients With Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 9-12. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03666273	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
129.	NCT03674567	Phase 1/2 Dose-Escalation and Expansion Study of FLX475 Alone and in Combination with Pembrolizumab in Advanced Cancer. ClinicalTrials.gov. 9-25. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03674567	A1 andere Population
130.	NCT03684785	Merkel Cell Carcinoma, Cutaneous Squamous Cell Carcinoma, or Other Advanced Solid Tumors: A Phase 1b/2 Study of Cavrotolimod Combined With Pembrolizumab or Cemiplimab. ClinicalTrials.gov. 2-13. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03684785	A1 andere Population
131.	NCT03693014	A Phase II Trial of Hypofractionated Radiotherapy in Patients With Limited Progression on Immune Checkpoint Blockade. ClinicalTrials.gov. 0-01. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03693014	A1 andere Population
132.	NCT03695510	Afatinib and Pembrolizumab for Recurrent or Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma, A Single-Arm, Phase II Study (ALPHA Study). ClinicalTrials.gov. 1-24. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03695510	A1 andere Population
133.	NCT03728972	Pilot Study of Pembrolizumab in Untreated Extranodal, NK/T Cell Lymphoma, Nasal Type. ClinicalTrials.gov. 1-09. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03728972	A1 andere Population
134.	NCT03734809	NEO-SPACE Trial: Neoadjuvant Pembrolizumab-Gemcitabine-Cisplatin Followed by Concurrent Pembrolizumab-Chemoradiation and Maintenance Pembrolizumab for Stage IVA Nasopharyngeal Cancer. ClinicalTrials.gov. 5-03. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03734809	A5 anderer Studientyp
135.	NCT03735290	A Randomized, Open-label, Multi-center, Phase 1b/2 Trial Evaluating the Safety and Efficacy of Intratumorally-administered Ilixadencel in Combination With Checkpoint Inhibitor (CPI) in Advanced Cancer Subjects Who Are Candidates for CPI Therapy. ClinicalTrials.gov. 1-14. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03735290	A2 andere Intervention
136.	NCT03755739	A Phase II/III Trial of Comparison of Benefit of Administration of Checkpoint Inhibitors Plus Chemodrug Via Artery or Fine Needle to Tumor Versus Vein for Immunotherapy of Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 1-01. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03755739	A2 andere Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
137.	NCT03769467	An Open-Label Phase 1B/2 Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Tabelecleucel in Combination With Pembrolizumab in Subjects With Platinum-pretreated, Recurrent/Metastatic Epstein-Barr Virus-Associated Nasopharyngeal Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 2-19. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03769467	A1 andere Population
138.	NCT03771820	Phase IIa/IIb Clinical Trial of NC-6004 in Combination With Pembrolizumab in Subjects With Recurrent or Metastatic Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck Who Have Failed Platinum or a Platinum-containing Regimen. ClinicalTrials.gov. 7-01. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03771820	A1 andere Population
139.	NCT03786081	A Phase 1b/2 Open-Label Trial of Tisotumab Vedotin (HuMax®-TF-ADC) Monotherapy and in Combination With Other Agents in Subjects With Recurrent or Stage IVB Cervical Cancer. ClinicalTrials.gov. 2-27. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03786081	A1 andere Population
140.	NCT03789097	In Situ Vaccination With Flt3L, Radiation, and Poly-ICLC Combined With Pembrolizumab in Patients With Non-Hodgkin's Lymphoma, Metastatic Breast Cancer, and Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 4-05. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03789097	A2 andere Intervention
141.	NCT03792347	A Phase Ib Study of Pre-Operative Pembrolizumab + Chemoradiation in Patients With Locally Advanced Esophageal Squamous Cell Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 1-21. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03792347	A1 andere Population
142.	NCT03799003	A Phase 1b Study of ASP1951, a GITR Agonistic Antibody, as a Single Agent and in Combination With Pembrolizumab in Subjects With Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 1-14. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03799003	A1 andere Population
143.	NCT03809624	An Open-Label, Multicenter, First-in-Human, Dose-Escalation, Phase 1 / 2 Study of INBRX-105 and INBRX-105 in Combination With Pembrolizumab in Patients With Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 1-30. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03809624	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
144.	NCT03813394	A Randomised Phase II Study of Pembrolizumab With or Without Bevacizumab in Platinum-resistant Recurrent/Metastatic Nasopharyngeal Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 5-01. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03813394	A1 andere Population
145.	NCT03813836	A Phase II Trial to Assess the Efficacy and Safety Profile of Pembrolizumab in Patients With Performance Status 2 With Recurrent or Metastatic Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck. ClinicalTrials.gov. 7-05. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03813836	A1 andere Population
146.	NCT03823131	The Trifecta Study: Optimizing Antitumor Immunity Using Plasmid Electroporation, Pembrolizumab, and Epacadostat. ClinicalTrials.gov. 5-02. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03823131	A1 andere Population
147.	NCT03841110	FT500 as Monotherapy and in Combination With Immune Checkpoint Inhibitors in Subjects With Advanced Solid Tumors (Phase 1). ClinicalTrials.gov. 2-15. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03841110	A1 andere Population
148.	NCT03849469	A Phase 1 Multiple-Dose Study to Evaluate the Safety and Tolerability of XmAb®22841 Monotherapy and in Combination With Pembrolizumab in Subjects With Selected Advanced Solid Tumors (DUET-4). ClinicalTrials.gov. 5-29. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03849469	A1 andere Population
149.	NCT03861793	A Phase 1/2 Study of ALKS 4230 Administered Subcutaneously as Monotherapy and in Combination With Pembrolizumab in Subjects With Advanced Solid Tumors - ARTISTRY-2 (001). ClinicalTrials.gov. 2-26. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03861793	A2 andere Intervention
150.	NCT03881488	A Phase 1, Open-Label, Multiple-Ascending Dose Study of the Safety and Tolerability of CTX-471 Administered Either as a Monotherapy or in Combination With Pembrolizumab in Patients With Inadequate Responses to PD-1/PD-L1 Checkpoint Inhibitors in Metastatic or Locally Advanced Malignancies. ClinicalTrials.gov. 5-17. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03881488	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
151.	NCT03917381	First-in-human, Open-label, Dose-escalation Trial With Expansion Cohorts to Evaluate Safety of GEN1046 in Subjects With Malignant Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 5-14. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03917381	A1 andere Population
152.	NCT03917537	Using Whole-Genome Analysis on Cancer Tissue of Patients With Platinum-refractory Head and Neck Squamous Cell Carcinoma Who Underwent Nivolumab to Precisely Predict Responders: An Observational Biomarker Study. ClinicalTrials.gov. 4-01. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03917537	A1 andere Population
153.	NCT03933449	A Phase III Randomized Open-Label Study of Single Agent Pembrolizumab vs Physicians' Choice of Single Agent Docetaxel, Paclitaxel, or Irinotecan in Subjects With Advanced/Metastatic Adenocarcinoma and Squamous Cell Carcinoma of the Esophagus That Have Progressed After First-Line Standard Therapy (KEYNOTE-181). ClinicalTrials.gov. 2-29. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03933449	A1 andere Population
154.	NCT03937141	A Phase 2 Efficacy and Safety Trial of ADU-S100 and Pembrolizumab in Adults With Head and Neck Cancer. ClinicalTrials.gov. 8-26. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03937141	A1 andere Population
155.	NCT03938337	Clinical Trial of Abemaciclib in Combination With Pembrolizumab in Patients With Metastatic or Recurrent Head and Neck Cancer. ClinicalTrials.gov. 0-08. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03938337	A1 andere Population
156.	NCT03942653	Phase II Trial of Androgen Deprivation Therapy (ADT) and Pembrolizumab for Advanced Stage Androgen Receptor-positive Salivary Gland Carcinoma: Big Ten Cancer Research Consortium BTCRC-HN17-111. ClinicalTrials.gov. 5-30. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03942653	A1 andere Population
157.	NCT03952325	A Multicenter, Phase 2 Study of Teseaxel Plus Three Different PD-(L)1 Inhibitors in Patients With Triple-Negative, Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer and Teseaxel Monotherapy in Elderly and Non-Elderly Adult Patients With HER2-Negative, Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 7-09. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03952325	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
158.	NCT03971045	Combination of Pembrolizumab With Oral Metronomic Cyclophosphamide in Patients With Chest Wall Breast Cancer (PERICLES): A Phase II Study. ClinicalTrials.gov. 5-20. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03971045	A1 andere Population
159.	NCT03978689	A Phase I, First-in-Human, Open-Label, Dose Escalation and Expansion Study of CUE-101 Monotherapy in Second Line or CUE-101 Combination Therapy With Pembrolizumab in First Line Patients With HPV16+ Recurrent/Metastatic HNSCC. ClinicalTrials.gov. 7-30. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03978689	A1 andere Population
160.	NCT03993353	A Phase II Study of Tadalafil and Pembrolizumab in Recurrent or Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 4-07. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03993353	A1 andere Population
161.	NCT04007744	Phase I Trial of Sonidegib and Pembrolizumab in Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2-13. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04007744	A1 andere Population
162.	NCT04030455	Immuno-Chemotherapy as Single Treatment Modality for Larynx Preservation (ICoLP). ClinicalTrials.gov. 8-07. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04030455	A2 andere Intervention
163.	NCT04032704	Open-Label Phase 2 Study of Ladiratuzumab Vedotin (LV) for Unresectable Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 0-09. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04032704	A1 andere Population
164.	NCT04034225	An Open-Label, Multi-Center Trial of SNS-301 Added to Pembrolizumab in Patients With Locally Advanced Unresectable or Metastatic/Recurrent Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck. ClinicalTrials.gov. 1-11. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04034225	A1 andere Population
165.	NCT04044859	A Phase I Dose Escalation Study To Assess Safety And Efficacy Of ADP-A2M4CD8 As Monotherapy Or In Combination With Either Nivolumab Or Pembrolizumab In HLA-A2+ Subjects With MAGE-A4 Positive Tumors (SURPASS). ClinicalTrials.gov. 8-20. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04044859	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
166.	NCT04054908	Gut Microbiome and Oral Fluoropyrimidine Study in Patients With Colorectal Cancer. ClinicalTrials.gov. 4-13. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04054908	A1 andere Population
167.	NCT04058145	A Phase II Study of AMD3100 in Combination With Pembrolizumab in Head and Neck Squamous Cell Carcinoma Patients Who Have Progressed on Immune Checkpoint Blockade Therapy. ClinicalTrials.gov. 9-30. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04058145	A1 andere Population
168.	NCT04060342	A Phase 1/2, First-in-Human, Open-label, Dose Escalation Study of GB1275 Monotherapy and in Combination With an Anti-PD-1 Antibody in Patients With Specified Advanced Solid Tumors or in Combination With Standard of Care in Patients With Metastatic Pancreatic Adenocarcinoma, Followed by Basket Expansion of GB1275 With Standard of Care or in Combination With an Anti-PD-1 Antibody in Patients With Specified Metastatic Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 8-13. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04060342	A1 andere Population
169.	NCT04083599	A First-in-Human, Open-label, Dose-escalation Trial With Expansion Cohorts to Evaluate Safety and Anti-tumor Activity of GEN1042 in Subjects With Malignant Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 9-17. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04083599	A1 andere Population
170.	NCT04099277	A Phase 1a/1b Study of LY3435151 Administered to Patients With Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 0-28. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04099277	A1 andere Population
171.	NCT04114136	A Phase II Clinical Trial of Anti-PD-1 mAb Therapy Alone or With Metabolic Modulators to Reverse Tumor Hypoxia and Immune Dysfunction in Solid Tumor Malignancies. ClinicalTrials.gov. 9-14. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04114136	A2 andere Intervention
172.	NCT04116320	Pilot Evaluation of Focused Ultrasound Ablation and Focused Ultrasound Ablation Plus PD-1 Antibody Blockade in Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 1-21. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04116320	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
173.	NCT04128696	A Randomized, Double-blind, Adaptive, Phase II/III Study of GSK3359609 or Placebo in Combination With Pembrolizumab for First-Line Treatment of PD-L1 Positive Recurrent/Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 1-21. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04128696	A1 andere Population
174.	NCT04140526	Safety, Pharmacokinetics (PK), and Efficacy of ONC-392 as a Single Agent and in Combination With Pembrolizumab in Advanced Solid Tumors and NSCLC: An Open Label Phase IA/IB Study. Preserve CTLA4 Checkpoint Function (PRESERVE-001). ClinicalTrials.gov. 9-16. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04140526	A1 andere Population
175.	NCT04144517	A Phase 2 Study of ALKS 4230 in Combination With Anti-PD-1 (Pembrolizumab) in Patients With Advanced or Recurrent Head and Neck Squamous Cell Cancer Currently on Treatment With Anti-PD-(L)1 Without Having Achieved a Complete Remission. ClinicalTrials.gov. 2-05. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04144517	A1 andere Population
176.	NCT04146064	Breathomics as a Non-invasive, Inexpensive, Point-of-care Predictive Test for Immune Checkpoint Inhibitor Efficacy. ClinicalTrials.gov. 2-24. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04146064	A1 andere Population
177.	NCT04150900	1922GCCC: PHASE 2 STUDY OF PEMBROLIZUMAB AND BAVITUXIMAB FOR PROGRESSIVE RECURRENT/METASTATIC SQUAMOUS CELL CARCINOMA OF THE HEAD AND NECK. ClinicalTrials.gov. 1-13. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04150900	A1 andere Population
178.	NCT04157985	Evaluating Length of Treatment With PD-1/PD-L1 Inhibitor in Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 1-15. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04157985	A2 andere Intervention
179.	NCT04171622	Lenvatinib in Combination With Pembrolizumab for Stage IVB Locally Advanced and Unresectable or Stage IVC Metastatic Anaplastic Thyroid Cancer. ClinicalTrials.gov. 1-04. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04171622	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
180.	NCT04180215	A Phase I/II Study of TheraT® Vector(s) Expressing Human Papillomavirus 16 Positive (HPV 16+) Specific Antigens in Patients With HPV 16+ Confirmed Cancers. ClinicalTrials.gov. 2-11. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04180215	A1 andere Population
181.	NCT04187872	Recurrent Brain Metastasis Immune Effects and RespOnse to Laser Interstitial TherMotHerapy (LITT) and Pembrolizumab in Combination (TORCH). ClinicalTrials.gov. 1-10. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04187872	A1 andere Population
182.	NCT04188951	HFHS-1801-A Pilot Study of Immunotherapy As Consolidation Therapy for Patients with Recurrent Head and Neck Cancer High Risk Pathologic Features Following Surgical Salvage and Are Not Eligible for Post-operative Radiation Therapy. ClinicalTrials.gov. 0-04. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04188951	A1 andere Population
183.	NCT04193293	A Phase 1b/2 Study of Duvelisib in Combination With Pembrolizumab in Subjects With Recurrent or Metastatic Head and Neck Squamous Cell Cancer. ClinicalTrials.gov. 6-01. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04193293	A1 andere Population
184.	NCT04198766	An Open-Label, Multicenter, First-in-Human, Dose-Escalation, Multicohort, Phase 1/2 Study of INBRX-106 and INBRX-106 in Combination With Pembrolizumab in Subjects With Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2-10. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04198766	A1 andere Population
185.	NCT04199104	A Phase 3, Randomized, Placebo-controlled, Double-blind Clinical Study of Pembrolizumab (MK-3475) With or Without Lenvatinib (E7080/MK-7902) to Evaluate the Safety and Efficacy of Pembrolizumab and Lenvatinib as 1L Intervention in a PD-L1 Selected Population of Participants With Recurrent or Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma (R/M HNSCC) (LEAP-010).. ClinicalTrials.gov. 2-05. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04199104	A1 andere Population
186.	NCT04209660	A Phase II Study of Lenvatinib Plus Pembrolizumab in Patients With Progressive, Recurrent/Metastatic Adenoid Cystic Carcinoma and Other Salivary Gland Cancers. ClinicalTrials.gov. 6-02. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04209660	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
187.	NCT04210115	A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Phase 3 Trial of Pembrolizumab (MK-3475) Versus Placebo in Participants With Esophageal Carcinoma Receiving Concurrent Definitive Chemoradiotherapy (KEYNOTE 975). ClinicalTrials.gov. 2-28. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04210115	A1 andere Population
188.	NCT04211103	Single Arm Phase II Study on Pembrolizumab in Pre Neoplastic High Grade HPV-related Vulvar and Cervical Lesions. ClinicalTrials.gov. 0-14. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04211103	A1 andere Population
189.	NCT04220866	A Phase 2 Study in First Line Metastatic or Unresectable, Recurrent Head and Neck Squamous Cell Carcinoma to Evaluate Intratumoral MK-1454 in Combination With IV Pembrolizumab vs IV Pembrolizumab Monotherapy. ClinicalTrials.gov. 3-04. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04220866	A1 andere Population
190.	NCT04221945	A Randomized, Phase 3, Double-Blind Study of Chemoradiotherapy With or Without Pembrolizumab for the Treatment of High-risk, Locally Advanced Cervical Cancer (KEYNOTE-A18/ENGOT-cx11/GOG-3047). ClinicalTrials.gov. 5-12. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04221945	A1 andere Population
191.	NCT04222972	A Phase III, Randomized, Open-Label Study of Pralsetinib Versus Standard of Care for First-Line Treatment of RET Fusion-Positive, Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 7-24. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04222972	A1 andere Population
192.	NCT04225117	An Open-label, Multicenter, Multicohort, Phase 2 Study to Evaluate Enfortumab Vedotin in Subjects With Locally Advanced or Metastatic Malignant Solid Tumors (EV-202). ClinicalTrials.gov. 3-09. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04225117	A1 andere Population
193.	NCT04227509	A Randomized Phase II Study of CONsolidation PEmbroliZumab After Chemoradiotherapy in Locally Advanced Nasopharyngeal Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 6-04. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04227509	A2 andere Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
194.	NCT04230954	A Phase II Study of Cabozantinib (XL184) Plus Pembrolizumab for Recurrent, Persistent and/or Metastatic Cervical Cancer. ClinicalTrials.gov. 4-16. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04230954	A1 andere Population
195.	NCT04234113	A Multicenter Open-label Phase 1/1b Study to Evaluate the Safety and Preliminary Efficacy of SO-C101 as Monotherapy and in Combination With Pembrolizumab in Patients With Selected Advanced/Metastatic Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 6-13. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04234113	A1 andere Population
196.	NCT04238988	Phase II Study on Carboplatin-Paclitaxel-Pembrolizumab in Neoadjuvant Treatment of Locally Advanced Cervical Cancer. ClinicalTrials.gov. 2-18. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04238988	A1 andere Population
197.	NCT04244552	A Phase 1b Dose Escalation and Expansion Trial to Investigate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Biological Activity of ATRC-101 as Monotherapy and in Combination With Other Anticancer Agents in Adults With Advanced Solid Malignancies. ClinicalTrials.gov. 2-11. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04244552	A1 andere Population
198.	NCT04260126	A Phase II, Open-Label, Multi-Center Study of PDS0101 and Pembrolizumab (KEYTRUDA®) Combination Immunotherapy in Subjects with Recurrent And/or Metastatic HNSCC and High-Risk HPV16 Infection. ClinicalTrials.gov. 3-29. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04260126	A1 andere Population
199.	NCT04266730	Phase I Trial of a Personalized and Adaptive Neoantigen Dose-Adjusted Vaccine Administered Concurrently With Pembrolizumab. ClinicalTrials.gov. 2-22. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04266730	A1 andere Population
200.	NCT04274907	A Phase 1b Study of Venetoclax in Combination With Pembrolizumab in Subjects With Previously Untreated NSCLC Whose Tumors Have High PD-L1 Expression. ClinicalTrials.gov. 6-30. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04274907	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
201.	NCT04301011	A Phase 1/2a, Multicenter, Open-label Trial of TBio-6517, an Oncolytic Vaccinia Virus, Administered Alone and in Combination With Pembrolizumab, in Patients With Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 6-02. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04301011	A1 andere Population
202.	NCT04305795	An Open-label Study Using ASP-1929 Photoimmunotherapy in Combination With Anti-PD1 Therapy in EGFR Expressing Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2-21. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04305795	A1 andere Population
203.	NCT04318717	Adjuvant Pembrolizumab and Hypofractionated Radiation Therapy for the Treatment of Mucosal Melanoma. ClinicalTrials.gov. 5-29. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04318717	A1 andere Population
204.	NCT04323202	A Phase 1B, Single Arm Study of Neoadjuvant-Adjuvant Pembrolizumab in Resectable Advanced Basal Cell Carcinoma of the Head and Neck to Assess for Pathologic Responses in the Tumor Microenvironment. ClinicalTrials.gov. 8-04. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04323202	A1 andere Population
205.	NCT04340258	Phase 1b/II Trial Combining PD1 Inhibition (Pembrolizumab) and Cesium 131 Brachytherapy With Salvage Surgery to Enhance Immunogenicity and Improve Local Control in Head and Neck Cancer. ClinicalTrials.gov. 2-04. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04340258	A1 andere Population
206.	NCT04344795	Phase 1a/1b Open Label Dose-escalation and Expansion Study of TPST-1495 as a Single Agent and in Combination With Pembrolizumab in Subjects With Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 5-06. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04344795	A1 andere Population
207.	NCT04348916	A Phase 1, Open-Label, Multicenter, Dose Escalation and Expansion Study of ONCR-177, an Oncolytic Herpes Simplex Virus for Intratumoral Injection, Alone and in Combination With PD-1 Blockade in Adult Subjects With Advanced and/or Refractory Cutaneous, Subcutaneous or Metastatic Nodal Solid Tumors or With Liver Metastases of Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 5-20. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04348916	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
208.	NCT04354246	A Phase 1 Study of The Safety and Tolerability of COM902 in Subjects With Advanced Malignancies. ClinicalTrials.gov. 3-31. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04354246	A2 andere Intervention
209.	NCT04357873	Phase II Basket Trial Evaluating the Efficacy of a Combination of Pembrolizumab and Vorinostat in Patients With Recurrent and/or Metastatic Squamous Cell Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 0-28. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04357873	A1 andere Population
210.	NCT04359199	QUAntitative Assessment of Swallowing After Radiation (QUASAR): A Longitudinal Comparison of Swallowing Function by Systemic Therapy in Head and Neck Cancer Patients. ClinicalTrials.gov. 9-01. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04359199	A2 andere Intervention
211.	NCT04369937	Phase II Study Evaluating HPV-16 Vaccination (ISA101b) and Pembrolizumab Plus Cisplatin Chemoradiotherapy for "Intermediate Risk" HPV-16 Associated Head and Neck Squamous Cell Carcinoma (HNSCC). ClinicalTrials.gov. 7-06. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04369937	A2 andere Intervention
212.	NCT04370587	A Phase 1/2a, Open-Label, Dose Escalation and Expansion Study of the Safety and Tolerability of T3011 Administered Via Intratumoral Injection as a Single Agent and in Combination With Intravenous Pembrolizumab in Patients With Advanced or Metastatic Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 9-17. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04370587	A1 andere Population
213.	NCT04373642	A Single-arm Phase II Trial of Palliative "QUAD SHOT" Radiotherapy Combined With Pembrolizumab in Patients With Recurrent Head & Neck Cancer. ClinicalTrials.gov. 2-23. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04373642	A1 andere Population
214.	NCT04379596	A Phase 1b/2 Multicenter, Open-label, Dose-escalation and Dose-expansion Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, Immunogenicity, and Antitumor Activity of Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd) Monotherapy and Combinations in Adult Participants With HER2-expressing Gastric Cancer (DESTINY-Gastric-03). ClinicalTrials.gov. 6-03. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04379596	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
215.	NCT04389177	Efficacy and Safety of Pembrolizumab Plus Paclitaxel, Cisplatin Followed by Surgery in Patients With Locally Advanced Esophageal Squamous Cell Carcinoma (KEYSTONE-001). ClinicalTrials.gov. 7-08. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04389177	A1 andere Population
216.	NCT04389632	A Phase 1 Study of Sigvotatug Vedotin in Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 6-08. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04389632	A1 andere Population
217.	NCT04408898	A Phase 2 Pilot Study of ADP-A2M4 in Combination With Pembrolizumab in Subjects With Recurrent or Metastatic Head and Neck Cancer. ClinicalTrials.gov. 7-02. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04408898	A1 andere Population
218.	NCT04414540	A Phase 2 Feasibility Study Combining Pembrolizumab and Metformin to Harness the Natural Killer Cytotoxic Response in Metastatic Head and Neck Cancer Patients. ClinicalTrials.gov. 8-31. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04414540	A1 andere Population
219.	NCT04428151	A Phase 2, Randomized, Open-label Three-arm Clinical Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Lenvatinib (E7080/MK-7902) in Combination With Pembrolizumab (MK-3475) Versus Standard of Care Chemotherapy and Lenvatinib Monotherapy in Participants With Recurrent/Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma (R/M HNSCC) That Have Progressed After Platinum Therapy and Immunotherapy (PD-1/PD-L1 Inhibitors) (LEAP-009). ClinicalTrials.gov. 8-06. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04428151	A1 andere Population
220.	NCT04428333	A Randomized, Double-Blind, Adaptive, Phase II/III Study of GSK3359609 in Combination With Pembrolizumab and 5FU-Platinum Chemotherapy Versus Placebo in Combination With Pembrolizumab Plus 5FU-Platinum Chemotherapy for First-Line Treatment of Recurrent/Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 8-12. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04428333	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
221.	NCT04429542	First-in-Human, Phase 1/1b, Open-label, Multicenter Study of Bifunctional EGFR/TGFβ Fusion Protein BCA101 Monotherapy and in Combination Therapy in Patients With EGFR-Driven Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 6-01. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04429542	A2 andere Intervention
222.	NCT04430738	A Phase 1b/2 Dose Escalation and Expansion Study of Tucatinib in Combination With Trastuzumab and Oxaliplatin-based Chemotherapy or Pembrolizumab-containing Combinations for HER2+ Gastrointestinal Cancers. ClinicalTrials.gov. 9-15. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04430738	A1 andere Population
223.	NCT04432857	An Open-Label Multicenter Phase Ib Study of AN0025 in Combination With Pembrolizumab in Patients With Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 8-20. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04432857	A1 andere Population
224.	NCT04435197	Multicenter Preoperative Anti-PD-1 Antibody Combined With Chemoradiotherapy for Locally Advanced Squamous Cell Carcinoma of Esophagus. ClinicalTrials.gov. 8-11. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04435197	A1 andere Population
225.	NCT04452214	An Open-label, Safety and Tolerability Phase 1b Trial of CAN04, a Fully Humanized Anti-IL1RAP Monoclonal Antibody, and Pembrolizumab in Combination With and Without Carboplatin and Pemetrexed in Subjects With Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 9-24. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04452214	A1 andere Population
226.	NCT04453046	Depleting Exosomes to Improve Response to Immune Therapy in Head and Neck Squamous Cell Cancer: An Early Feasibility Phase I Clinical Trial. ClinicalTrials.gov. 0-22. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04453046	A1 andere Population
227.	NCT04454489	Quad-Shot Radiotherapy in Combination With Immune Checkpoint Inhibition for Advanced/Recurrent Head and Neck Cancer. ClinicalTrials.gov. 2-25. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04454489	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
228.	NCT04460456	A Phase 1/1B, Open-Label, Dose Escalation and Expansion Study of SBT6050 Alone and in Combination With PD-1 Inhibitors in Subjects With Advanced Solid Tumors Expressing HER2. ClinicalTrials.gov. 7-27. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04460456	A1 andere Population
229.	NCT04483544	Immunotherapy in Combination With PARP Inhibition in Advanced Cervical Cancer Patients Functionally Competent or Deficient for the Fanconi Anemia Repair Pathway. ClinicalTrials.gov. 2-03. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04483544	A1 andere Population
230.	NCT04485013	A Phase 1a/1b Dose Escalation/Expansion Study of TTX-080, an HLA-G Antagonist, as Monotherapy and in Combination With Pembrolizumab, Cetuximab or FOLFIRI Plus Cetuximab in Patients With Advanced Solid Refractory/Resistant Malignancies. ClinicalTrials.gov. 7-14. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04485013	A1 andere Population
231.	NCT04489888	A Phase 4, Single-arm, Open-label Clinical Study of Pembrolizumab (MK-3475) to Evaluate the Efficacy and Safety of MK-3475 Plus Carboplatin and Paclitaxel as First-line Treatment of Recurrent/Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma (KEYNOTE B10).. ClinicalTrials.gov. 0-27. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04489888	A1 andere Population
232.	NCT04490564	A Clinical Performance Study to Validate the Use of Novel Molecular Diagnostic Assays for the Detection of Cancer Biomarkers in Peripheral Blood and Primary Tumor Tissue of Patients With Recurrent/Metastatic HNSCC, NSCLC or Melanoma.. ClinicalTrials.gov. 6-25. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04490564	A1 andere Population
233.	NCT04508140	Phase IIa Open-label Clinical Study of Intratumoural Administration of BO-112 in Combination With Pembrolizumab in Subjects With Liver Metastasis From Colorectal Cancer or Gastric/Gastro-oesophageal Junction Cancer. ClinicalTrials.gov. 6-17. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04508140	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
234.	NCT04510285	A Single-Arm Pilot Study of Adjuvant Pembrolizumab Plus Trastuzumab in HER2+ Esophagogastric Tumors With Persistent Circulating Tumor DNA Following Curative Resection. ClinicalTrials.gov. 8-10. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04510285	A1 andere Population
235.	NCT04534205	An Open-label Phase II/III Randomized Trial of BNT113 in Combination With Pembrolizumab Versus Pembrolizumab Monotherapy as a First Line Therapy in Patients With Unresectable Recurrent, or Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma (HNSCC) Which is Positive for Human Papilloma Virus 16 (HPV16+) and Expresses PD-L1. ClinicalTrials.gov. 1-07. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04534205	A1 andere Population
236.	NCT04541108	A Phase 0 Master Protocol Using the CIVO® Platform to Evaluate Intratumoral Microdoses of Anti-Cancer Therapies in Patients With Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 7-26. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04541108	A2 andere Intervention
237.	NCT04555226	Randomized Controlled Trial of the Efficacy of Lymph Node Dissection on Stage IIICr of Cervical Cancer. ClinicalTrials.gov. 1-11. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04555226	A1 andere Population
238.	NCT04555837	A Phase I-II, Open Label Study Evaluating the Safety and Efficacy of Alisertib and Pembrolizumab in Patients With Rb-Deficient Head and Neck Squamous Cell Carcinomas. ClinicalTrials.gov. 9-15. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04555837	A1 andere Population
239.	NCT04576091	Phase I Trial of BAY 1895344 ATR Inhibitor Combined With Stereotactic Body Radiation Therapy and Pembrolizumab for Recurrent Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 7-06. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04576091	A1 andere Population
240.	NCT04585750	A Phase 1/2 Open-label, Multicenter Study to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Efficacy of PC14586 in Patients With Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors Harboring a TP53 Y220C Mutation (PYNNALE). ClinicalTrials.gov. 0-29. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04585750	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
241.	NCT04606940	Study of Circulating Tumor DNA (ctDNA) Kinetics in Immuno-oncology: Intense Dynamic Monitoring of ctDNA in Advanced/Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma (HNSCC) Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitors.. ClinicalTrials.gov. 0-19. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04606940	A1 andere Population
242.	NCT04609566	A Phase 2 Study of Brentuximab Vedotin in Combination With Pembrolizumab in Subjects With Metastatic Solid Malignancies. ClinicalTrials.gov. 1-26. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04609566	A1 andere Population
243.	NCT04624113	Tazemetostat and Pembrolizumab in Patients With Pembrolizumab- or Nivolumab-Resistant, Recurrent or Metastatic Head and Neck Squamous-Cell Carcinoma: A Phase 1-2 Trial. ClinicalTrials.gov. 4-14. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04624113	A1 andere Population
244.	NCT04633278	A Multicenter, Phase 2, Open-label Study of Intratumoral CMP-001 in Combination With Intravenous Pembrolizumab in Subjects With Recurrent or Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 1-21. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04633278	A1 andere Population
245.	NCT04641728	A Phase 2 Study of Pembrolizumab in Combination With Olaparib in Patients With Recurrent or Metastatic Cervical Cancer Who Had Disease Progression During or After Platinum-based Chemotherapy. ClinicalTrials.gov. 1-01. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04641728	A1 andere Population
246.	NCT04643379	Olaparib in Combination With Pembrolizumab and Carboplatin as First-Line Treatment of Recurrent or Metastatic Head and Neck Squamous-Cell Carcinoma: A Single-Arm, Phase 2 Trial. ClinicalTrials.gov. 8-07. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04643379	A1 andere Population
247.	NCT04645602	A Phase II Study of Lenvatinib in Combination With Pembrolizumab in HPV-associated Recurrent Respiratory Papillomatosis Patients. ClinicalTrials.gov. 7-18. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04645602	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
248.	NCT04652076	A Randomized, Multicenter, Open Label, Phase I/II Study to Evaluate the Safety, Clinical and Biological Activity of a Humanized Monoclonal Antibody Targeting Netrin-1 (NP137) in Combination with Carboplatin Plus Paclitaxel And/or Pembrolizumab in Patients with Locally Advanced/metastatic Endometrial Carcinoma or Cervix Carcinoma Progressing/relapsing After At Least One Prior Systemic Chemotherapy.. ClinicalTrials.gov. 2-14. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04652076	A1 andere Population
249.	NCT04660929	A Phase 1, First in Human Study of Adenovirally Transduced Autologous Macrophages Engineered to Contain an Anti-HER2 Chimeric Antigen Receptor in Subjects With HER2 Overexpressing Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2-02. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04660929	A1 andere Population
250.	NCT04670679	An Open-Label, Multi-Center Phase 1/1b Dose Escalation and Expansion Study of ERAS-601 SHP2 Inhibitor as a Monotherapy and in Combination With Other Anti-Cancer Therapies in Patients With Advanced or Metastatic Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2-15. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04670679	A2 andere Intervention
251.	NCT04671667	A Phase II Randomized Trial of Adjuvant Therapy With Pembrolizumab After Resection of Recurrent/Second Primary Head and Neck Squamous Cell Carcinoma With High Risk Features. ClinicalTrials.gov. 4-27. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04671667	A2 andere Intervention
252.	NCT04675294	A Phase 2 Study of ALX148 in Combination With Pembrolizumab in Patients With Advanced Head and Neck Squamous Cell Carcinoma (ASPEN-03). ClinicalTrials.gov. 4-02. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04675294	A1 andere Population
253.	NCT04675333	A Phase 2 Study of ALX148 in Combination With Pembrolizumab and Chemotherapy in Patients With Advanced Head and Neck Squamous Cell Carcinoma (ASPEN-04). ClinicalTrials.gov. 5-10. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04675333	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
254.	NCT04682431	A Phase 1a/1b Open-Label Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of PY159 as a Single Agent and In Combination With Pembrolizumab in Subjects With Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 1-10. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04682431	A1 andere Population
255.	NCT04685499	Phase 2 Study of OBP-301 (Telomelysin TM) in Combination With Pembrolizumab and Stereotactic Body Irradiation in Patients With Head and Neck Squamous Cell Carcinoma With Inoperable, Recurrent or Progressive Disease. ClinicalTrials.gov. 5-03. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04685499	A1 andere Population
256.	NCT04712851	A Phase II Open-Label, Single Arm Pilot Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Pembrolizumab for High-Grade Cervical Intraepithelial Neoplasia. ClinicalTrials.gov. 6-30. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04712851	A1 andere Population
257.	NCT04731740	Pembrolizumab in Combination With Standard 1st Line Therapy (Lenvatinib / Chemotherapy) for Locally Advanced or Metastatic Poorly Differentiated or Anaplastic Thyroid Cancer. ClinicalTrials.gov. 2-28. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04731740	A1 andere Population
258.	NCT04740996	A Prospective Registration Study of Pembrolizumab in the First Line Therapy for PD-L1 CPS _≥ 20 Recurrent or Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma in China. ClinicalTrials.gov. 2-04. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04740996	A1 andere Population
259.	NCT04747054	Randomized Trial of Loco-regional Radiotherapy Added to Pembrolizumab Alone or With Chemotherapy Versus Systemic Treatment Alone for Patients With Newly Diagnosed Head and Neck Squamous Cell Carcinoma With Synchronous Metastases. ClinicalTrials.gov. 2-01. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04747054	A1 andere Population
260.	NCT04754321	HNSALV Trial: Combining Immunotherapy With Salvage Surgery and IORT for Treatment of Persistent/Recurrent Head and Neck Cancers. ClinicalTrials.gov. 5-12. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04754321	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
261.	NCT04787042	A First-In-Human Phase 1/2 Open-Label Study of Intravenous ST-067, Subcutaneous ST-067 with or Without Obinutuzumab Pre-Treatment, and ST-067 in Combination with Pembrolizumab in Subjects with Advanced Solid Malignancies. ClinicalTrials.gov. 8-06. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04787042	A1 andere Population
262.	NCT04799054	Phase 1/2, Open-label, Dose Escalation and Dose Expansion Study of TransCon TLR7/8 Agonist Alone or in Combination With Pembrolizumab in Participants With Locally Advanced or Metastatic Solid Tumor Malignancies. ClinicalTrials.gov. 3-18. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04799054	A1 andere Population
263.	NCT04807673	A Multicenter Randomized, Controlled Phase III Clinical Trial of Pembrolizumab Plus Paclitaxel and Cisplatin Versus Neoadjuvant Chemoradiotherapy Followed by Surgery for Locally Advanced Esophageal Squamous Cell Carcinoma (KEYSTONE-002). ClinicalTrials.gov. 2-01. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04807673	A1 andere Population
264.	NCT04811027	TACTI-003 (Two ACTIVE Immunotherapeutics): A Multicenter, Open Label, Randomized, Phase II Trial to Investigate a Soluble LAG-3 Fusion Protein, Eftilagimod Alpha (Efti; IMP321) in Combination With Pembrolizumab (PD-1 Antagonist) for First Line Treatment of Subjects With Unresectable Recurrent or Metastatic Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck (HNSCC). ClinicalTrials.gov. 8-27. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04811027	A1 andere Population
265.	NCT04815720	A Phase 1b/2 Study of the Combination of Pepinemab and Pembrolizumab in Patients With Recurrent or Metastatic Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck. ClinicalTrials.gov. 8-09. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04815720	A1 andere Population
266.	NCT04825990	Pembrolizumab and Olaparib in Recurrent/Metastatic, Platinum Resistant Nasopharyngeal Cancer. ClinicalTrials.gov. 3-24. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04825990	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
267.	NCT04830592	A Multicentre, Open-label, Dose-escalating, Phase Ib, Study of Intravenous Dosing of NG-641, as Monotherapy or in Combination With Pembrolizumab in Patients With Surgically Resectable Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck. ClinicalTrials.gov. 1-04. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04830592	A2 andere Intervention
268.	NCT04834349	A Phase II Study of Reirradiation With NBTXR3 in Patients With Inoperable Locoregional Recurrent Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 3-09. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04834349	A1 andere Population
269.	NCT04847466	A Phase II Study of Immunotherapy Combination: Irradiated PD-L1 CAR-NK Cells Plus Pembrolizumab Plus N-803 for Subjects With Recurrent/Metastatic Gastric or Head and Neck Cancer. ClinicalTrials.gov. 2-14. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04847466	A1 andere Population
270.	NCT04854499	A Phase 2 Study of Magrolimab Combination Therapy in Patients With Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 9-07. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04854499	A1 andere Population
271.	NCT04857164	A Prospective Study of Pembrolizumab Combined with Chemotherapy (cisplatin or Carboplatin + Albumin-bound Paclitaxel) in First-line Therapy for Patients with Recurrent and Metastatic Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck. ClinicalTrials.gov. 4-30. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04857164	A1 andere Population
272.	NCT04858269	Phase II Study of First Line Weekly Chemo/Immunotherapy for Metastatic Head/Neck Squamous Cell Carcinoma Patients. ClinicalTrials.gov. 5-27. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04858269	A1 andere Population
273.	NCT04862455	Phase II Study of NBTXR3 Activated by Radiation and Combined With Pembrolizumab for Patients With Recurrent or Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma With Limited PD-L1 Expression or Refractory to PD-1 Blockade. ClinicalTrials.gov. 4-07. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04862455	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
274.	NCT04865887	A Phase II Trial of Combination Therapy of Pembrolizumab and Lenvatinib in Patients With Locally Advanced or Metastatic Cervical Cancer. ClinicalTrials.gov. 0-07. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04865887	A1 andere Population
275.	NCT04879849	An Open-label, Phase 1, Dose-escalation Study to Evaluate the Safety and Preliminary Antitumor Activity of TAK-676 With Pembrolizumab Following Radiation Therapy in the Treatment of Non-small-cell Lung Cancer, Triple-negative Breast Cancer, or Squamous-cell Carcinoma of the Head and Neck That Has Progressed on Checkpoint Inhibitors. ClinicalTrials.gov. 9-09. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04879849	A1 andere Population
276.	NCT04895735	Phase II Study of Pemetrexed and Pembrolizumab in Recurrent and/or Metastatic Salivary Gland Malignancies. ClinicalTrials.gov. 7-23. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04895735	A1 andere Population
277.	NCT04913337	A Phase 1/2 Dose Escalation/Expansion Study of NGM707 As Monotherapy and in Combination with Pembrolizumab in Advanced or Metastatic Solid Tumor Malignancies. ClinicalTrials.gov. 6-09. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04913337	A1 andere Population
278.	NCT04929392	A Phase 2 Trial of Neoadjuvant Chemoradiation With Pembrolizumab Followed by Pembrolizumab With Lenvatinib in Esophageal/Gastroesophageal Junction Squamous Cell and Adenocarcinomas. ClinicalTrials.gov. 1-25. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04929392	A1 andere Population
279.	NCT04936841	Phase II Study of Bempegaldesleukin (NKTR-214) Together With Palliative Radiation and Anti-PD-1 Checkpoint Blockade in Patients With Recurrent or Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma (HNSCC). ClinicalTrials.gov. 8-05. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04936841	A1 andere Population
280.	NCT04938609	Neoadjuvant Immunoradiotherapy in Head & Neck Cancer (NIRT 2-HNC). ClinicalTrials.gov. 1-11. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04938609	A2 andere Intervention
281.	NCT04943445	A Single-arm, Multi-institutional, Phase 2 Study of a Pembrolizumab-based Organ Preservation Strategy for Locally Advanced Larynx Cancers. ClinicalTrials.gov. 2-22. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04943445	A2 andere Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
282.	NCT04949256	A Phase 3, Randomized Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Pembrolizumab (MK-3475) + Lenvatinib (E7080/MK-7902) + Chemotherapy Compared With Standard of Care as First-line Intervention in Participants With Metastatic Esophageal Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 7-28. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04949256	A1 andere Population
283.	NCT04954599	Phase 1/2 Modular Dose Escalation With Cohort Expansion of CP-506 (HAP) in Patients With Solid Tumor Types With High Incidence of HRD/FAD in Monotherapy or With Carboplatin or Patients With Solid Tumour and OPD Receiving ICI. ClinicalTrials.gov. 4-25. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04954599	A1 andere Population
284.	NCT04958239	An Open Label, Phase I Dose-finding and Expansion Study of BI 765179 as Monotherapy and in Combination With Ezablenlimab (BI 754091) in Patients With Advanced Solid Cancers, and BI 765179 in Combination With Pembrolizumab in First-line PD-L1-positive Metastatic or Incurable, Recurrent Head and Neck Squamous Cell Carcinoma (HNSCC). ClinicalTrials.gov. 0-18. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04958239	A1 andere Population
285.	NCT04969861	A Phase 2/3, Randomized, Open-label Study to Compare Bempegaldesleukin Combined With Pembrolizumab Versus Pembrolizumab Alone in First-Line Treatment of Patients With Metastatic or Recurrent Head and Neck Squamous-Cell Carcinoma With PD-L1 Expressing Tumors (PROPEL-36). ClinicalTrials.gov. 3-09. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04969861	A1 andere Population
286.	NCT04977453	A Phase 1/2, Open-label, Dose-escalation, and Expansion Study to Evaluate Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Therapeutic Activity of GI-101 as a Single Agent and in Combination With Pembrolizumab, Lenvatinib or Local Radiotherapy in Patients With Advanced or Metastatic Solid Tumors (Keynote B59). ClinicalTrials.gov. 8-02. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04977453	A2 andere Intervention
287.	NCT04987996	Randomized Double-Blind Placebo Controlled Phase II Study of a Galectin Inhibitor (GR-MD-02) and Pembrolizumab Versus Pembrolizumab and Placebo in Patients With Metastatic Melanoma and Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 7-01. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04987996	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
288.	NCT04999202	An Open-label, Phase 1b, Dose Escalation and Expansion Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Maximum Tolerated or Administered Dose, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics and Efficacy of the Aryl Hydrocarbon Receptor Inhibitor (AhRi) BAY 2416964 in Combination With Pembrolizumab in Participants With Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 8-30. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04999202	A1 andere Population
289.	NCT04999800	A Prospective Clinical Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Pembrolizumab Combined With Anlotinib in First-line Treatment for Patients With of R/M HNSCC PD-L1 CPS $\geq$ 1. ClinicalTrials.gov. 7-18. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04999800	A1 andere Population
290.	NCT05007106	A Multicenter, Open-label, Phase 2 Basket Study of MK-7684A, a Co-formation of Vibostolimab (MK-7684) With Pembrolizumab (MK-3475), With or Without Other Anticancer Therapies in Participants With Selected Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 9-16. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05007106	A1 andere Population
291.	NCT05025813	A Phase 2 Study of De-escalation in Resectable, Locally Advanced Cutaneous Squamous Cell Carcinoma With the Use of Neoadjuvant Pembrolizumab - DESQUAMATE. ClinicalTrials.gov. 6-28. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05025813	A1 andere Population
292.	NCT05027633	Immunotherapy With Chemotherapy and Chemoradiation for Advanced Squamous Cancer of Nasal Cavity / Paranasal Sinuses (I-NAPA). ClinicalTrials.gov. 1-02. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05027633	A2 andere Intervention
293.	NCT05047094	A Safety and Efficacy Study of Intratumoral Diffusing Alpha Radiation Emitters in Recurrent Unresectable or Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 1-02. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05047094	A1 andere Population
294.	NCT05060432	A Multicenter, Open-Label, Phase I/II Study of EOS884448 (EOS-448) in Combination With Standard of Care and/or Investigational Therapies in Participants With Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 9-06. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05060432	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
295.	NCT05061420	A Phase 2 Non-randomized, Open-label, Multi-cohort, Multi-center Study Assessing the Clinical Benefit of SAR444245 (THOR-707) Combined With Other Anticancer Therapies for the Treatment of Participants With Head and Neck Squamous Cell Carcinoma (HNSCC). ClinicalTrials.gov. 0-08. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05061420	A1 andere Population
296.	NCT05069935	A Phase I, Open-Label, Multicenter Study of FT538 in Combination With Monoclonal Antibodies in Subjects With Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 0-15. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05069935	A1 andere Population
297.	NCT05070247	An Open-label, Dose Escalation and Expansion, Phase 1/2 Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Preliminary Antitumor Activity of TAK-500, a Novel Stimulator of Interferon Genes Agonist, as a Single Agent and in Combination With Pembrolizumab in Adult Patients With Select Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 4-14. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05070247	A1 andere Population
298.	NCT05075122	Phase 2 Multicenter Study Investigating the Tolerability and Efficacy of UV1 Vaccine in Patients With Recurrent or Metastatic PD-L1 Positive (CPS $\geq$ 1) Head and Neck Squamous Cell Carcinoma Planned for First-line Treatment With Pembrolizumab. ClinicalTrials.gov. 8-02. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05075122	A1 andere Population
299.	NCT05077709	A Phase II Multi-Arm (Basket) Trial Investigating the Safety and Efficacy of IO102-IO103 in Combination With Pembrolizumab, as First-Line Treatment for Patients With Metastatic NSCLC, SCCHN, or Metastatic mUBC. ClinicalTrials.gov. 2-14. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05077709	A1 andere Population
300.	NCT05081609	IL Believe: A Phase 1/2, Open-label, Dose Escalation and Dose Expansion Study to Investigate the Safety and Tolerability of TransCon IL-2 β/γ Alone or in Combination With Pembrolizumab, TransCon TLR7/8 Agonist, or Other Anticancer Therapies, in Adult Participants With Locally Advanced or Metastatic Solid Tumor Malignancies. ClinicalTrials.gov. 1-11. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05081609	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
301.	NCT05082259	ASTEROID: A Phase I Trial of ASTX660 in Combination With Pembrolizumab in Patients With Solid Tumours: Utilizing Triple IAP Blockade as a Strategy to Maximize Immunogenic Cell Death and the Generation of an Efficient Adaptive Immune Response. ClinicalTrials.gov. 3-02. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05082259	A1 andere Population
302.	NCT05086692	A Phase 1/2 Open Label, Dose Escalation and Expansion Study of MDNA11, IL-2 Superkine, Administered Alone or in Combination With Immune Checkpoint Inhibitor in Patients With Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 8-27. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05086692	A2 andere Intervention
303.	NCT05098132	A Phase 1a/1b Study to Evaluate the Safety and Tolerability of STK-012 as a Single Agent and in Combination Therapy in Patients With Selected Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 1-25. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05098132	A1 andere Population
304.	NCT05104567	A Phase 2 Non-randomized, Open-label, Multi-cohort, Multi-center Study Assessing the Clinical Benefit of SAR444245 (THOR-707) Combined With Other Anticancer Therapies for the Treatment of Participants With Advanced and Metastatic Gastrointestinal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2-09. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05104567	A1 andere Population
305.	NCT05119296	Phase II Trial of Pembrolizumab in Metastatic or Locally Advanced Anaplastic/Undifferentiated Thyroid Cancer. ClinicalTrials.gov. 2-15. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05119296	A1 andere Population
306.	NCT05144698	Phase I/II Trial of Autologous Rapamycin-Resistant Th1/Tc1 (RAPA-201) Cell Therapy of PD-(L)1 Resistant Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 8-01. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05144698	A5 anderer Studientyp
307.	NCT05145907	A Multicenter, Open-label, Exploratory Phase II Clinical Study to Evaluate the Safety and Tolerability and Preliminary Efficacy of TJ107 Combine With Pembrolizumab Injection in Patients With Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2-22. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05145907	A2 andere Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
308.	NCT05166577	Open-Label Multicenter Phase 1b/2 Study of Nanatinostat + Valganciclovir in Patients With Advanced Epstein-Barr Virus-Positive Solid Tumors and in Combination With Pembrolizumab in Patients With Recurrent/Metastatic Nasopharyngeal Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 0-08. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05166577	A1 andere Population
309.	NCT05170256	HERES Trial: Trastuzumab and Standard Treatment With Chemo- and Immunotherapy as First Line Treatment for HER2 Positive Esophageal Squamous Cell Carcinoma Patients. ClinicalTrials.gov. 2-04. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05170256	A1 andere Population
310.	NCT05172258	A Phase 2 Study of Ipatasertib in Combination With Pembrolizumab for First Line Treatment of Recurrent or Metastatic Squamous Cell Cancer of the Head and Neck. ClinicalTrials.gov. 7-26. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05172258	A1 andere Population
311.	NCT05187182	Phase I Trial of CA-4948 in Combination With FOLFOX/PD-1 Inhibitor +/- Trastuzumab for Untreated Unresectable Gastric and Esophageal Cancer. ClinicalTrials.gov. 6-02. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05187182	A1 andere Population
312.	NCT05187338	Triplex CTLA4/PD1/PDL1 Checkpoint Inhibitors Combination Therapy for Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 1-01. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05187338	A2 andere Intervention
313.	NCT05204862	A Phase 1/2 Study to Assess Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Preliminary Efficacy of TU2218, an Oral TGFβR Inhibitor, Administered Alone and in Combination With Pembrolizumab in Patients With Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2-02. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05204862	A1 andere Population
314.	NCT05208762	A Phase 1 Study of PF-08046054/SGN-PDL1V in Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 0-25. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05208762	A1 andere Population
315.	NCT05215574	A Phase 1 Dose Escalation/Dose Finding Study of NGM831 as Monotherapy and in Combination With Pembrolizumab or Pembrolizumab and NGM438 in Advanced or Metastatic Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 3-31. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05215574	A2 andere Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
316.	NCT05220748	A Phase 1 First-in-Human, Drug-dose Escalation Study of RM-1995 Photoimmunotherapy, as Monotherapy or Combined With Pembrolizumab, in Patients With Advanced Cutaneous Squamous Cell Carcinoma or With Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 3-24. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05220748	A1 andere Population
317.	NCT05229614	Immune Checkpoint Inhibitors and Carbon iON Radiotherapy In Solid Cancers With Stable Disease. ClinicalTrials.gov. 7-26. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05229614	A1 andere Population
318.	NCT05232851	Stimulating Immune Response With Neoadjuvant Human Papilloma Virus (HPV)-16 Specific Vaccination in HPV-Oropharyngeal Squamous Cell Carcinoma (HPV-OPSCC). ClinicalTrials.gov. 6-16. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05232851	A2 andere Intervention
319.	NCT05234606	A Phase 1/2, Open-Label, Dose-Escalation and Expansion Study of SBT6290 Alone and in Combination With PD-(L)1 Inhibitors in Subjects With Advanced Solid Tumors Associated With Nectin-4 Expression. ClinicalTrials.gov. 2-03. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05234606	A2 andere Intervention
320.	NCT05252429	Phase I/II Trial of Docetaxel/pembrolizumab Combination Treatment in Patients with Recurrent or Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 7-06. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05252429	A1 andere Population
321.	NCT05265013	A Phase 2 Single-arm Study of ASP-1929 Photoimmunotherapy Combined With Pembrolizumab in Patients With Locoregional Recurrent Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck, With or Without Metastases, Not Amenable to Curative Local Treatment. ClinicalTrials.gov. 4-19. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05265013	A1 andere Population
322.	NCT05269381	A Phase I/II Study of Personalized Neoantigen Peptide-Based Vaccine in Combination With Pembrolizumab in Advanced Solid Tumors (PNeoVCA). ClinicalTrials.gov. 3-31. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05269381	A2 andere Intervention
323.	NCT05271604	A Phase 2 Open-Label Study of Ozuriftamab Vedotin (BA3021) in Patients with Recurrent or Metastatic Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck. ClinicalTrials.gov. 2-13. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05271604	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
324.	NCT05272696	Induction Therapy With Nab-paclitaxel, Cisplatin and Pembrolizumab in Untreated Locally Advanced Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 3-01. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05272696	A2 andere Intervention
325.	NCT05280314	Phase II, Multi-cohort Trial of Neoadjuvant and Post-surgery IO102-IO103 and Pembrolizumab KEYTRUDA® in Patients With Selected Resectable Tumors. ClinicalTrials.gov. 2-21. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05280314	A2 andere Intervention
326.	NCT05281003	A Pilot Study of Hypoxia as a Potential Resistance Mechanism to PD-1 Checkpoint Blockade Therapy in Neoadjuvant Treatment of Esophageal Squamous Cell Carcinoma (HYPERION). ClinicalTrials.gov. 2-20. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05281003	A1 andere Population
327.	NCT05286060	Open-label Phase II Trial for the Combination of GX-188E HPV DNA Vaccine With GX-I7 or Pembrolizumab OR the Triple Combination of GX-188E HPV DNA Vaccine, GX-I7, and Pembrolizumab in Patients With Advanced, Resectable HPV Type 16 or 18 Positive Head and Neck Cancer (Expanded Cohort). ClinicalTrials.gov. 3-01. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05286060	A2 andere Intervention
328.	NCT05286619	A Study of Pembrolizumab (MK-3475) Plus Platinum and Gemcitabine as First Line Treatment of Recurrent/Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma (PIPER). ClinicalTrials.gov. 9-22. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05286619	A1 andere Population
329.	NCT05302011	A Prospective, Single-armed Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Neoadjuvant Pembrolizumab Plus Chemotherapy in Resectable Locally Advanced Esophageal Squamous Cell Carcinoma Patients. ClinicalTrials.gov. 6-01. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05302011	A1 andere Population
330.	NCT05305131	Phase II Randomised Trial of Induction Gemcitabine and Cisplatin Versus Gemcitabine, Cisplatin, Pembrolizumab and Bevacizumab (GPPB) in Nasopharyngeal Cancer. ClinicalTrials.gov. 3-28. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05305131	A2 andere Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
331.	NCT05311618	A Phase 1/1b Dose Escalation/Expansion Study of NGM438 as Monotherapy and in Combination With Pembrolizumab in Advanced or Metastatic Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 5-11. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05311618	A1 andere Population
332.	NCT05319730	A Phase 1/2 Open-Label, Umbrella Platform Design Study of Investigational Agents With or Without Pembrolizumab (MK-3475) and/or Chemotherapy in Participants With Advanced Esophageal Cancer Previously Exposed to PD-1/PD-L1 Treatment (KEYMAKER-U06): Substudy 06B. ClinicalTrials.gov. 5-16. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05319730	A1 andere Population
333.	NCT05323656	A Phase 2, Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Tolerability of Setanaxib, When Administered With Pembrolizumab, in Patients With Recurrent or Metastatic SCCHN. ClinicalTrials.gov. 4-06. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05323656	A1 andere Population
334.	NCT05329532	A Phase 1/2, Multicentre, Open-Label Study of Modi-1 in Patients With Breast, Head and Neck, Ovarian, or Renal Cancer. ClinicalTrials.gov. 4-07. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05329532	A2 andere Intervention
335.	NCT05342636	A Phase 1/2 Open-Label, Umbrella Platform Design Study of Investigational Agents With or Without Pembrolizumab (MK-3475) and/or Chemotherapy in Participants With Advanced Esophageal Cancer naïve to PD-1/PD-L1 Treatment (KEYMAKER-U06): Substudy 06A.. ClinicalTrials.gov. 7-27. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05342636	A1 andere Population
336.	NCT05357898	A Phase 1/2, First-in-Human, Multicenter, Open-Label Study of SQZ-eAPC-HPV as Monotherapy and in Combination With Immune Checkpoint Inhibitor(s) in Patients With HPV16+ Recurrent, Locally Advanced, or Metastatic Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 3-24. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05357898	A1 andere Population
337.	NCT05358548	Alternating Treatment Plans for Participants With Advanced Thoracic/Head & Neck Cancers (ATATcH). ClinicalTrials.gov. 4-28. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05358548	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
338.	NCT05366166	A Phase II Trial of Induction and Maintenance Pembrolizumab and Olaparib in Locally Advanced Head and Neck Squamous Cell Carcinoma (HNSCC). ClinicalTrials.gov. 9-02. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05366166	A2 andere Intervention
339.	NCT05383170	A Phase 1b/2a, Open-Label, Multi-Center Study of CyPep-1 in Combination With Pembrolizumab to Evaluate the Efficacy and Safety of CyPep-1 in Patients With Advanced or Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma (HNSCC), Melanoma, or Triple-Negative Breast Cancer (TNBC) (CATALYST). ClinicalTrials.gov. 3-21. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05383170	A1 andere Population
340.	NCT05386056	A Phase II Study to Explore the Efficacy and Safety of Pembrolizumab and Photodynamic Therapy in Metastatic Esophageal Squamous Cell Carcinoma Failed at Least One Line of Systemic Treatment. ClinicalTrials.gov. 2-01. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05386056	A1 andere Population
341.	NCT05393635	A Phase 1, Open-Label, Multicenter Study Evaluating the Safety, Feasibility, and Preliminary Efficacy of ITIL-168 With Pembrolizumab in Subjects With Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2-08. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05393635	A1 andere Population
342.	NCT05395052	A Phase I, Open-Label, Multicenter Study of FT536 as Monotherapy and in Combination With Monoclonal Antibodies in Subjects With Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 5-31. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05395052	A1 andere Population
343.	NCT05420948	A Phase II Study of Pembrolizumab in Combination With Circulating Tumor DNA Response-Adaptive Pulsed Chemotherapy in Recurrent/Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma: The SINERGY Trial (Squamous Cell Carcinoma of Head and Neck Response-Guided Therapy). ClinicalTrials.gov. 0-17. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05420948	A1 andere Population
344.	NCT05433116	Combined Pembrolizumab and Lenvatinib After Definitive Chemoradiation of Locally Advanced HNSCC in PD-L1 Positive Patients (CPS≥1). ClinicalTrials.gov. 5-25. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05433116	A2 andere Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
345.	NCT05438420	A Phase 1B/2, Open-label Study of Q702 in Combination With Intravenous Pembrolizumab in Patients With Selected Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 1-12. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05438420	A1 andere Population
346.	NCT05446467	Safety and Efficacy of Pembrolizumab in Combination With Low-dose PF (Cisplatin and 5-Fluorouracil) as Neoadjuvant Treatment for Locally Advanced Head and Neck Squamous Cell Carcinoma: a Multi-center, Single-arm Clinical Study Trial. ClinicalTrials.gov. 9-01. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05446467	A2 andere Intervention
347.	NCT05523323	A Phase 3, Randomized, Placebo-controlled, Double-blind Clinical Study of Pembrolizumab (MK-3475) With or Without Lenvatinib (E7080/MK-7902) to Evaluate the Safety and Efficacy of Pembrolizumab and Lenvatinib as 1L Intervention in a PD-L1 Selected Population of Participants With Recurrent or Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma (R/M HNSCC) (LEAP-010).. ClinicalTrials.gov. 0-30. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05523323	A1 andere Population
348.	NCT05537740	First-in-human Dose-escalation and Expansion Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of the Anti-CCR8 Antibody BAY 3375968 as Monotherapy and in Combination With Pembrolizumab in Participants With Selected Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 0-11. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05537740	A2 andere Intervention
349.	NCT05541445	A Prospective, Single-arm Phase Ib/II Study to Explore the Safety and Efficacy of Pembrolizumab Combined With Neoadjuvant Chemoradiotherapy (CRT) Followed by Surgery for Upper Locally Advanced Esophageal Squamous Cell Carcinoma (ESCC). ClinicalTrials.gov. 8-01. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05541445	A1 andere Population
350.	NCT05544929	A Phase I, Open-label, Multi-center Study of KFA115 as a Single Agent and in Combination With Pembrolizumab in Patients With Select Advanced Cancers. ClinicalTrials.gov. 0-26. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05544929	A1 andere Population
351.	NCT05551767	Induction Immunochemotherapy in Stage III-IVa Cancer of Oropharynx, Hypopharynx and Larynx. ClinicalTrials.gov. 8-30. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05551767	A2 andere Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
352.	NCT05553782	Therapeutic Drug Screening Using a Novel Implantable Microdevice (IMD) in Adenoid Cystic Carcinoma (ACC) and Salivary Cancers: a Window of Opportunity Study. ClinicalTrials.gov. 1-01. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05553782	A1 andere Population
353.	NCT05572684	A Phase 1b/2, Open-Label, Safety, Tolerability and Efficacy Study of NC410 Plus Pembrolizumab for Participants with Advanced Unresectable And/or Metastatic Immune Checkpoint Inhibitor (ICI) Refractory Solid Tumors or ICI Naïve MSS/MSI-Low Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 0-06. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05572684	A1 andere Population
354.	NCT05576077	A Phase 1b Study of TBio-4101 (Autologous Selected and Expanded Tumor-Infiltrating Lymphocytes [TIL]) and Pembrolizumab in Patients With Advanced Solid Tumor Malignancies (STARLING). ClinicalTrials.gov. 1-17. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05576077	A1 andere Population
355.	NCT05578170	Efficacy and Safety of Neoadjuvant Pembrolizumab in III-IVA Resectable Oral Squamous Cell Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 6-01. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05578170	A2 andere Intervention
356.	NCT05581004	A Phase Ia/Ib, Open Label, Multicenter, Dose-escalation Study to Evaluate the Safety, Pharmacokinetics, and Activity of RO7502175 as a Single Agent and in Combination With Checkpoint Inhibitor in Patients With Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 0-20. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05581004	A1 andere Population
357.	NCT05585034	A Phase 1, First-in-Human, Dose-Finding and Expansion Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Activity of XmAb®808 in Combination With Pembrolizumab in Selected Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2-14. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05585034	A2 andere Intervention
358.	NCT05585320	A Phase 1/2a, Open-Label, Multicenter, Nonrandomized, Safety and Anti-tumor Activity Study of IMM-1-104, a Novel Oral Dual MEK1/2 Inhibitor in Participants With Advanced or Metastatic Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 0-31. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05585320	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
359.	NCT05597839	A Phase 1/1b First-In-Human, Multi-Part, Open-Label Study to Investigate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, Biological, and Clinical Activity of DF9001 as a Monotherapy and in Combination Therapies in Patients With Advanced (Unresectable, Recurrent, or Metastatic) Solid Tumors, and Expansion in Selected Indications. ClinicalTrials.gov. 1-15. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05597839	A1 andere Population
360.	NCT05620134	A Phase 1/2, Multicenter, Open Label, Dose Escalation & Dose Expansion Study of JK08, an IL-15 Antibody Fusion Protein Targeting CTLA-4, Monotherapy or in Combination in Patients with Unresectable Locally Advanced or Metastatic Cancer. ClinicalTrials.gov. 0-17. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05620134	A1 andere Population
361.	NCT05653882	An Open-Label Phase 1a/1b Dose-Escalation and Expansion Study Investigating the Safety, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Activity of AB248 Alone or in Combination with Pembrolizumab in Adult Patients with Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 1-04. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05653882	A1 andere Population
362.	NCT05655663	Evaluation of Vascular Toxicity of Immune Checkpoint Inhibitors (Nivolumab, Pembrolizumab, Atezolizumab) in Patients Head and Neck or Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2-20. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05655663	A4 andere Endpunkte
363.	NCT05668949	Phase I/II Open Label Study Evaluating the Safety and Efficacy of Combining STAT3 Inhibition (TTI-101) With Anti-PD-1 Therapy (Pembrolizumab) in Patients With Recurrent or Metastatic (RM) Head and Neck Squamous Cell Carcinoma (HNSCC). ClinicalTrials.gov. 2-31. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05668949	A1 andere Population
364.	NCT05669352	A Phase 1/2 Study of Oral IRAK-4 Inhibitor CA-4948 in Combination With Pembrolizumab and Stereotactic Radiosurgery in Patients With Melanoma Brain Metastases. ClinicalTrials.gov. 5-04. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05669352	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
365.	NCT05669430	An Open-Label Phase 1/2A Study of GV20-0251 Monotherapy and GV20-0251 in Combination With Pembrolizumab in Participants With Advanced and/or Refractory Solid Tumor Malignancies. ClinicalTrials.gov. 3-23. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05669430	A1 andere Population
366.	NCT05704985	Dose-finding Phase 1 Trial: Evaluating Safety and Biomarkers Using DK210 (EGFR) for Inoperable Locally Advanced and/or Metastatic EGFR+ Tumors With Progressive Disease Failing Systemic Therapy. ClinicalTrials.gov. 4-03. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05704985	A1 andere Population
367.	NCT05708950	A Phase 1/2 Open-label Trial of KVA12123 Alone and in Combination With Pembrolizumab in Patients With Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 3-03. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05708950	A1 andere Population
368.	NCT05714553	A Phase Ib/II Open Label, Multi-arm, Parallel Cohort Dose Finding and Expansion Study to Assess the Safety, Pharmacokinetics and Efficacy of NUC-3373, a Nucleotide Analogue, Given in Combination With Standard Approved Agents in Patients With Advanced Solid Tumours. ClinicalTrials.gov. 3-08. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05714553	A1 andere Population
369.	NCT05721755	Phase III Randomized Trial of Immunotherapy With or Without Consolidative Radiotherapy for Oligometastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 6-08. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05721755	A1 andere Population
370.	NCT05726370	A Phase 2 Study of Preoperative Pembrolizumab and Chemotherapy Followed by Adjuvant Pembrolizumab in Resectable Locoregionally Recurrent Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 5-20. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05726370	A1 andere Population
371.	NCT05743777	A Phase II Study of PembROLizumab With or Without Microbial EcOsysteM ThErapeutic 4 (MET4) in Advanced Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 5-12. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05743777	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
372.	NCT05784688	A Phase 1b/2a Study to Assess the Safety, Pharmacokinetics, and Preliminary Efficacy of TU2218, an Oral TGFβR Serine/Threonine Kinase Inhibitor, Administered in Combination With Pembrolizumab in Patients With Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 3-10. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05784688	A1 andere Population
373.	NCT05787587	A Study of PARG Inhibitor IDE161 in Participants With Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 4-05. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05787587	A1 andere Population
374.	NCT05787639	Neoadjuvant Radiation and Evorpaccept (ALX148) in Combination With Pembrolizumab In Patients With Previously Untreated Locally Advanced, Resectable, HPVOPC (Human Papilloma Virus Oropharynx Cancer). ClinicalTrials.gov. 2-20. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05787639	A2 andere Intervention
375.	NCT05799144	An Open-Label Phase II Clinical Trial Assessing the Safety, Feasibility, Efficacy and Immunological Correlates of Heterologous Prime-Boost With pBI-11 (IM) and TA-HPV (IM) Combined With Pembrolizumab as Treatment for Patients With Advanced, PD-L1 CPS≥1, hrHPV+ Oropharyngeal Cancer. ClinicalTrials.gov. 5-16. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05799144	A1 andere Population
376.	NCT05814666	An Open-Label, Phase II, Randomized, Controlled Study of Danvatirsen Plus Pembrolizumab Compared to Pembrolizumab Alone in Recurrent or Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma (HNSCC). ClinicalTrials.gov. 5-30. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05814666	A1 andere Population
377.	NCT05815927	Pembrolizumab and Radiotherapy for OLigometastatic Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck: a Randomized Phase III Study. ClinicalTrials.gov. 5-23. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05815927	A1 andere Population
378.	NCT05821751	The Effect of Prebiotic Inulin on Patients Affected by Recurrent/Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma (R/M HNSCC) Treated With Immune Checkpoint Inhibitors (ICIs): Princess Study. ClinicalTrials.gov. 2-02. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05821751	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
379.	NCT05838729	Phase 1b/2a Study of RiMO-301 and Hypofractionated Radiotherapy With A PD-1 Inhibitor for the Treatment of Unresectable, Recurrent or Metastatic Head-Neck Cancer. ClinicalTrials.gov. 4-03. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05838729	A1 andere Population
380.	NCT05859074	A First-In-Human Phase I, Open Label, Safety and Tolerability Study of Escalating Multiple Doses of Intratumoral MQ710, a Multi-Transgene Expressing Modified Vaccinia Virus Ankara-Based Virotherapy, Alone and in Combination With the Systemic Checkpoint Inhibitor Pembrolizumab in Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 5-04. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05859074	A1 andere Population
381.	NCT05872867	An Open-label, Dose-escalation, Phase 1 Study to Investigate the Safety and Tolerability of WM-A1-3389, in Combination With Pembrolizumab in Patients With Advanced or Metastatic Solid Tumors and Non-Small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 3-14. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05872867	A1 andere Population
382.	NCT05877430	Phase 1/2 Open Label, Safety and Preliminary Efficacy Study of a Live Biotherapeutic Product (CJRB-101) in Combination With Pembrolizumab in Subjects With Selected Types of Advanced or Metastatic Cancer. ClinicalTrials.gov. 9-11. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05877430	A1 andere Population
383.	NCT05879484	A Phase Ib/II Multicenter Study of Front Line Pembrolizumab and Valemestostat in PD-L1 Positive, HPV-Negative Recurrent/Metastatic Squamous Cell Carcinoma (SCC) of the Head and Neck: The PANTHERAS. ClinicalTrials.gov. 7-09. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05879484	A1 andere Population
384.	NCT05913388	Randomized Double-Blind Placebo Controlled Phase II Study of a Galectin-3 Inhibitor (GB1211) and Pembrolizumab Versus Pembrolizumab and Placebo in Patients With Metastatic Melanoma and Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 2-29. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05913388	A1 andere Population
385.	NCT05945823	A Phase 2 Study of Futibatinib in Combination With PD-1 Antibody-based Standard of Care Therapy in Patients With Solid Tumors.. ClinicalTrials.gov. 7-13. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05945823	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
386.	NCT05977907	Neoadjuvant Pembrolizumab and IO102-103 Prior to Curative-intent Surgical Care for Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck (SCCHN). ClinicalTrials.gov. 2-14. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05977907	A2 andere Intervention
387.	NCT05980000	Open-Label, Randomized Phase 2 Trial of Ramucirumab in Combination With Pembrolizumab Versus Pembrolizumab Alone as First-Line Treatment of PD-L1 Positive, Recurrent or Metastatic Head and Neck Squamous-Cell Carcinoma (RM-HNSCC). ClinicalTrials.gov. 0-27. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05980000	A1 andere Population
388.	NCT05980598	BelieveIT-201: Phase 2, Randomized Open-labeled Trial of TransCon (TC) TLR7/8 Agonist in Combination With Pembrolizumab or With TC IL-2 β/γ , or Pembrolizumab Alone as Neoadjuvant Therapy for Stage III-IVA Resectable Locoregionally Advanced Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 9-29. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05980598	A2 andere Intervention
389.	NCT05980702	Safety and Efficacy of Four Courses of Pembrolizumab Combined With Carboplatin and Albumin-binding Paclitaxel Versus Two Courses of Neoadjuvant Therapy in Patients With Resectable Head and Neck Squamous Cell Carcinoma (T3 or T4, N0) : An Optimal Efficacy Study (Prospective, Two-arm, Phase II). ClinicalTrials.gov. 4-04. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05980702	A2 andere Intervention
390.	NCT05996523	Phase II Trial of Immunotherapeutic HPV Vaccine PRGN-2009 With Pembrolizumab Before Standard Treatment in Subjects With Newly Diagnosed HPV-Associated Oropharyngeal Cancer. ClinicalTrials.gov. 1-07. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05996523	A2 andere Intervention
391.	NCT06006650	Pembrolizumab Plus Albumin Paclitaxel or 5-fluorouracil and Cisplatin Versus 5-fluorouracil and Cisplatin in Neoadjuvant Therapy for Resectable Esophageal Squamous Cell Carcinoma: a Prospective, Randomized Controlled Trial Study. ClinicalTrials.gov. 8-01. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06006650	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
392.	NCT06016920	A Phase 1/2a, Open-label, Dose-finding Trial to Evaluate Safety, Immunogenicity, and Anti-tumor Activity of VB10.16 and Pembrolizumab in Patients with Unresectable Recurrent or Metastatic HPV16-positive Head-Neck Squamous Cell Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 2-19. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06016920	A1 andere Population
393.	NCT06022757	A Phase Ib/II Study of XNW5004 Tablet in Combination With KEYTRUDA® (Pembrolizumab) in Subjects With Advanced Solid Tumors Who Failed Standard Treatments (KEYNOTE F19). ClinicalTrials.gov. 9-20. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06022757	A1 andere Population
394.	NCT06046482	Phase II Trial of Magrolimab and Cetuximab With Pembrolizumab or Docetaxel for Recurrent/Metastatic Head Neck Squamous Cell Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 1-28. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06046482	A1 andere Population
395.	NCT06047379	An Open-label Phase 1/2 Dose Finding, Safety and Efficacy Study of Oral NEO212 in Patients with Astrocytoma IDH-mutant, Glioblastoma IDH-wildtype or Uncontrolled Brain Metastasis in Patients with Select Solid Tumors.. ClinicalTrials.gov. 1-01. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06047379	A1 andere Population
396.	NCT06052839	Phase II Trial of Pulsed Dose Chemotherapy Plus Pembrolizumab in the First Line Treatment of Recurrent/Metastatic HNSCC. ClinicalTrials.gov. 0-03. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06052839	A1 andere Population
397.	NCT06054477	A Phase I/II, Open-Label, Multi-Center Study of ALE.C04 as a Single Agent and in Combination With Pembrolizumab in Adult Patients With Recurrent or Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 0-30. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06054477	A1 andere Population
398.	NCT06063681	Phase 1, Dose Escalation, Safety, Tolerability, and Pharmacokinetic Study of SR-8541A (ENPP1 Inhibitor) Administered Orally as Monotherapy or in Combination With Checkpoint Inhibitors in Subjects With Advanced/Metastatic Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 0-12. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06063681	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
399.	NCT06082167	A Phase 2/3, Randomized, Double-Blind, Controlled Study of Zanzalitinib (XL092) in Combination With Pembrolizumab vs Pembrolizumab in First-Line Treatment of Subjects With PD-L1 Positive Recurrent or Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 6-07. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06082167	A1 andere Population
400.	NCT06083844	Phase II Investigation of Pembrolizumab in Combination With Bevacizumab and Oral Cyclophosphamide in Patients With High Grade Ovarian Cancer and Surgically Documented Minimal Residual Disease After Frontline Therapy. ClinicalTrials.gov. 2-12. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06083844	A1 andere Population
401.	NCT06084897	Radiotherapy in Patients With Metastatic Esophageal Cancer Responding to PD-1 Inhibitor Plus Chemotherapy: a Patient Preference Multicenter Randomized Phase II Trial. ClinicalTrials.gov. 0-16. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06084897	A1 andere Population
402.	NCT06099418	A Two-Arm Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase 2 Selection Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of VB10.16 Alone or in Combination With Atezolizumab in Patients With HPV16-Positive, PD-L1-positive, Recurrent or Metastatic Cervical Cancer Who Are Refractory to Pembrolizumab With Chemotherapy With/Without Bevacizumab.. ClinicalTrials.gov. 4-18. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06099418	A1 andere Population
403.	NCT06100497	Efficacy and Safety of PD-1 Inhibitor Combined With Chemotherapy in Locally Advanced (III-IVB) Poorly Differentiated Head and Neck Squamous Cell Carcinoma: a Multi Cohort, Prospective Phase II Study. ClinicalTrials.gov. 0-01. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06100497	A2 andere Intervention
404.	NCT06102395	EFFECT-neo: A Prospective, Open-label, Multicenter Phase III Study to Evaluate Efficacy and Safety of Pembrolizumab Combined With Standard Chemotherapy in the Neoadjuvant Treatment of Local Advanced (LA) HNSCC. ClinicalTrials.gov. 5-01. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06102395	A2 andere Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
405.	NCT06108479	A Phase I/Ib, First-In-Human, Multi-Part, Open-Label Study to Investigate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, Biological and Clinical Activity of DF6215 Monotherapy and in Combination Therapy in Patients with Advanced (Unresectable, Recurrent, or Metastatic) Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 1-28. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06108479	A1 andere Population
406.	NCT06123338	A Single-Arm, Multicenter Phase 2 Study of Neoadjuvant Pembrolizumab With Trastuzumab and Chemotherapy in Resectable HER2+ Esophagogastric Tumors. ClinicalTrials.gov. 2-01. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06123338	A1 andere Population
407.	NCT06137378	ELOS - Induction Chemotherapy With Docetaxel and Cisplatin Followed by Radiation Compared to Additional PD-1 Inhibition in CPS ≥ 1 Advanced Laryngeal/Hypopharyngeal Cancer Suitable for Laryngectomy Selected After Early Response Evaluation. ClinicalTrials.gov. 4-17. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06137378	A2 andere Intervention
408.	NCT06151574	Beamion LUNG 2: A Phase III, Open-label, Randomized, Active-controlled, Multi-centre Trial Evaluating Orally Administered Zongertinib (BI 1810631) Compared With Standard of Care as First-line Treatment in Patients With Unresectable, Locally Advanced or Metastatic Non-squamous Non-small Cell Lung Cancer Harboring HER2 Tyrosine Kinase Domain Mutations. ClinicalTrials.gov. 2-09. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06151574	A1 andere Population
409.	NCT06157151	A Randomized, Open-label, Two-arm, Multicenter Phase 2 Study to Evaluate Efficacy and Safety of PRGN-2009 in Combination With Pembrolizumab Versus Pembrolizumab Monotherapy in Patients With Recurrent or Metastatic Cervical Cancer.. ClinicalTrials.gov. 3-21. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06157151	A1 andere Population
410.	NCT06161545	A Phase II Sequential Window of Opportunity Trial of Pembrolizumab + N-803 Alone or in Combination With PD-L1 t-haNK Cells for Resectable Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 9-11. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06161545	A2 andere Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
411.	NCT06170710	Postoperative Concurrent Chemoradiotherapy Followed by Anti-PD-1 Antibody Maintenance Therapy in High-Risk Locally Advanced Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 2-01. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06170710	A2 andere Intervention
412.	NCT06211335	Phase Ib Study of Losartan, Pembrolizumab and Stereotactic Body Radiation Therapy (SBRT) in Patients With Locoregionally Recurrent, Refractory, or Oligometastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma (HNSCC). ClinicalTrials.gov. 2-07. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06211335	A1 andere Population
413.	NCT06236425	A Phase IB Clinical Study of TBio-4101 (Autologous Selected and Expanded Tumor-Infiltrating Lymphocytes [TIL]) and Pembrolizumab With or Without Chemotherapy in Patients With Recurrent/Metastatic Head and Neck Squamous Cell Cancer (HNSCC). ClinicalTrials.gov. 3-14. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06236425	A1 andere Population
414.	NCT06265025	A Phase I/II, Open-label, Dose-escalation With Expansion Study of GM103 Via Intratumoral Injection, Alone and in Combination With Pembrolizumab in Adult Patients With Locally Advanced, Unresectable, Refractory and/or Metastatic Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2-20. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06265025	A1 andere Population
415.	NCT06266338	A Phase 2A, Prospective, Open Label, Single Institution Study of Pembrolizumab and Lenvatinib in Metastatic and Recurrent Cervix Cancer (LenPem Cervix). ClinicalTrials.gov. 3-11. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06266338	A1 andere Population
416.	NCT06270706	A Phase 1a/1b Multicenter, Open-label Dose Escalation/Expansion Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Preliminary Evidence of Antitumor Activity of PLN-101095 as Monotherapy and in Combination With Pembrolizumab in Adult Participants With Advanced or Metastatic Solid Tumors Who Have Disease Progression While on Pembrolizumab. ClinicalTrials.gov. 8-30. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06270706	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
417.	NCT06295731	A Phase 2/3, Randomized Study of INBRX-106 Combined With Pembrolizumab Versus Pembrolizumab as First Line Treatment for Patients With Recurrent or Metastatic (R/M) Head and Neck Squamous Cell Carcinoma (HNSCC) Expressing PD-L1 (CPS ≥ 20) (HexAgon-HN). ClinicalTrials.gov. 5-14. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06295731	A1 andere Population
418.	NCT06304350	A Single Arm, Single Center, Phase II Clinical Study of Pembrolizumab Combined With Preoperative Chemotherapy (Albumin Paclitaxel+Carboplatin) Neoadjuvant Therapy for Resectable Locally Advanced (Stage II/III) Esophageal Squamous Cell Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 2-17. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06304350	A1 andere Population
419.	NCT06307093	International, Multicenter, Double-blind, Randomized, Comparative Study of the Pharmacokinetics, Safety and Efficacy of RPH-075 and Keytruda® in Patients With Malignant Neoplasms. ClinicalTrials.gov. 3-01. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06307093	A1 andere Population
420.	NCT06308913	Pilot Study of INCB081776 Together With Palliative Radiation and Anti-PD-1 Checkpoint Blockade With Pembrolizumab in Patients With Recurrent or Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma (HNSCC). ClinicalTrials.gov. 9-18. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06308913	A1 andere Population
421.	NCT06310915	This Study is a Pilot Study in Driver-negative Locally Advanced/Late-stage Non-small Cell Lung Cancer With ECOG PS=2 Analysing the Efficacy, Safety and Efficacy of Oral Chemotherapy in Combination With PD-1 Inhibitors and Safety of Oral Chemotherapy in Combination With PD-1 Inhibitors in Patients With Locally Advanced/Advanced Non-cellular Lung Cancer with ECOG PS=2. This is a Prospective, Single-arm, Multicentre, Observational Study. ClinicalTrials.gov. 3-17. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06310915	A1 andere Population
422.	NCT06366451	A Phase 0 Multicenter Study of the Pharmacodynamic Effects of Intratumoral Microdose Administration of Rilvegostomig, Volrustomig, Sabestomig, and AZD9592. ClinicalTrials.gov. 5-22. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06366451	A2 andere Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
423.	NCT06383780	A Randomized, Controlled, Multicenter Clinical Study Comparing the Efficacy of Pembrolizumab in Combination With Nab-TPC Regimen Versus the GP Regimen in the First-Line Treatment of Nasopharyngeal Carcinoma With Bone Metastases.. ClinicalTrials.gov. 5-15. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06383780	A1 andere Population
424.	NCT06385080	A Phase 1b/2, Open-label Study of Amivantamab Monotherapy and Amivantamab in Addition to Standard of Care Therapeutic Agents in Participants With Recurrent/Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 4-22. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06385080	A1 andere Population
425.	NCT06413095	Pembrolizumab Alone and in Combination(s) With MK-0482 and MK-4830 Via Intratumoral Injection in Patients With Head and Neck Squamous Cell Carcinoma or Soft Tissue Sarcoma Prior to Planned Surgical Intervention. ClinicalTrials.gov. 6-01. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06413095	A2 andere Intervention
426.	NCT06422403	A Value-Driven Study on Reducing Immune Checkpoint Inhibitor Dosing Frequency in Advanced Cancers: Phase 2 Randomized Trial (VALUE-CHECK). ClinicalTrials.gov. 1-25. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06422403	A1 andere Population
427.	NCT06444815	A Phase 1/1b Study of VET3-TGI Administered Alone and in Combination With Pembrolizumab in Patients With Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 9-16. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06444815	A1 andere Population
428.	NCT06445972	A Phase 1/2 Open-Label, Umbrella Platform Design Study to Evaluate the Safety and Efficacy of MK-2870 Plus Paclitaxel as the Second-Line Treatment of Participants With Advanced/Metastatic Gastroesophageal Adenocarcinoma: Substudy 06D. ClinicalTrials.gov. 8-07. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06445972	A1 andere Population
429.	NCT06451497	Phase 1 Dose Escalation Trial of ZM008, an Anti-LLT1 Antibody, as Single Agent Followed by Combination With Pembrolizumab in Patients With Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 5-22. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06451497	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
430.	NCT06452277	A Phase 3 Open-label, Randomized, Active-controlled, Multicenter Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of Orally Administered BAY 2927088 Compared With Standard of Care as a First-line Therapy in Patients With Locally Advanced or Metastatic Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) With HER2-activating Mutations. ClinicalTrials.gov. 8-28. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06452277	A1 andere Population
431.	NCT06469944	A Phase 1/2 Open-Label, Umbrella Platform Design Study of MK-2870 With Pembrolizumab (MK-3475) and Chemotherapy in Participants With 1L Locally Advanced Unresectable/Metastatic Gastroesophageal Adenocarcinoma (Gastric Adenocarcinoma, Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma, and Esophageal Adenocarcinoma): Substudy 06C. ClinicalTrials.gov. 9-20. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06469944	A1 andere Population
432.	NCT06513884	A Randomized Double-blinded Phase 2/3 Study of HB-202/HB-201 Alternating 2-Vector Therapy With Pembrolizumab Versus Pembrolizumab-Only for First Line HPV16+ High PD-L1 CPS Recurrent and/or Metastatic Oropharyngeal Squamous Cell Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 4-12. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06513884	A1 andere Population
433.	NCT06525220	A Phase 3 Randomized, Open-label Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Petosemtamab Plus Pembrolizumab vs Pembrolizumab in First-line Treatment of Recurrent or Metastatic PD-L1+ Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 9-25. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06525220	A1 andere Population
434.	NCT06529809	Accelerated Brachytherapy Forward Chemo Radiation Therapy (ABC-RT) for Locally-advanced Cervical Cancer. ClinicalTrials.gov. 2-11. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06529809	A1 andere Population
435.	NCT06532799	Efficacy and Safety of Autologous Tumor-Infiltrating Lymphocytes (TIL) Therapy Combined With Pembrolizumab (Keytruda) Immunotherapy in Patients With Advanced or Metastatic Refractory Stomach and Esophageal Cancer. ClinicalTrials.gov. 9-10. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06532799	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
436.	NCT06543576	A Prospective Cohort Study of Integrating Radiotherapy Into Chemotherapy With Pembrolizumab and Bevacizumab in Newly Diagnosed Stage IVB Cervical Cancer. ClinicalTrials.gov. 7-29. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06543576	A1 andere Population
437.	NCT06545331	A Dose-Escalation and Expansion Study of XB010 as a Single Agent and Combination Therapy in Subjects With Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 8-06. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06545331	A1 andere Population
438.	NCT06549946	A Phase I/II Open-label, Clinical Trial of Intratumoural Ixovex-1 as Single Agent Therapy or in Combination With Pembrolizumab in Palpable Solid Tumours. ClinicalTrials.gov. 2-17. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06549946	A1 andere Population
439.	NCT06557889	Reduction in the Number of Chemotherapy Cycles in Combination With Pembrolizumab in First-line Treatment of PD-L1-positive Recurrent or Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinomas. ClinicalTrials.gov. 0-21. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06557889	A1 andere Population
440.	NCT06572514	The Exploratory Study of the Feasibility of De-escalating Radiation Strategy After NAC in Combination With Immunotherapy in LAHNSCC. ClinicalTrials.gov. 0-17. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06572514	A2 andere Intervention
441.	NCT06580054	Pembrolizumab for Orbital and Periocular Cutaneous Squamous Cell Carcinoma (cSCC). ClinicalTrials.gov. 3-05. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06580054	A1 andere Population
442.	NCT06589804	Randomized Phase III Trial of Pembrolizumab vs. Pembrolizumab/Cetuximab in Recurrent or Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma With Platinum Refractory Disease. ClinicalTrials.gov. 3-27. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06589804	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
443.	NCT06601335	A Randomized, Controlled, Multicenter Phase 3 Study of AK112 in Combination With AK117 Versus Pembrolizumab as First Line Treatment for a Programmed Cell Death-ligand 1 (PD-L1) Positive Population With Recurrent or Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma (R/M HNSCC). ClinicalTrials.gov. 0-30. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06601335	A1 andere Population
444.	NCT06607185	A Phase 1a/1b Study of the Pan-KRAS Inhibitor LY4066434 in Participants With KRAS Mutant Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 0-21. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06607185	A2 andere Intervention
445.	NCT06636734	A Phase II Trial of Lovastatin and Pembrolizumab in Patients with RM HNSCC (LAPP). ClinicalTrials.gov. 2-09. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06636734	A1 andere Population
446.	NCT06640283	Dynamic Assessment of ctDNA in Patients With Cervical and Anal Canal Tumors to Optimize Follow-up and Clinical Outcomes in the Brazilian Unified Health System (SUS). ClinicalTrials.gov. 1-01. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06640283	A1 andere Population
447.	NCT06670911	A Phase II Trial of Low-dose Pembrolizumab Plus Chemotherapy for the First-Line Treatment of Persistent, Recurrent, or Metastatic Cervical Cancer - ACCESS I. ClinicalTrials.gov. 2-20. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06670911	A1 andere Population
448.	NCT06676293	Compassionate Use of Combination Therapy with Asparaginase and Pembrolizumab in Patients with Nasopharyngeal Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 8-01. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06676293	A1 andere Population
449.	NCT06682806	A Phase 2, Safety and Efficacy Study of PRT3789 in Combination With Pembrolizumab in Patients With Advanced or Metastatic Solid Tumors With a SMARCA4 Mutation. ClinicalTrials.gov. 6-03. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06682806	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
450.	NCT06694350	Safety and Efficacy of Pembrolizumab in Combination with Flutamide Treatment for Advanced/Recurrence / Metastasis Head and Neck Squamous Cell Carcinoma: a Single-arm Clinical Study Trial. ClinicalTrials.gov. 4-12. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06694350	A1 andere Population
451.	NCT06699212	A Phase 3 Multicenter, Randomized, Open-label Study of ASP-1929 Photoimmunotherapy in Combination With Pembrolizumab Versus Standard of Care in the First-line Treatment of Patients With Locoregional Recurrence of Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck (HNSCC) With No Distant Metastases. ClinicalTrials.gov. 2-24. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06699212	A1 andere Population
452.	NCT06714266	A Prospective, Single-arm, Phase II Clinical Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of Trilaciclib in Preventing Hematopoietic Suppression in Patients with Recurrent or Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma Receiving Either Single Chemotherapy or Chemotherapy Combined with Immunotherapy/targeted Therapy.. ClinicalTrials.gov. 2-15. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06714266	A1 andere Population
453.	NCT06725368	Carboplatin + Paclitaxel + Cetuximab (PCC) After Failure of Pembrolizumab +/- First-line Chemotherapy in Recurrent/Metastatic Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck: CARPACCIO (CARboplatin PAClitaxel Cetuximab IO Immuno-oncology). ClinicalTrials.gov. 2-01. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06725368	A1 andere Population
454.	NCT06736379	Study of Intratumoral Injections of VLPONC-01 in Head and Neck Cancer. ClinicalTrials.gov. 5-13. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06736379	A2 andere Intervention
455.	NCT06771674	Real-world Study of Patients with Human Papillomavirus-positive Recurrent/ Metastatic Oropharyngeal Squamous Cell Carcinoma Treated with First Line Pembrolizumab or Nivolumab with or Without Chemotherapy. ClinicalTrials.gov. 6-05. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06771674	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
456.	NCT06780111	A Phase 1/2 Open-Label, Umbrella Platform Design Study of Investigational Agents in Combination With Pembrolizumab (MK-3475) With or Without Chemotherapy in Participants With 1L Locally Advanced Unresectable/Metastatic Esophageal Cancer: KEYMAKER-U06 Substudy 06E. ClinicalTrials.gov. 7-30. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06780111	A1 andere Population
457.	NCT06788990	A Multicenter, Randomized, Double-blind, Phase 2/3 Study of Ficerafusp Alfa (BCA101) or Placebo in Combination With Pembrolizumab for First-Line Treatment of PD-L1-positive, Recurrent or Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 1-28. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06788990	A1 andere Population
458.	NCT06789172	A Phase 1, Open-label, Multicenter, Dose-escalation and Cohort Expansion Study of OKN4395, a Triple Antagonist of EP2, EP4, and DP1 Prostanoid Receptors, as Monotherapy and in Combination With Pembrolizumab, in Patients With Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 1-23. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06789172	A2 andere Intervention
459.	NCT06790966	A Phase 3 Open-Label, Randomized Study of PDS0101 and Pembrolizumab vs Pembrolizumab Alone in First-Line Treatment of Unresectable Recurrent and/or Metastatic HPV16+ Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 5-30. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06790966	A1 andere Population
460.	NCT06793761	A Prospective, Multicenter, Randomized Controlled Phase II Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Salvage Preoperative PD-1 Inhibitor Combined with Chemotherapy Neoadjuvant Therapy in Recurrent and Metastatic Laryngeal and Hypopharyngeal Squamous Cell Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 2-01. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06793761	A1 andere Population
461.	NCT06805864	Pembrolizumab Concurrent With and Following Carbon-ion Radiotherapy for Locally Advanced Cervical Adenocarcinoma (BROTHER STUDY). ClinicalTrials.gov. 2-01. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06805864	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
462.	NCT06806852	A Phase Ib Open Label Randomised Clinical Trial to Evaluate Safety and Efficacy of BI 770371 in Combination With Pembrolizumab With or Without Cetuximab Compared With Pembrolizumab Monotherapy for the First-line Treatment of Patients With Metastatic or Recurrent Head and Neck Squamous Cell Carcinoma (HNSCC). ClinicalTrials.gov. 5-14. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06806852	A1 andere Population
463.	NCT06814067	Phase II Multicentered Study of Perioperative Ivonescimab Versus Pembrolizumab Combined with Standard of Care (SOC) in Patients with Resectable, Locally Advanced Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 2-10. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06814067	A3 andere Vergleichstherapie
464.	NCT06856213	TTCC-2022-02: A Phase II, Multicenter, Randomized Study of Cetuximab Plus/ Minus Weekly Paclitaxel After Progression To First-Line Pembrolizumab Plus Platinum-5FU in Subjects With Recurrent/Metastatic Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck (ERBIOTAX). ClinicalTrials.gov. 6-18. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06856213	A1 andere Population
465.	NCT06868433	Phase 1b Study of TMV Vaccine Therapy Alone and TMV Vaccine Plus Pembrolizumab for Recurrent and/or Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma (HNSCC). ClinicalTrials.gov. 5-08. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06868433	A1 andere Population
466.	NCT06894459	A Prospective, Multicenter, Multicohort Phase II Study: Evaluating the Efficacy and Safety of Preoperative Neoadjuvant Treatment With a PD-1 Inhibitor in Combination With Chemotherapy in Locally Advanced Laryngeal and Hypopharyngeal Squamous Cell Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 5-08. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06894459	A1 andere Population
467.	NCT06894771	A Phase 1 Open-label, Multicenter Study to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of MK-4700 as Monotherapy and in Combination With Pembrolizumab in Participants With Advanced or Metastatic Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 4-23. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06894771	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
468.	NCT06904573	A Multicenter, Randomized Controlled Phase II Study of Evaluating the Efficacy and Safety of Immunotherapy Combined With Oral Probiotics Compound (Biolosion) in Patients With Advanced Urothelial Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 1-01. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06904573	A1 andere Population
469.	NCT06907602	Optimizing Neoadjuvant Treatment Regimens for Locally Advanced Esophageal Squamous Cell Carcinoma: A Phase II Clinical Study. ClinicalTrials.gov. 1-12. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06907602	A1 andere Population
470.	NCT06912087	A Phase I Study of Zanzalintinib With Pembrolizumab and Cetuximab in Patients With Recurrent and/or Metastatic Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck. ClinicalTrials.gov. 0-05. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06912087	A1 andere Population
471.	NCT06919666	Phase Ib/II Study of NT219 in Combination With Pembrolizumab or Cetuximab in Patients With Recurrent or Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma (HNSCC). ClinicalTrials.gov. 5-08. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06919666	A1 andere Population
472.	NCT06976021	Immune PET and Proteomics for the Assessment of Response to Spatially Fractionated or Palliative Radiotherapy With or Without Immunotherapy Ocena Efektu immunomodulującego Radioterapii Paliatywnej, w Tym Radioterapii z Przestrzennym zróżnicowaniem Dawki, Podanej Samodzielnie Lub z immunoterapią, u Chorych którzy Wyczerpali możliwość Leczenia Systemowego i Radioterapii Radykalnej, Przy Wykorzystaniu Immuno-PET i badań Proteomicznych. ClinicalTrials.gov. 5-06. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06976021	A1 andere Population
473.	NCT06998069	Head and Neck Cancer Study Project in the Geriatric Population. ClinicalTrials.gov. 9-30. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06998069	A1 andere Population
474.	NCT07000253	Timing of Minimally Invasive Local Treatment After First-Line Systemic Therapy in Oligometastatic Esophageal or Gastric Adenocarcinoma: A Randomized Prospective Clinical Study (OMEC-5). ClinicalTrials.gov. 6-01. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT07000253	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
475.	NCT07010393	A Multicenter Prospective-Retrospective Real-World Study Evaluating Conversion-to-Surgery and Survival After Genotype-Matched Neoadjuvant Systemic Therapy in Locally Advanced Thyroid Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 7-01. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT07010393	A1 andere Population
476.	NCT07015333	Case Review of Patients With Betel Nut-induced Oral Cancer Treated With Pembrolizumab and Cetuximab. ClinicalTrials.gov. 3-01. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT07015333	A1 andere Population
477.	NCT07026474	Randomized Phase III Trial of Sequential Re-Radiochemotherapy and Pembrolizumab Versus Immuno(Chemo)Therapy for Locoregionally Recurrent PD-L1 Positive HNSCC (CPS $\geq$ 1). ClinicalTrials.gov. 7-31. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT07026474	A1 andere Population
478.	NCT07054086	Patient Derived Organoids (PDOs) to Observe the Clinical Consistency of Personalized Neoadjuvant Therapy for Resectable Esophageal Squamous Cell Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 3-01. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT07054086	A1 andere Population
479.	NCT07054567	A Phase II Clinical Study to Evaluate the Efficacy and Safety of BL-B01D1 + Pembrolizumab Dual Therapy With or Without Bevacizumab (BL-B01D1 + Pembrolizumab $\pm$ Bevacizumab) in Patients With Recurrent or Metastatic Cervical Cancer and Endometrial Cancer. ClinicalTrials.gov. 5-07. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT07054567	A1 andere Population
480.	NCT07061977	NRG-GY037: A Phase III Study of Induction Pembrolizumab and Chemotherapy Followed by Chemoradiation and Pembrolizumab Versus Chemoradiation and Pembrolizumab Both Followed by Pembrolizumab for High Risk Locally Advanced Cervical Cancer. ClinicalTrials.gov. 9-19. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT07061977	A1 andere Population
481.	NCT07067450	Adjuvant Immunotherapy Versus Observation Following Neoadjuvant Chemoimmunotherapy for Esophageal Squamous Cell Carcinoma: A Randomized Controlled Trial. ClinicalTrials.gov. 7-20. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT07067450	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
482.	NCT07129772	A Multicenter, Single Arm Phase II Study on Pembrolizumab and Chemotherapy as Perioperative Treatment Followed by Nasopharyngectomy and Maintenance Pembrolizumab for Locally Recurrent Nasopharyngeal Carcinoma (PINNACLE). ClinicalTrials.gov. 1-01. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT07129772	A5 anderer Studientyp
483.	NCT07136545	A Phase I/II Trial of HCB101 in Combination With Pembrolizumab for Patients With Platinum-Refractory, Recurrent or Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma (SirH&N Trial). ClinicalTrials.gov. 8-01. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT07136545	A1 andere Population
European Union-Clinical Trials Register (EU-CTR)			
484.	2014-001749-26	A Phase III Randomized Trial of MK-3475 (Pembrolizumab) versus Standard Treatment in Subjects with Recurrent or Metastatic Head and Neck Cancer. EU-CTR. 2014. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2014-001749-26	A1 andere Population
485.	2014-002447-18	A Phase II Clinical Trial of Single Agent Pembrolizumab (MK-3475) in Subjects with Recurrent or Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma (HNSCC) Who Have Failed Platinum and Cetuximab. EU-CTR. 2015. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2014-002447-18	A1 andere Population
486.	2014-003698-41	A Phase 3 Clinical Trial of Pembrolizumab (MK-3475) in First Line Treatment of Recurrent/Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. EU-CTR. 2014. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2014-003698-41	A1 andere Population
487.	2016-004461-47	A Phase 1b/2, Open-label, Multicenter, Dose-escalation and Expansion Trial of Intratumoral SD-101 in Combination With Pembrolizumab in Patients With Metastatic Melanoma or Recurrent or Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. EU-CTR. 2017. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2016-004461-47	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
488.	2015-002427-26	A Phase II Study of Pembrolizumab Monotherapy in Third-Line Previously Treated Subjects with Advanced/Metastatic Adenocarcinoma or Squamous Cell Carcinoma of the Esophagus or Advanced/Metastatic Siewert Type I Adenocarcinoma of the Esophagogastric Junction (KEYNOTE -180). EU-CTR. 2015. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2015-002427-26	A1 andere Population
489.	2015-002782-32	A Phase III Randomized Open-Label Study of Single Agent Pembrolizumab vs. Physicians' Choice of Single Agent Docetaxel, Paclitaxel, or Irinotecan in Subjects with Advanced/Metastatic Adenocarcinoma and Squamous Cell Carcinoma of the Esophagus that have Progressed after First-Line Standard Therapy (KEYNOTE-181). EU-CTR. 2015. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2015-002782-32	A1 andere Population
490.	2015-003011-38	A Phase 1b/3 Multicenter, Randomized, Trial of Talimogene Laherparepvec in combination with Pembrolizumab for the Treatment of Subjects With Recurrent or Metastatic Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck. EU-CTR. 2015. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2015-003011-38	A1 andere Population
491.	2015-002067-41	A Clinical Trial of Pembrolizumab (MK-3475) Evaluating Predictive Biomarkers in Subjects with Advanced Solid Tumors (KEYNOTE 158). EU-CTR. 2015. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2015-002067-41	A2 andere Intervention
492.	2019-001998-90	A Phase 1/2 Study of ALKS 4230 Administered Intravenously as Monotherapy and in Combination with Pembrolizumab in Subjects with Advanced Solid Tumors-ARTISTRY-1. EU-CTR. 2019. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-001998-90	A1 andere Population
493.	2016-002260-14	Secured access to pembrolizumab for adult patients with selected rare cancer types.. EU-CTR. 2017. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2016-002260-14	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
494.	2016-003934-25	A Randomized Phase III study of pembrolizumab given concomitantly with chemoradiation and as maintenance therapy versus chemoradiation alone in subjects with locally advanced head and neck squamous cell carcinoma (KEYNOTE-412). EU-CTR. 2016. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2016-003934-25	A1 andere Population
495.	2016-003447-11	A Phase 2, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety Using Autologous Tumor Infiltrating Lymphocytes (LN-145) in Patients with Recurrent, Metastatic or Persistent Cervical Carcinoma. EU-CTR. 2017. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2016-003447-11	A1 andere Population
496.	2017-000958-19	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase III Clinical Trial of Pembrolizumab (MK-3475) in Combination with Cisplatin and 5-Fluorouracil versus Placebo in Combination with Cisplatin and 5-Fluorouracil as First-Line Treatment in Subjects with Advanced/Metastatic Esophageal Carcinoma (KEYNOTE-590). EU-CTR. 2017. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-000958-19	A1 andere Population
497.	2017-001338-24	A Phase 3 Randomized, Open-Label Clinical Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Pembrolizumab plus Epacadostat, Pembrolizumab Monotherapy, and the EXTREME Regimen as First line Treatment for Recurrent or Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma (KEYNOTE-669/ECHO-304). EU-CTR. 2017. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-001338-24	A1 andere Population
498.	2017-002546-74	Postoperative adjuvant radiochemotherapy (aRCH) with Cisplatin (C) versus aRCH with C and Pembrolizumab (P) in locally advanced head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC); multicenter randomized Phase II study within the German interdisciplinary study group of German Cancer Society (IAG KHT); Pembro-Adjuvant-highRisk. EU-CTR. 2018. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-002546-74	A2 andere Intervention
499.	2017-005076-26	Open Label Phase 2 Study of Tisotumab Vedotin for Locally Advanced or Metastatic Disease in Solid Tumors. EU-CTR. 2018. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-005076-26	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
500.	2017-004745-24	Phase 1/2 dose escalation and cohort expansion study evaluating MCLA-158 (Petosemtamab) as single agent or in combination in advanced solid tumors. EU-CTR. 2017. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-004745-24	A1 andere Population
501.	2018-001994-25	TACTI-002 (Two ACTive Immunotherapeutics): A multicenter, open label, Phase II study in patients with previously untreated unresectable or metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC), or recurrent PD-X refractory NSCLC or with recurrent or metastatic squamous head and neck cancer (HNSCC) receiving the soluble LAG-3 fusion protein efilagimod alpha (IMP321) in combination with pembrolizumab (PD-1 antagonist). EU-CTR. 2018. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-001994-25	A1 andere Population
502.	2018-001440-53	A Phase 3 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Pembrolizumab (MK-3475) Plus Chemotherapy Versus Chemotherapy Plus Placebo for the First-Line Treatment of Persistent, Recurrent, or Metastatic Cervical Cancer (KEYNOTE-826). EU-CTR. 2018. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-001440-53	A1 andere Population
503.	2018-001608-12	A Phase 2, Multicenter Study of Autologous Tumor Infiltrating Lymphocytes (LN-144 or LN-145) in Patients with Solid Tumors. EU-CTR. 2018. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-001608-12	A1 andere Population
504.	2019-002013-20	A Phase 1/2 Study of ALKS 4230 Administered Subcutaneously as Monotherapy and in Combination With Pembrolizumab in Subjects With Advanced Solid Tumors (ARTISTRY-2). EU-CTR. 2019. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-002013-20	A2 andere Intervention
505.	2018-003402-63	First-in-human, open-label, dose-escalation trial with expansion cohorts to evaluate safety of GEN1046 in subjects with malignant solid tumors. EU-CTR. 2020. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-003402-63	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
506.	2019-001879-37	A Phase 1/2, First-in-Human, Open-label, Dose Escalation Study of GB1275 Monotherapy and in Combination with an Anti-PD-1 Antibody in Patients with Specified Advanced Solid Tumors or in Combination with Standard of Care in Patients with Metastatic Pancreatic Adenocarcinoma, Followed by Basket Expansion of GB1275 with Standard of Care or in Combination with an Anti-PD-1 Antibody in Patients with Specified Metastatic Solid Tumors. EU-CTR. 2019. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-001879-37	A1 andere Population
507.	2018-003716-47	A first-in-human, open-label, dose-escalation trial with expansion cohorts to evaluate safety and anti-tumor activity of GEN1042 in subjects with malignant solid tumors. EU-CTR. 2019. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-003716-47	A1 andere Population
508.	2019-002263-99	A Randomized, Double-blind, Adaptive, Phase II/III Study of GSK3359609 or Placebo in Combination with Pembrolizumab for First-Line Treatment of PD-L1 Positive Recurrent/Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. EU-CTR. 2019. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-002263-99	A1 andere Population
509.	2019-000907-34	A Phase I/II Study of TheraT® Vector(s) Expressing Human Papillomavirus 16 Positive (HPV 16+) Specific Antigens in Patients with HPV 16+ Confirmed Cancers. EU-CTR. 2021. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-000907-34	A1 andere Population
510.	2019-003717-34	A Phase 3, randomized, placebo-controlled, double-blind clinical study of pembrolizumab (MK-3475) with or without lenvatinib (E7080/MK-7902) to evaluate the safety and efficacy of pembrolizumab and lenvatinib as 1L intervention in a PD-L1 selected population of participants with recurrent or metastatic head and neck squamous cell carcinoma (R/M HNSCC) (LEAP-010).. EU-CTR. 2020. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-003717-34	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
511.	2019-002006-51	A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Phase 3 Trial of Pembrolizumab (MK-3475) Versus Placebo in Participants with Esophageal Carcinoma Receiving Concurrent Definitive Chemoradiotherapy (KEYNOTE 975). EU-CTR. 2019. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-002006-51	A1 andere Population
512.	2019-003060-42	A Phase 2 Study in First Line Metastatic or Unresectable, Recurrent Head and Neck Squamous Cell Carcinoma to Evaluate Intratumoral MK-1454 in Combination with IV Pembrolizumab vs IV Pembrolizumab Monotherapy. EU-CTR. 2019. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-003060-42	A1 andere Population
513.	2019-003152-37	A Randomized, Phase 3, Double-Blind Study of Chemoradiotherapy With or Without Pembrolizumab for the Treatment of High-risk, Locally Advanced Cervical Cancer (KEYNOTE-A18 / ENGOT-cx11/GOG-3047). EU-CTR. 2020. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-003152-37	A1 andere Population
514.	2019-002463-10	A Randomized, Open-Label, Phase 3 Study of Pralsetinib versus Standard of Care for First Line Treatment of RET fusion-positive, Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. EU-CTR. 2019. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-002463-10	A1 andere Population
515.	2019-003839-33	Phase II basket trial evaluating the efficacy of a combination of pembrolizumab and vorinostat in patients with recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma. EU-CTR. 2020. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-003839-33	A1 andere Population
516.	2019-004483-22	A Phase 1b/2 Multicenter, Open-label, Dose-escalation and Dose expansion Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, Immunogenicity, and Antitumor Activity of Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd) Monotherapy and Combinations in Adult Participants with HER2-expressing Gastric Cancer (DESTINY-Gastric03). EU-CTR. 2020. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-004483-22	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
517.	2019-000569-19	Phase 2, randomized, open-label three-arm clinical study to evaluate the safety and efficacy of lenvatinib (E7080/MK-7902) in combination with pembrolizumab (MK-3475) versus standard of care chemotherapy and lenvatinib monotherapy in participants with recurrent/metastatic head and neck squamous cell carcinoma (R/M HNSCC) that have progressed after platinum therapy and immunotherapy (PD-1/PD-L1 inhibitors) (LEAP-009). EU-CTR. 2020. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-000569-19	A1 andere Population
518.	2019-003981-42	A Randomized, Double-Blind, Adaptive, Phase II/III Study of GSK3359609 in Combination with Pembrolizumab and 5FU-Platinum Chemotherapy versus Placebo in Combination with Pembrolizumab plus 5FU-Platinum Chemotherapy for First-Line Treatment of Recurrent/Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. EU-CTR. 2020. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-003981-42	A1 andere Population
519.	2020-001400-41	An open-label Phase II randomized trial of BNT113 in combination with pembrolizumab versus pembrolizumab monotherapy as a first line therapy in patients with unresectable recurrent, or metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma (HNSCC) which is positive for human papilloma virus 16 (HPV16+) and expresses PD-L1. EU-CTR. 2020. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-001400-41	A1 andere Population
520.	2020-004093-21	A PHASE 2 STUDY OF ALX148 IN COMBINATION WITH PEMBROLIZUMAB IN PATIENTS WITH ADVANCED HEAD AND NECK SQUAMOUS CELL CARCINOMA (ASPEN-03). EU-CTR. 2021. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-004093-21	A1 andere Population
521.	2020-004662-19	A PHASE 2 STUDY OF ALX148 IN COMBINATION WITH PEMBROLIZUMAB AND CHEMOTHERAPY IN PATIENTS WITH ADVANCED HEAD AND NECK SQUAMOUS CELL CARCINOMA (ASPEN-04). EU-CTR. 2021. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-004662-19	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
522.	2021-001403-33	Phase 1/2, Open-label, Dose Escalation and Dose Expansion Study of TransCon TLR7/8 Agonist Alone or in Combination with Pembrolizumab in Participants with Locally Advanced or Metastatic Solid Tumor Malignancies. EU-CTR. 2021. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-001403-33	A1 andere Population
523.	2021-000055-39	TACTI-003 (Two ACTive Immunotherapeutics): A multicenter, open label, randomized, Phase II trial to investigate a soluble LAG-3 fusion protein, efitlagimod alpha (efiti; IMP321) in combination with pembrolizumab (PD-1 antagonist) for first line treatment of subjects with unresectable recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (HNSCC). EU-CTR. 2021. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-000055-39	A1 andere Population
524.	2020-005708-20	A Phase 2 Study of Magrolimab Combination Therapy in Patients with Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. EU-CTR. 2021. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-005708-20	A1 andere Population
525.	2020-001911-26	A Phase 3, Randomized Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Pembrolizumab (MK-3475) + Lenvatinib (E7080/MK-7902) + Chemotherapy Compared with Standard of Care as First-line Intervention in Participants with Metastatic Esophageal Carcinoma. EU-CTR. 2021. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-001911-26	A1 andere Population
526.	2021-001009-56	A Multicenter, Open-label, Phase 2 Basket Study of MK-7684A, a Coformation of Vibostolimab (MK-7684) with Pembrolizumab (MK-3475), With or Without Other Anticancer Therapies in Participants with Selected Solid Tumors. EU-CTR. 2021. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-001009-56	A1 andere Population
527.	2021-002105-99	A Phase 2 non-randomized, open-label, multi-cohort, multi-center study assessing the clinical benefit of SAR444245 (THOR-707) combined with other anticancer therapies for the treatment of participants with head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC). EU-CTR. 2021. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-002105-99	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
528.	2020-005910-17	Phase 2 multicenter study investigating the tolerability and efficacy of UV1 vaccine in patients with recurrent or metastatic PD-L1 positive (CPS $\geq$ 1) head and neck squamous cell carcinoma planned for first-line treatment with pembrolizumab. EU-CTR. 2021. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-005910-17	A1 andere Population
529.	2022-001191-34	IL Believe: A Phase 1/2, Open-label, Dose Escalation and Dose Expansion Study to Investigate the Safety and Tolerability of TransCon IL-2 β/γ Alone or in Combination with Pembrolizumab, Standard of Care Chemotherapy, or TransCon TLR7/8 Agonist, or in Combination with Pembrolizumab and Standard of Care Chemotherapy, in Adult Participants with Locally Advanced or Metastatic Solid Tumor Malignancies. EU-CTR. 2023. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2022-001191-34	A1 andere Population
530.	2021-002181-41	A Phase 2 non-randomized, open-label, multi-cohort, multi-center study assessing the clinical benefit of SAR444245 (THOR-707) combined with other anticancer therapies for the treatment of participants with advanced and metastatic gastrointestinal cancer (Pegasus Gastrointestinal 203). EU-CTR. 2021. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-002181-41	A1 andere Population
531.	2021-005443-76	A Phase 1/2 Open-Label, Umbrella Platform Design Study of Investigational Agents With Pembrolizumab (MK-3475) in Participants With Advanced Esophageal Cancer Previously Exposed to PD-1/PD-L1 Treatment (KEYMARKER-U06): Substudy 06B.. EU-CTR. 2022. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-005443-76	A1 andere Population
532.	2021-005405-26	A Phase 1/2 Open-Label, Umbrella Platform Design Study of Investigational Agents With Pembrolizumab (MK-3475) in Participants With Advanced Esophageal Cancer naïve to PD-1/PD-L1 Treatment (KEYMAKER-U06): Substudy 06A. EU-CTR. 2022. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-005405-26	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
533.	2021-006804-34	A Phase 1b/2a, Open-Label, Multi-Center Study of CyPep-1 in Combination With Pembrolizumab to Evaluate the Efficacy and Safety of CyPep-1 in Patients With Advanced or Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma (HNSCC), Melanoma, or Triple-Negative Breast Cancer (TNBC) (CATALYST). EU-CTR. 2022. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-006804-34	A1 andere Population
534.	2022-000339-21	A Phase 1/2, Multicenter, Open Label, Dose Escalation & Dose Expansion Study of JK08, an IL-15 Antibody Fusion Protein Targeting CTLA-4, Monotherapy or in Combination in Patients with Unresectable Locally Advanced or Metastatic Cancer. EU-CTR. 2022. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2022-000339-21	A1 andere Population
535.	2012-003030-17	Randomized, Phase II Study of MK-3475 versus Chemotherapy in Patients with Advanced Melanoma. EU-CTR. 2012. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2012-003030-17	A1 andere Population
536.	2012-004391-19	A Phase II/III Randomized Trial of Two Doses of MK-3475 (SCH900475) versus Docetaxel in Previously Treated Subjects with Non-Small Cell Lung Cancer. EU-CTR. 2013. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2012-004391-19	A1 andere Population
537.	2012-004907-10	A Multi-Center, Randomized, Controlled, Three-Arm, Phase III Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Two Dosing Schedules of Pembrolizumab (MK-3475) Compared to Ipilimumab in Patients with Advanced Melanoma. EU-CTR. 2013. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2012-004907-10	A1 andere Population
538.	2013-003785-14	A Phase I/II Study to Assess the Safety and Efficacy of Pazopanib and MK-3475 in Subjects with Advanced Renal Cell Carcinoma. EU-CTR. 2014. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2013-003785-14	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
539.	2014-000323-25	A Randomized Open-Label Phase III Trial of MK-3475 versus Platinum based Chemotherapy in 1L Subjects with PD-L1 Strong Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. EU-CTR. 2014. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2014-000323-25	A1 andere Population
540.	2014-001473-14	A Randomized, Open Label, Phase III Study of Overall Survival Comparing Pembrolizumab (MK-3475) versus Platinum Based Chemotherapy in Treatment Naïve Subjects with PD-L1 Positive Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (Keynote 042). EU-CTR. 2014. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2014-001473-14	A1 andere Population
541.	2014-003673-42	SHERLOC: A Phase 2 Study of MM-121 in Combination with Docetaxel versus Docetaxel Alone in Patients with Heregulin Positive, Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. EU-CTR. 2015. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2014-003673-42	A1 andere Population
542.	2014-004944-37	Adjuvant immunotherapy with anti-PD-1 monoclonal antibody Pembrolizumab (MK-3475) versus placebo after complete resection of high-risk Stage III melanoma: A randomized, double-blind Phase 3 trial of the EORTC Melanoma Group.. EU-CTR. 2015. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2014-004944-37	A1 andere Population
543.	2014-005386-67	A Phase 1b/2, Multicenter, Open-label, Basket Trial to Evaluate the Safety of Talimogene Laherparepvec Injected into Liver Tumors Alone and in Combination With Systemic Pembrolizumab in Phase 1b and to Evaluate the Efficacy and Safety of Intratumoral Talimogene Laherparepvec in Combination With Systemic Pembrolizumab to Treat Subjects With Advanced Solid Tumors in Phase 2. EU-CTR. 2016. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2014-005386-67	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
544.	2014-005614-29	A Phase 2 multicenter, randomized, placebo controlled, double-blind study to assess the safety and efficacy of CC-486 (oral azacitidine) in combination with pembrolizumab (MK-3475) versus pembrolizumab plus placebo in subjects with previously treated locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer. EU-CTR. 2015. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2014-005614-29	A1 andere Population
545.	2015-000681-55	A Phase I/II Study to Assess the Safety and Efficacy of MK-3475 in Combination with Trametinib and Dabrafenib in Subjects with Advanced Melanoma. EU-CTR. 2015. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2015-000681-55	A1 andere Population
546.	2015-000972-88	A Randomized, Active-Controlled, Partially Blinded, Biomarker Select, Phase III Clinical Trial of Pembrolizumab as Monotherapy and in Combination with Cisplatin+5-Fluorouracil versus Placebo+Cisplatin+5-Fluorouracil as First-Line Treatment in Subjects with Advanced Gastric or Gastroesophageal Junction (GEJ) Adenocarcinoma. EU-CTR. 2015. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2015-000972-88	A1 andere Population
547.	2015-001020-27	A Randomized Open-Label Phase III Study of Single Agent Pembrolizumab versus Single Agent Chemotherapy per Physician's Choice for Metastatic Triple Negative Breast Cancer (mTNBC) – (KEYNOTE-119). EU-CTR. 2015. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2015-001020-27	A1 andere Population
548.	2015-001123-22	A Phase II Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Pembrolizumab Maintenance Following First-Line Platinum Based Chemotherapy in Patients with Metastatic Squamous - Non-Small Cell Lung Cancer (sNSCLC). EU-CTR. 2015. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2015-001123-22	A1 andere Population
549.	2015-002325-18	Immunomodulation of pembrolizumab plus docetaxel for the treatment of r/m SCCHN after platinum failure. EU-CTR. 2015. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2015-002325-18	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
550.	2015-002509-13	A phase III study of Pomalidomide and low dose Dexamethasone with or without Pembrolizumab (MK3475) in refractory or relapsed and refractory Multiple Myeloma (rrMM) (KEYNOTE 183). EU-CTR. 2015. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2015-002509-13	A1 andere Population
551.	2015-002615-15	A Phase Ib/II randomised open label study of BGB324 in combination with pembrolizumab or dabrafenib/trametinib compared to pembrolizumab or dabrafenib/trametinib alone, in patients with advanced non-resectable (Stage IIIc) or metastatic (Stage IV) melanoma. EU-CTR. 2016. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2015-002615-15	A1 andere Population
552.	2015-002901-12	A phase III study of Lenalidomide and low-dose Dexamethasone with or without Pembrolizumab (MK3475) in newly diagnosed and treatment naïve Multiple Myeloma (KEYNOTE 185).. EU-CTR. 2015. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2015-002901-12	A1 andere Population
553.	2015-003120-31	Phase 2 Study Comparing Pembrolizumab with Intermittent/Short-term Dual MAPK Pathway Inhibition Plus Pembrolizumab in patients harboring the BRAFV600 mutation (IMPemBra). EU-CTR. 2015. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2015-003120-31	A1 andere Population
554.	2015-003694-15	A Randomized, Double-Blind, Phase III Study of Platinum+Pemetrexed Chemotherapy with or without Pembrolizumab (MK-3475) in First Line Metastatic Non-squamous Non-small Cell Lung Cancer Subjects (KEYNOTE-189).. EU-CTR. 2015. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2015-003694-15	A1 andere Population
555.	2015-003928-31	A Phase I/IIA Study to Assess Safety, Tolerability and Preliminary Activity of the Combination of FAK (Defactinib) and PD-1 (Pembrolizumab) Inhibition in Patients with Advanced Solid Malignancies. EU-CTR. 2019. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2015-003928-31	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
556.	2015-004991-31	A Phase 3 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Pembrolizumab (MK-3475) in Combination With Epacadostat or Placebo in Subjects with Unresectable or Metastatic Melanoma (Keynote-252 / ECHO-301). EU-CTR. 2016. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2015-004991-31	A1 andere Population
557.	2015-005156-94	Protocol I3Y-MC-JPCE A Phase 1b Study of Abemaciclib in Combination with Pembrolizumab for Patients with Stage IV Non-Small Cell Lung Cancer or Hormone Receptor Positive, HER2 Negative Breast Cancer. EU-CTR. 2016. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2015-005156-94	A1 andere Population
558.	2016-000229-38	A Randomized, Double-Blind, Phase III Study of Carboplatin-Paclitaxel/Nab-Paclitaxel Chemotherapy with or without Pembrolizumab (MK-3475) in First Line Metastatic Squamous Non-small Cell Lung Cancer Subjects (KEYNOTE-407). EU-CTR. 2016. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2016-000229-38	A1 andere Population
559.	2016-000399-28	A phase III study testing the role of PROactive coaching on PATient REported outcome in advanced or metastatic renal cell carcinoma treated with sunitinib or a combination of pembrolizumab + axitinib or avelumab + axitinib in first line therapy. EU-CTR. 2016. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2016-000399-28	A1 andere Population
560.	2016-000588-17	A Phase III Randomized, Open-label Study to Evaluate Efficacy and Safety of Pembrolizumab (MK-3475) in Combination with Axitinib versus Sunitinib Monotherapy as a First-line Treatment for Locally Advanced or Metastatic Renal Cell Carcinoma (mRCC) (KEYNOTE-426). EU-CTR. 2016. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2016-000588-17	A1 andere Population
561.	2016-000857-11	A Phase II study of Switch Maintenance Pembrolizumab in patients with Non Small Cell Lung Cancer (NSCLC) who do not progress after First Line Platinum Doublet Chemotherapy. EU-CTR. 2017. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2016-000857-11	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
562.	2016-000916-14	A Multicenter, Open-label, Randomized, Phase 3 Trial to Compare the Efficacy and Safety of Lenvatinib in Combination with Everolimus or Pembrolizumab Versus Sunitinib Alone in First-Line Treatment of Subjects with Advanced Renal Cell Carcinoma (CLEAR). EU-CTR. 2016. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2016-000916-14	A1 andere Population
563.	2016-001331-12	A randomized phase II study comparing pembrolizumab with methotrexate in elderly, frail or cisplatin-ineligible patients with head and neck cancers. EU-CTR. 2016. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2016-001331-12	A1 andere Population
564.	2016-001569-97	A phase II Investigation of Pembrolizumab (Keytruda) in combination with radiation and an immune modulatory cocktail in patients with cervical and uterine cancer.. EU-CTR. 2017. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2016-001569-97	A1 andere Population
565.	2016-002062-31	A multicentre randomised phase III trial comparing pembrolizumab versus standard chemotherapy for advanced pre-treated malignant pleural mesothelioma. EU-CTR. 2017. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2016-002062-31	A1 andere Population
566.	2016-002076-28	Phase II Study of Pembrolizumab (MK-3475) as First Line Single Drug Therapy in Patients with unresectable Squamous Cell Carcinoma of the Skin. EU-CTR. 2016. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2016-002076-28	A1 andere Population
567.	2016-002114-50	A multicenter phase II open label study to evaluate efficacy of concomitant use of pembrolizumab and entinostat in adult patients with metastatic uveal melanoma. EU-CTR. 2017. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2016-002114-50	A1 andere Population
568.	2016-002312-41	Phase Ib/II Trial of Pembrolizumab (MK-3475) Combination Therapies in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (mCRPC) (KEYNOTE-365). EU-CTR. 2016. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2016-002312-41	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
569.	2016-002718-32	A Phase III Randomized, Open-Label Clinical Trial of BBI-608 plus Weekly Paclitaxel versus Weekly Paclitaxel Alone in Patients with Advanced, Previously Treated, Non-Squamous Non-Small Cell Lung Cancer. EU-CTR. 2017. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2016-002718-32	A1 andere Population
570.	2016-002736-33	CHEMOIMMUNE - A Phase II study evaluating an anti-PD1 monoclonal antibody (pembrolizumab) in lymphopenic metastatic breast cancer patients treated with metronomic cyclophosphamide. EU-CTR. 2017. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2016-002736-33	A1 andere Population
571.	2016-002831-14	A Phase 1/2, Open-Label, Dose-Escalation, Safety and Tolerability Study of INCB054828 in Subjects With Advanced Malignancies (FIGHT-101). EU-CTR. 2017. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2016-002831-14	A1 andere Population
572.	2016-003608-30	A Phase II, Multi Center Study of BGB324 in combination with Pembrolizumab in Patients with Previously Treated, Locally Advanced and Unresectable or Metastatic Triple Negative Breast Cancer (TNBC) or Triple Negative Inflammatory Breast Cancer (TN-IBC). EU-CTR. 2017. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2016-003608-30	A1 andere Population
573.	2016-003609-32	A Phase II Multi-Center Study of BGB324 in Combination with Pembrolizumab in Patients with Previously Treated Advanced Adenocarcinoma of the Lung.. EU-CTR. 2017. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2016-003609-32	A1 andere Population
574.	2016-003832-19	A Phase II, Open Study to Assess Efficacy and Safety of Rigosertib in Patients with Recessive Dystrophic Epidermolysis bullosa associated Locally Advanced/Metastatic Squamous Cell Carcinoma. EU-CTR. 2017. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2016-003832-19	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
575.	2016-003984-20	A Prospective, Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled, Multinational, Multicenter, Parallel-group, Phase III Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Apatinib plus Best Supportive Care (BSC) compared to Placebo plus BSC in Patients with Advanced or Metastatic Gastric Cancer (GC). EU-CTR. 2017. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2016-003984-20	A1 andere Population
576.	2016-004289-25	A Phase 1/2 Study Exploring the Safety, Tolerability, Effect on the Tumor Microenvironment, and Efficacy of Azacitidine in Combination With Pembrolizumab and Epcadostat in Subjects With Advanced Solid Tumors and Previously Treated Stage IIIB or Stage IV Non-Small Cell Lung Cancer and Stage IV Microsatellite Stable Colorectal Cancer. EU-CTR. 2017. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2016-004289-25	A1 andere Population
577.	2016-004353-32	Survival, quality of life and self-reported outcomes of elderly patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC), treated with pembrolizumab (MK-3475) in the first line setting. EU-CTR. 2017. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2016-004353-32	A1 andere Population
578.	2016-004372-22	A Phase 1-2 Study of Ti-061 Alone and in combination with other anti-cancer agents in Patients with Advanced Malignancies. EU-CTR. 2017. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2016-004372-22	A1 andere Population
579.	2016-004387-18	A PHASE III, OPEN-LABEL, MULTICENTER, TWO ARM, RANDOMIZED STUDY TO INVESTIGATE THE EFFICACY AND SAFETY OF COBIMETINIB PLUS ATEZOLIZUMAB VERSUS PEMBROLIZUMAB IN PATIENTS WITH PREVIOUSLY UNTREATED ADVANCED BRAF V600 WILD-TYPE MELANOMA. EU-CTR. 2017. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2016-004387-18	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
580.	2016-004408-76	A Phase III, Randomized, Double-blind, Clinical Trial of Pembrolizumab (MK-3475) plus Chemotherapy (XP or FP) versus Placebo plus Chemotherapy (XP or FP) as Neoadjuvant/Adjuvant Treatment for Subjects with Gastric and Gastroesophageal Junction (GEJ) Adenocarcinoma (KEYNOTE-585). EU-CTR. 2017. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2016-004408-76	A1 andere Population
581.	2016-004678-16	A Phase 1/2, Open-Label, Safety, Tolerability, and Efficacy Study of Epacadostat in Combination With Pembrolizumab and Chemotherapy in Subjects With Advanced or Metastatic Solid Tumors. EU-CTR. 2018. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2016-004678-16	A1 andere Population
582.	2016-004700-56	Exploratory study of neo-adjuvant treatment with carboplatin, paclitaxel and pembrolizumab in primary stage IV serous ovarian cancer. EU-CTR. 2017. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2016-004700-56	A1 andere Population
583.	2016-005042-37	A phase II, open label, non-randomised study of afatinib in combination with pembrolizumab in patients with locally advanced or metastatic squamous cell carcinoma of the lung. EU-CTR. 2017. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2016-005042-37	A1 andere Population
584.	2017-000300-26	A Multicenter, Open-Label Phase 1b/2 Trial of Lenvatinib (E7080) Plus Pembrolizumab in Subjects With Selected Solid Tumors. EU-CTR. 2017. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-000300-26	A1 andere Population
585.	2017-000456-26	Predictive value of in-vitro testing anti-cancer therapy sensitivity on tumorspheres from patients with metastatic colorectal cancer. EU-CTR. 2017. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-000456-26	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
586.	2017-000579-10	An open label, single-arm, phase 2 study of pembrolizumab and nanoparticle albumin-bound paclitaxel in patients with metastatic urothelial carcinoma after chemotherapy failure; the PEANUT study. EU-CTR. 2020. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-000579-10	A1 andere Population
587.	2017-000594-37	A Phase 2, Open-label, Single arm Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Pembrolizumab in Participants with Recurrent or Metastatic Cutaneous Squamous Cell Carcinoma (R/M cSCC). EU-CTR. 2017. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-000594-37	A1 andere Population
588.	2017-001041-27	A Randomized, Phase 3, Open-Label Study of Combinations of REGN2810 (Anti-PD-1 Antibody), Platinum based Doublet Chemotherapy, and Ipilimumab (Anti-CTLA-4 Antibody) Versus Pembrolizumab Monotherapy in First-Line Treatment of Patients With Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer With Tumors Expressing PD-L1 $\geq 50\%$. EU-CTR. 2018. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-001041-27	A1 andere Population
589.	2017-001050-33	An open-label Phase Ib/ II, multi-center study of 4SC-202 in Combination with Pembrolizumab in Patients with Unresectable Stage III/Metastatic Stage IV Cutaneous Melanoma primary refractory/non-responding to prior Anti-PD-1 Therapy – The SENSITIZE Study. EU-CTR. 2017. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-001050-33	A1 andere Population
590.	2017-001111-36	An open label, dose escalation followed by dose expansion, safety and tolerability trial of CAN04, a fully humanized monoclonal antibody against IL1RAP, in subjects with solid malignant tumors. EU-CTR. 2017. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-001111-36	A1 andere Population
591.	2017-001123-53	An Open-label, Uncontrolled, Multicenter Phase II Trial of MK-3475 (Pembrolizumab) in Children and Young Adults with Newly Diagnosed Classical Hodgkin Lymphoma with Inadequate (Slow Early) Response to Frontline Chemotherapy (KEYNOTE 667).. EU-CTR. 2019. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-001123-53	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
592.	2017-001319-36	A Dose Escalation, Expansion Study of Vofatamab (B 701) Alone, Plus Docetaxel, or Versus Docetaxel in Subjects with Locally Advanced or Metastatic Urothelial Cell Carcinoma who have Relapsed After, or are Refractory to Standard Therapy. EU-CTR. 2017. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-001319-36	A1 andere Population
593.	2017-001628-23	Phase II multicentric study: efficacy evaluation of neo-adjuvant treatment associated with maintenance therapy by anti-PD1 immunotherapy on disease-free-survival (DFS) in patients with resectable head and neck mucosal melanoma. EU-CTR. 2017. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-001628-23	A1 andere Population
594.	2017-001664-37	A randomized phase 2 study comparing immunotherapy with chemotherapy in the treatment of elderly patients with advanced NSCLC. EU-CTR. 2021. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-001664-37	A1 andere Population
595.	2017-001741-27	A MULTICENTER, OPEN-LABEL, PHASE 1B/2 STUDY TO EVALUATE SAFETY AND EFFICACY OF AVELUMAB (MSB0010718C) IN COMBINATION WITH CHEMOTHERAPY WITH OR WITHOUT OTHER ANTI-CANCER IMMUNOTHERAPIES AS FIRST-LINE TREATMENT IN PATIENTS WITH ADVANCED MALIGNANCIES. EU-CTR. 2017. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-001741-27	A1 andere Population
596.	2017-001810-27	A Randomized Phase 2 Study of the Combination of Pembrolizumab (MK-3475) Plus Epacadostat (INCB024360) with Platinum-based Chemotherapy Versus Pembrolizumab Plus Platinum-based Chemotherapy Plus Placebo as First-Line Treatment in Patients with Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. EU-CTR. 2017. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-001810-27	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
597.	2017-001841-28	A Phase 2, Randomized, Double-Blind Study of Pembrolizumab (MK-3475) plus Epacadostat (INCB024360) Versus Pembrolizumab plus Placebo as First-Line Treatment in Patients with Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer Expressing High Levels of PD-L1. EU-CTR. 2017. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-001841-28	A1 andere Population
598.	2017-001915-35	GLUCOCORTICOID HIGH-DOSE VS. REPLACEMENT IN IMMUNE CHECKPOINT INHIBITOR ASSOCIATED HYPOPHYSITIS: AN OPEN, RANDOMIZED PILOT STUDY. EU-CTR. 2017. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-001915-35	A2 andere Intervention
599.	2017-002122-20	Randomized phase II study of immune stimulation with Pembrolizumab and radiotherapy in second line therapy of metastatic head and neck squamous cell carcinoma (IMPORTANCE). EU-CTR. 2018. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-002122-20	A1 andere Population
600.	2017-002259-26	A Randomized, Open-Label, Phase 3 Study to Evaluate Efficacy and Safety of Pembrolizumab (MK-3475) plus Epacadostat vs Standard of Care (Sunitinib or Pazopanib) as First-Line Treatment for Locally Advanced or Metastatic Renal Cell Carcinoma (mRCC) (KEYNOTE-679/ECHO-302). EU-CTR. 2017. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-002259-26	A1 andere Population
601.	2017-002300-27	Phase 1b/II Trial of Checkpoint Inhibitor (Pembrolizumab an Anti PD-1 Antibody) Plus Standard IMRT in HPV Induced Stage III Squamous Cell Carcinoma of Anus. EU-CTR. 2019. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-002300-27	A1 andere Population
602.	2017-002310-31	Phase 3 Randomized, Double-Blind Clinical Study of Pembrolizumab + Epacadostat vs Pembrolizumab + Placebo as a Treatment for Recurrent or Progressive Metastatic Urothelial Carcinoma in Patients who have Failed a First-Line Platinum-containing Chemotherapy Regimen for Advanced/Metastatic Disease (KEYNOTE-698/ECHO-303). EU-CTR. 2017. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-002310-31	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
603.	2017-002311-34	A Phase 3 Randomized, Double-blind Trial of Pembrolizumab (MK-3475) in Combination with Epacadostat (INCB024360) or Placebo in Participants with Cisplatin-ineligible Urothelial Carcinoma (KEYNOTE-672/ECHO-307). EU-CTR. 2017. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-002311-34	A1 andere Population
604.	2017-002474-39	An open-label first-in-human phase 1/2a study to evaluate safety, feasibility and efficacy of multiple dosing with individualised VB10.NEO or VB10.NEO and bempegaldesleukin (NKTR-214) immunotherapy in patients with locally advanced or metastatic melanoma, NSCLC, clear renal cell carcinoma, urothelial cancer or squamous cell carcinoma of head and neck, who did not reach complete responses with current standard of care immune checkpoint blockade. EU-CTR. 2017. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-002474-39	A1 andere Population
605.	2017-002824-26	Phase II trial of Pembrolizumab in combination with Doxorubicin in Advanced, Recurrent or Metastatic Endometrial Cancer (TOPIC). EU-CTR. 2018. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-002824-26	A1 andere Population
606.	2017-002932-18	A Phase 3 Study of Erdafitinib Compared with Vinflunine or Docetaxel or Pembrolizumab in Subjects with Advanced Urothelial Cancer and Selected FGFR Gene Aberrations. EU-CTR. 2017. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-002932-18	A1 andere Population
607.	2017-003038-98	An evaluation of the efficacy beyond progression of vemurafenib combined with cobimetinib associated with local treatment compared to second-line treatment in patients with BRAFV600 mutation-positive metastatic melanoma in focal progression with first-line combined vemurafenib and cobimetinib.. EU-CTR. 2021. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-003038-98	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
608.	2017-003134-85	A Phase 2 Precision Oncology Study of Biomarker-Directed, Pembrolizumab- (MK-3475, SCH 900475) Based Combination Therapy for Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (KEYNOTE-495; KeyImPaCT). EU-CTR. 2018. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-003134-85	A1 andere Population
609.	2017-003343-37	Combination of pembrolizumab with oral metronomic cyclophosphamide in patients with chest wall breast cancer (PERICLES): A phase II study.. EU-CTR. 2021. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-003343-37	A1 andere Population
610.	2017-003353-41	Mesothelioma Stratified Therapy (MiST) A stratified multi-arm phase IIa clinical trial to enable accelerated evaluation of targeted therapies for relapsed malignant mesothelioma.. EU-CTR. 2018. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-003353-41	A1 andere Population
611.	2017-003382-10	Quality of life in patients with non-adipocyte soft tissue sarcoma under palliative chemotherapy or pazopanib – a randomized, controlled trial- PazoQoL. EU-CTR. 2017. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-003382-10	A1 andere Population
612.	2017-003634-93	A Phase 2/3 (Adaptive Design) Study of the Concomitant Administration of Indoximod or Placebo plus Pembrolizumab or Nivolumab in Adult Patients with Unresectable Stage III or Stage IV Malignant Melanoma. EU-CTR. 2017. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-003634-93	A1 andere Population
613.	2017-003636-36	A phase II trial to assess the efficacy and safety profile of pembrolizumab in patients with performance status 2 with recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck. EU-CTR. 2018. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-003636-36	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
614.	2017-003765-10	Immunotherapy Followed By EGFR Inhibitor In Locally Advanced Or Metastatic Squamous Cell Cancer Of The Skin: Tackling Primary And Secondary Resistance. EU-CTR. 2021. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-003765-10	A1 andere Population
615.	2017-003947-39	A Phase II open-label multicenter exploratory study to assess efficacy of Pembrolizumab re-challenge as second or further line in patients with advanced non - small cell lung cancer. EU-CTR. 2018. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-003947-39	A1 andere Population
616.	2017-004188-11	A Randomized, Double-Blind, Phase 3 Study of Pemetrexed + Platinum Chemotherapy with or without Pembrolizumab (MK-3475) in TKI-resistant EGFR-mutated Tumors in Metastatic Non-squamous Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) Participants (KEYNOTE-789). EU-CTR. 2018. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-004188-11	A1 andere Population
617.	2017-004387-35	A Multicenter, Open-label, Randomized, Phase 3 Trial to Compare the Efficacy and Safety of Lenvatinib in Combination with Pembrolizumab Versus Treatment of Physician's Choice in Participants with Advanced Endometrial Cancer. EU-CTR. 2018. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-004387-35	A1 andere Population
618.	2017-004570-34	Phase II, Open-label, Study in Patients with anaplastic (ATC) or poorly differentiated thyroid carcinomas (PDTc) to investigate the Clinical Efficacy and Safety of the Combination Therapy of Lenvatinib and Pembrolizumab. EU-CTR. 2018. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-004570-34	A1 andere Population
619.	2017-004752-34	Study of pembrolizumab combined with ataluren in Patients with metastatic pMMR and dMMR colorectal cancer adenocarcinomas or metastatic dMMR endometrial carcinoma: the ATAPEMBRO study.. EU-CTR. 2019. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-004752-34	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
620.	2017-005142-29	PD-(L)1 iNhibitors with concurrent IRadiation at VARied tumour sites in advanced Non-small cell lung cAncer. EU-CTR. 2018. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-005142-29	A1 andere Population
621.	2018-000139-28	An Open-label, Randomized, Phase I/II Trial Investigating the Safety and Efficacy of IO102 in Combination with Pembrolizumab, with or without Chemotherapy, as First-line Treatment for Patients with Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. EU-CTR. 2018. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-000139-28	A1 andere Population
622.	2018-000224-34	A Phase III, Randomized, Double-blind Trial Comparing Trastuzumab Plus Chemotherapy and Pembrolizumab With Trastuzumab Plus Chemotherapy and Placebo as First-line Treatment in Participants With HER2 Positive Advanced Gastric or Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma (KEYNOTE 811). EU-CTR. 2018. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-000224-34	A1 andere Population
623.	2018-000610-38	A randomized, open-label, phase II open platform study evaluating the efficacy and safety of novel spartalizumab (PDR001) combinations in previously treated unresectable or metastatic melanoma. EU-CTR. 2018. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-000610-38	A1 andere Population
624.	2018-000759-41	A PHASE II TWO COHORT STUDY EVALUATING THE SAFETY AND EFFICACY OF COBIMETINIB PLUS ATEZOLIZUMAB IN BRAFV600 WILD-TYPE MELANOMA WITH CENTRAL NERVOUS SYSTEM METASTASES AND COBIMETINIB PLUS ATEZOLIZUMAB AND VEMURAFENIB IN BRAFV600 MUTATION-POSITIVE MELANOMA WITH CENTRAL NERVOUS SYSTEM METASTASES. EU-CTR. 2018. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-000759-41	A1 andere Population
625.	2018-000875-34	Efficacy of immunotherapy in melanoma patients with brain metastases treated with steroids. EU-CTR. 2018. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-000875-34	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
626.	2018-000914-39	Precision Immuno-Oncology for advanced Non-small cell lung cancer patients with PD-1 ICI Resistance (PIONeeR clinical study). EU-CTR. 2018. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-000914-39	A1 andere Population
627.	2018-000995-14	A Phase 1/2a Study in 3 Parts (Phase 1a and Phase 1b - Dose Escalations and Phase 2a Expansion Cohorts) to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Preliminary Antitumor Activity of MIV-818 in Patients with Liver Cancer Manifestations. EU-CTR. 2018. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-000995-14	A1 andere Population
628.	2018-001005-85	An open label, multi-centre, phase I/IIa study evaluating the safety and clinical activity of neoantigen reactive T cells in patients with advanced non-small cell lung cancer.. EU-CTR. 2020. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-001005-85	A1 andere Population
629.	2018-001316-29	A Phase II, Randomized, Open-label Platform Trial Utilizing a Master Protocol to Study Novel Regimens Versus Standard of Care Treatment in NSCLC Participants. EU-CTR. 2018. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-001316-29	A1 andere Population
630.	2018-001384-23	Safe Stop Trial: observational study of the STOP & GO strategy of PD-1 blockade in advanced melanoma patients upon achieving a complete or partial response. EU-CTR. 2018. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-001384-23	A1 andere Population
631.	2018-001400-11	A Phase 1/2, Open-label Study Evaluating the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Efficacy of AMG 510 Monotherapy in Subjects With Advanced Solid Tumors With KRAS p.G12C Mutation and AMG 510 Combination Therapy in Subjects With Advanced NSCLC With KRAS p.G12C Mutation (CodeBreaK 100). EU-CTR. 2018. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-001400-11	A2 andere Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
632.	2018-001441-14	PEMBROLIZUMAB IN MMR-PROFICIENT METASTATIC COLORECTAL CANCER PHARMACOLOGICALLY PRIMED TO TRIGGER DYNAMIC HYPERMUTATION STATUS. EU-CTR. 2021. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-001441-14	A1 andere Population
633.	2018-001527-39	A study of enfortumab vedotin (ASG-22CE) as monotherapy or in combination with other anticancer therapies for the treatment of urothelial cancer. EU-CTR. 2021. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-001527-39	A1 andere Population
634.	2018-001547-32	A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III study evaluating the efficacy and safety of pembrolizumab plus platinum-based doublet chemotherapy with or without canakinumab as first line therapy for locally advanced or metastatic non-squamous and squamous non-small cell lung cancer subjects (CANOPY-1). EU-CTR. 2018. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-001547-32	A1 andere Population
635.	2018-001757-27	A Phase 3, randomized, double-blind clinical study of pembrolizumab (MK-3475) plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy as first-line treatment in participants with HER2 negative, previously untreated, unresectable or metastatic gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma (KEYNOTE-859). EU-CTR. 2018. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-001757-27	A1 andere Population
636.	2018-001973-25	A Randomized Phase 3, Double-Blind Study of Chemotherapy With or Without Pembrolizumab Followed by Maintenance With Olaparib or Placebo for the First-Line Treatment of BRCA non-mutated Advanced Epithelial Ovarian Cancer (EOC) (KEYLYNK-001 / ENGOT-ov43 / GOG-3036). EU-CTR. 2018. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-001973-25	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
637.	2018-001974-76	A Phase 3, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate Pembrolizumab Versus Placebo as Adjuvant Therapy Following Surgery and Radiation in Participants with High-risk Locally Advanced Cutaneous Squamous Cell Carcinoma (LA cSCC) (KEYNOTE-630). EU-CTR. 2018. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-001974-76	A1 andere Population
638.	2018-002080-25	A TRANSLATIONAL RANDOMIZED PHASE III STUDY EXPLORING THE EFFECT OF THE ADDITION OF CAPECITABINE TO CARBOPLATINUM BASED CHEMOTHERAPY IN EARLY “TRIPLE NEGATIVE” BREAST CANCER.. EU-CTR. 2019. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-002080-25	A1 andere Population
639.	2018-002382-19	An open-label, dose-escalation, phase I/II study to assess the safety, the tolerability, the immunogenicity and the preliminary clinical activity of the therapeutic cancer vaccine, PDC*lung01, associated or not with anti-PD-1 treatment in patients with non-small-cell lung cancer (NSCLC). EU-CTR. 2019. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-002382-19	A1 andere Population
640.	2018-002518-10	A Multicenter, Open-label, Phase 2 Trial to Assess the Efficacy and Safety of Lenvatinib (E7080/MK-7902) in Combination with Pembrolizumab (MK-3475) in Participants with Advanced Melanoma Previously Exposed to an Anti-PD-1/L1 Agent (LEAP-004). EU-CTR. 2018. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-002518-10	A1 andere Population
641.	2018-002520-16	A Phase 3 Randomized, Placebo-controlled Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of Pembrolizumab (MK-3475) and Lenvatinib (E7080/MK-7902) Versus Pembrolizumab Alone as First-line Intervention in Participants with Advanced Melanoma (LEAP-003). EU-CTR. 2018. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-002520-16	A1 andere Population
642.	2018-002556-32	A Phase 2, Open-Label, Single-Arm Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Camidanlumab Tesirine (ADCT-301) in Patients with Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma. EU-CTR. 2019. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-002556-32	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
643.	2018-002598-22	A Phase II Trial to Investigate Genetic Markers of Response to Pembrolizumab (MK-3475, SCH 900475) Combined with Chemotherapy as a First-line Treatment for Non-Small Cell Lung Cancer (KEYNOTE-782). EU-CTR. 2018. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-002598-22	A1 andere Population
644.	2018-002983-26	Phase 3 Multicenter, Randomized, Double-blinded, Active-controlled, Clinical Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Lenvatinib (E7080/MK- 7902) in Combination with Pembrolizumab (MK-3475) Versus Lenvatinib in First-line Therapy of Participants with Advanced Hepatocellular Carcinoma (LEAP-002). EU-CTR. 2018. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-002983-26	A1 andere Population
645.	2018-003009-24	A Phase 3 Randomized, Open-Label, Study of Pembrolizumab (MK-3475) Plus Lenvatinib (E7080/MK-7902) Versus Chemotherapy for First-line Treatment of Advanced or Recurrent Endometrial Carcinoma (LEAP-001). EU-CTR. 2019. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-003009-24	A1 andere Population
646.	2018-003352-20	An open label, multicenter extension study in patients previously enrolled in a Genentech and/or F. Hoffmann-La Roche Ltd sponsored atezolizumab study (IMBRELLA B). EU-CTR. 2018. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-003352-20	A2 andere Intervention
647.	2018-003704-39	An open-label, multicenter, Phase 1/2 study of radium-223 dichloride in combination with pembrolizumab in participants with stage IV non-small cell lung cancer. EU-CTR. 2019. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-003704-39	A1 andere Population
648.	2018-003734-32	A Phase 1b/2 Study of BXCL701, a Small Molecule Inhibitor of Dipeptidyl Peptidases (DPP), Administered in Combination with the Anti-Programmed Cell Death 1 (PD-1) Monoclonal Antibody Pembrolizumab (PEMBRO; Keytruda®) in Patients with mCRPC either Small Cell Neuroendocrine Prostate Cancer (SCNC; NEPC) or Adenocarcinoma Phenotype. EU-CTR. 2019. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-003734-32	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
649.	2018-003747-37	A Multicenter, Open-label Phase 2 Study of Lenvatinib (E7080/MK-7902) Plus Pembrolizumab (MK-3475) in Previously Treated Subjects with Selected Solid Tumors (LEAP-005). EU-CTR. 2018. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-003747-37	A1 andere Population
650.	2018-003752-21	A Phase 3, Randomized, Double-blind Study to Compare the Efficacy and Safety of Pembrolizumab (MK-3475) in Combination with Lenvatinib (E7080/MK-7902) Versus Pembrolizumab and Placebo as First Line Treatment for Locally Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma in Cisplatin-ineligible Participants Whose Tumors Express PD-L1, and in Participants Ineligible for Any Platinum-containing Chemotherapy Regardless of PD-L1 Expression (LEAP-011). EU-CTR. 2019. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-003752-21	A1 andere Population
651.	2018-003791-12	A Phase 3, multicenter, randomized, open-label trial to compare the efficacy and safety of pembrolizumab (MK-3475) in combination with lenvatinib (E7080/MK-7902) versus docetaxel in previously treated participants with metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) and progressive disease (PD) after platinum doublet chemotherapy and immunotherapy (anti-PD-1/PD-L1 inhibitor) (LEAP-008). EU-CTR. 2019. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-003791-12	A1 andere Population
652.	2018-003794-98	A Phase 3, randomized, double-blind trial of pembrolizumab (MK-3475) with or without lenvatinib (E7080/MK-7902) in participants with treatment-naïve, metastatic nonsmall cell lung cancer (NSCLC) whose tumors have a tumor proportion score (TPS) greater than or equal to 1% (LEAP-007). EU-CTR. 2019. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-003794-98	A1 andere Population
653.	2018-003824-35	A Phase 3 Randomized, Placebo-controlled Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Pemetrexed + Platinum Chemotherapy + Pembrolizumab (MK-3475) with or without Lenvatinib (E7080/MK-7902) as First-line Intervention in Participants with Metastatic Nonsquamous Non-small Cell Lung Cancer (LEAP-006). EU-CTR. 2018. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-003824-35	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
654.	2018-003959-37	Phase IIa/IIb Clinical Trial of NC-6004 in Combination with Pembrolizumab in Subjects with Recurrent or Metastatic Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck Who Have Failed Platinum or a Platinum-containing Regimen. EU-CTR. 2019. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-003959-37	A1 andere Population
655.	2018-004003-39	A stratified dual-arm open-label two-stage phase 2 trial of trametinib in patients with advanced pretreated BRAFV600 wild-type melanoma. EU-CTR. 2018. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-004003-39	A1 andere Population
656.	2018-004116-22	A Phase 3, Randomized, Double-blind Study of Pembrolizumab (MK-3475) Plus Docetaxel Plus Prednisone versus Placebo Plus Docetaxel Plus Prednisone in Participants with Chemotherapy-naïve Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (mCRPC) who have Progressed on a Next Generation Hormonal Agent (NHA) (KEYNOTE-921). EU-CTR. 2019. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-004116-22	A1 andere Population
657.	2018-004117-40	A Phase 3, Randomized, Double-blind Trial of Pembrolizumab (MK-3475) Plus Enzalutamide Versus Placebo Plus Enzalutamide in Participants With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (mCRPC) (KEYNOTE-641). EU-CTR. 2019. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-004117-40	A1 andere Population
658.	2018-004118-16	A Phase 3, Randomized Open-label Study of Pembrolizumab (MK-3475) Plus Olaparib Versus Abiraterone Acetate or Enzalutamide in Participants with Metastatic Castrationresistant Prostate Cancer (mCRPC) Who are Unselected for Homologous Recombination Repair Defects and Have Failed Prior Treatment with One Next generation Hormonal Agent (NHA) and Chemotherapy (KEYLYNK-010). EU-CTR. 2019. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-004118-16	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
659.	2018-004314-17	The CAPER study: A Phase Ib clinical trial of Cyclophosphamide And PEmbroliZumab in metastatic Renal cell carcinoma (CAPER Trial). EU-CTR. 2019. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-004314-17	A1 andere Population
660.	2018-004362-34	Pan Tumor Study for Long-term Treatment of Cancer Patients Who Have Participated in BMS sponsored Trials Investigating Nivolumab and Other Cancer Therapies. EU-CTR. 2019. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-004362-34	A1 andere Population
661.	2018-004522-29	Phase Ib/II trial of Histone Deacetylase Inhibitor CXD101 in combination with Programmed Cell Death Protein-1 Inhibitor Pembrolizumab for relapsed or refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma. EU-CTR. 2019. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-004522-29	A1 andere Population
662.	2018-004715-41	A Multicenter, Phase 2 Study of Tesetaxel plus Three Different PD-(L)1 Inhibitors in Patients with Triple-Negative, Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer and Tesetaxel Monotherapy in Elderly Patients with HER2 Negative, Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer. EU-CTR. 2019. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-004715-41	A1 andere Population
663.	2018-004720-11	A Phase 3 Study of Pembrolizumab in Combination with Pemetrexed/Platinum (Carboplatin or Cisplatin) Followed by Pembrolizumab and Maintenance Olaparib vs Maintenance Pemetrexed in the First-Line Treatment of Participants with Metastatic Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. EU-CTR. 2019. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-004720-11	A1 andere Population
664.	2018-004721-88	A Phase 3 Study of Pembrolizumab in Combination with Carboplatin/Taxane (Paclitaxel or Nab-paclitaxel) Followed by Pembrolizumab with or without Maintenance Olaparib in the First-line Treatment of Metastatic Squamous Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC). EU-CTR. 2019. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-004721-88	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
665.	2018-004843-22	A Phase 3 Study of Pembrolizumab in Combination with Etoposide/Platinum (Cisplatin or Carboplatin) Followed by Pembrolizumab with or without Maintenance Olaparib in the First-line Treatment of Participants with Extensive Stage Small Cell Lung Cancer (ES-SCLC). EU-CTR. 2019. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-004843-22	A1 andere Population
666.	2019-000318-12	MITO CERV 3:Phase II study on Carboplatin-Paclitaxel-Pembrolizumab in neoadjuvant treatment of locally advanced cervical cancer. EU-CTR. 2021. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-000318-12	A1 andere Population
667.	2019-000721-50	A Phase 2, Open-Label, Randomized, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Pemigatinib Plus Pembrolizumab Versus Pemigatinib Alone Versus Standard of Care as First-Line Treatment for Metastatic or Unresectable Urothelial Carcinoma in Cisplatin-Ineligible Participants Whose Tumors Express FGFR3 Mutation or Rearrangement (FIGHT-205). EU-CTR. 2019. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-000721-50	A1 andere Population
668.	2019-000790-23	The BURAN Study of Buparlisib (AN2025) In Combination with Paclitaxel Compared to Paclitaxel Alone, in Patients with Recurrent or Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. EU-CTR. 2021. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-000790-23	A1 andere Population
669.	2019-000949-13	A Phase 2, multicenter open-label, non-randomized study of bavituximab plus pembrolizumab in patients with advanced gastric or gastroesophageal cancer who have progressed on or after at least one prior standard therapy.. EU-CTR. 2019. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-000949-13	A1 andere Population
670.	2019-001316-38	A phase II trial of an individualized treatment strategy for patients with metastatic non-clear cell renal carcinoma. EU-CTR. 2019. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-001316-38	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
671.	2019-001399-13	MEK and Autophagy Inhibition in Metastatic/Locally Advanced, Unresectable NRAS Melanoma: A Phase Ib/II Trial of Trametinib plus Hydroxychloroquine in Patients with NRAS Melanoma. CHLORO TRAM MEL. EU-CTR. 2019. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-001399-13	A1 andere Population
672.	2019-001409-26	A Multicenter Phase 2, Open-Label Study of Intratumoral Tavokinogene Telseplasmid (tavo, pIL-12) plus Electroporation in Combination with Intravenous Pembrolizumab in Patients with Stage III/IV Melanoma who are Progressing on either Pembrolizumab or Nivolumab Treatment. EU-CTR. 2019. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-001409-26	A1 andere Population
673.	2019-001745-40	A Phase 2 Study of Olaparib in Combination with Pembrolizumab in Participants with Previously Treated, Homologous Recombination Repair Mutation (HRRm) and/or Homologous Recombination Deficiency (HRD)-Positive Advanced Cancer. EU-CTR. 2019. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-001745-40	A1 andere Population
674.	2019-001892-35	An Open-label, Randomized, Phase 2/3 Study of Olaparib Plus Pembrolizumab Versus Chemotherapy Plus Pembrolizumab After Induction of Clinical Benefit With First-line Chemotherapy Plus Pembrolizumab in Participants With Locally Recurrent Inoperable or Metastatic Triple Negative Breast Cancer (TNBC) (KEYLYNK-009). EU-CTR. 2019. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-001892-35	A1 andere Population
675.	2019-001906-61	Phase 2 Study of Talimogene Laherparepvec in Combination With Pembrolizumab in Subjects With Unresectable/Metastatic Stage IIIB-IVM1d Melanoma Who Have Progressed on Prior Anti PD-1 Based Therapy. EU-CTR. 2019. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-001906-61	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
676.	2019-001979-36	LIBRETTO-431: A Multicenter, Randomized, Open-Label, Phase 3 Trial Comparing Selpercatinib to Platinum-Based and Pemetrexed Therapy with or without Pembrolizumab as Initial Treatment of Advanced or Metastatic RET Fusion-Positive Non-Small Cell Lung Cancer. EU-CTR. 2019. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-001979-36	A1 andere Population
677.	2019-002345-37	A Phase 3 Multicenter, Randomized, Double-blinded, Active-controlled, Clinical Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Lenvatinib (E7080/MK-7902) with Pembrolizumab (MK-3475) in Combination with Transarterial Chemoembolization (TACE) Versus TACE in Participants with Incurable/Non-metastatic Hepatocellular Carcinoma (LEAP-012). EU-CTR. 2020. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-002345-37	A1 andere Population
678.	2019-002407-18	FFCD 1703 -POCHI PEMBROLIZUMAB IN COMBINATION WITH XELOX BEVACIZUMAB IN PATIENTS WITH MICROSATELLITE STABLE (MSS) METASTATIC COLORECTAL CANCER AND A HIGH IMMUNE INFILTRATE Phase II – non-randomised-multicentre. EU-CTR. 2020. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-002407-18	A1 andere Population
679.	2019-002560-28	PEMbrolizumab Plus Lenvatinib In Second Line And Third Line Malignant Pleural MEsotheLioma Patients.. EU-CTR. 2020. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-002560-28	A1 andere Population
680.	2019-002660-27	A randomized, open label, multicenter phase II study evaluating the efficacy and safety of capmatinib (INC280) plus pembrolizumab versus pembrolizumab alone as first line treatment for locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer with PD-L1 $\geq 50\%$. EU-CTR. 2019. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-002660-27	A1 andere Population
681.	2019-003084-21	A phase-II academic trial testing, in two parallel non-randomized cohorts, the combination of ruxolitinib (JAK1/2 inhibitor) with brentuximab or nivolumab in relapsed or refractory classical Hodgkin lymphoma (cHL). EU-CTR. 2021. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-003084-21	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
682.	2019-003114-13	Paclitaxel plus cetuximab for the treatment of recurrent and/or metastatic head and neck cancer after first-line checkpoint inhibitor failure. EU-CTR. 2019. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-003114-13	A1 andere Population
683.	2019-003237-41	A Phase 3 Study of Pembrolizumab (MK-3475) in Combination with Concurrent Chemoradiation Therapy Followed by Pembrolizumab with or without Olaparib vs Concurrent Chemoradiation Therapy Followed by Durvalumab in Participants with Unresectable, Locally Advanced, Stage III Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). EU-CTR. 2020. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-003237-41	A1 andere Population
684.	2019-003296-19	A Phase 1/2a Open Label, Multicenter Study to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Preliminary Efficacy of AFM24 in Patients with Advanced Solid Cancers. EU-CTR. 2020. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-003296-19	A1 andere Population
685.	2019-003609-84	A Phase 1b/2 Study of Immune and Targeted Combination Therapies in Participants with RCC (U03): Substudy 03A. EU-CTR. 2020. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-003609-84	A1 andere Population
686.	2019-003610-13	A Phase 1b/2 Study of Immune and Targeted Combination Therapies in Participants With RCC (U03): Substudy 03B. EU-CTR. 2020. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-003610-13	A1 andere Population
687.	2019-003616-31	A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Phase 3 Study of Pembrolizumab (MK-3475) in Combination with Concurrent Chemoradiation Therapy Followed by Pembrolizumab with or without Olaparib (MK-7339), Compared to Concurrent Chemoradiation Therapy Alone in Participants with Newly Diagnosed Treatment Naïve Limited-Stage Small Cell Lung Cancer (LS-SCLC). EU-CTR. 2020. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-003616-31	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
688.	2019-003633-41	A Phase 3, Randomized, Double-blind Trial of Pembrolizumab (MK-3475) Plus Enzalutamide Plus ADT Versus Placebo Plus Enzalutamide Plus ADT in Participants With Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer (mHSPC) (KEYNOTE-991). EU-CTR. 2019. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-003633-41	A1 andere Population
689.	2019-003806-28	Phase 1b/2a safety and tolerability study of bemcentinib with pembrolizumab/carboplatin/pemetrexed in subjects with untreated advanced or metastatic non-squamous non-small cell lung cancer (NSCLC) without/with a STK11 mutation. EU-CTR. 2023. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-003806-28	A1 andere Population
690.	2019-003847-31	A first-in-human, two-part, open-label, clinical study to assess the safety, tolerability and activity of intravenous doses of ICT01 as monotherapy and in combination with an immune checkpoint inhibitor, in patients with advanced-stage, relapsed/refractory cancer (EVICTION Study). EU-CTR. 2019. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-003847-31	A1 andere Population
691.	2019-003956-35	A Phase 1/2 Open-Label Rolling-Arm Umbrella Platform Design of Investigational Agents With or Without Pembrolizumab or Pembrolizumab Alone in Participants with Melanoma (KEYNOTE-U02): Substudy 02A. EU-CTR. 2020. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-003956-35	A1 andere Population
692.	2019-003977-24	A Phase 1/2 Open-Label Rolling-Arm Umbrella Platform Design of Investigational Agents With or Without Pembrolizumab or Pembrolizumab Alone in Participants with Melanoma (KEYNOTE-U02). EU-CTR. 2020. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-003977-24	A1 andere Population
693.	2019-004542-15	An open-label, randomized, controlled phase 3 study of enfortumab vedotin in combination with pembrolizumab with or without chemotherapy, versus chemotherapy alone in previously untreated locally advanced or metastatic urothelial cancer. EU-CTR. 2020. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-004542-15	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
694.	2020-000035-50	Randomized, open-label, Phase 2 study of SAR408701 combined with pembrolizumab and pembrolizumab alone in patients with CEACAM5 and PD-L1 positive advanced/metastatic non-squamous non-small-cell lung cancer (NSQ NSCLC). EU-CTR. 2020. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-000035-50	A1 andere Population
695.	2020-000138-16	A Phase 2b, Open-label, Single-arm, Multi-centre Study Assessing the Efficacy and Safety of Adavosertib as Treatment for Recurrent or Persistent Uterine Serous Carcinoma (ADAGIO). EU-CTR. 2020. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-000138-16	A1 andere Population
696.	2020-000397-18	A Multicentric, Open-Label, Single Arm Phase II Study To Evaluate The Efficacy And Safety Of The Combination Of PEmbroliZumab And Lenvatinib In Pre-Treated Thymic CArcinoma PaTients. PECATI.. EU-CTR. 2021. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-000397-18	A1 andere Population
697.	2020-000502-29	A PHASE III, MULTICENTER, RANDOMIZED, OPEN-LABEL STUDY TO EVALUATE THE EFFICACY AND SAFETY OF ATEZOLIZUMAB GIVEN IN COMBINATION WITH CABOZANTINIB VERSUS CABOZANTINIB ALONE IN PATIENTS WITH INOPERABLE, LOCALLY ADVANCED, OR METASTATIC RENAL CELL CARCINOMA WHO EXPERIENCED RADIOGRAPHIC TUMOR PROGRESSION DURING OR AFTER IMMUNE CHECKPOINT INHIBITOR TREATMENT. EU-CTR. 2020. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-000502-29	A1 andere Population
698.	2020-000540-60	MOUNTAINEER: A Phase 2, Open Label Study of Tucatinib Combined with Trastuzumab in Patients with HER2+ Metastatic Colorectal Cancer. EU-CTR. 2020. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-000540-60	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
699.	2020-000864-42	OPEN LABEL, MULTICENTER PHASE II STUDY OF THE C5A-ANTIBODY IFX-1 ALONE OR IFX-1 + PEMBROLIZUMAB IN PATIENTS WITH PD-1- OR PD-L1-RESISTANT/REFRACTORY LOCALLY ADVANCED OR METASTATIC CUTANEOUS SQUAMOUS CELL CARCINOMA (CSCC). EU-CTR. 2020. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-000864-42	A1 andere Population
700.	2020-000945-15	A Phase 2 Study Evaluating Futibatinib (TAS-120) Plus Pembrolizumab in the Treatment of Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma. EU-CTR. 2020. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-000945-15	A1 andere Population
701.	2020-001626-56	Substudy 1: A Phase 2, Umbrella Study with Rolling Arms of Investigational Agents with Pembrolizumab in Combination with Chemotherapy in Treatment Naïve Patients with Advanced Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC). EU-CTR. 2020. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-001626-56	A1 andere Population
702.	2020-001627-14	KEYMARKER-U01 Substudy 2: A Phase 2, Umbrella Study with Rolling Arms of Investigational Agents in Combination with Pembrolizumab in Treatment Naïve Patients with PD-L1 Positive Advanced Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC). EU-CTR. 2020. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-001627-14	A1 andere Population
703.	2020-001629-29	Substudy 3: A Phase 2, Umbrella Study with Rolling Arms of Investigational Agents in Combination with Pembrolizumab in Patients with Advanced Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) Previously Treated with anti-PD-(L)1 Therapy. EU-CTR. 2020. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-001629-29	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
704.	2020-001940-25	A PHASE II OPEN-LABEL STUDY FOR THE COMPREHENSIVE ANALYSIS OF PREDICTORS OF THE TREATMENT WITH PEMBROLIZUMAB AND OLAPARIB IN PATIENTS WITH UNRESECTABLE OR METASTATIC HER2 NEGATIVE BREAST CANCER AND A DELETERIOUS GERMLINE MUTATION IN BRCA1/2, ATM, BARD1, CHEK2, FANCC, PALB2, RAD51C, RAD51D, SLX4, XRCC2 OR A HOMOLOGOUS RECOMBINATION DEFICIENCY. EU-CTR. 2021. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-001940-25	A1 andere Population
705.	2020-001990-53	A Phase 3, Randomized Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Lenvatinib (E7080/MK-7902) plus Pembrolizumab (MK-3475) plus Chemotherapy Compared with Standard of Care Therapy as First-line Intervention in Participants with Advanced/Metastatic Gastroesophageal Adenocarcinoma (LEAP-015). EU-CTR. 2020. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-001990-53	A1 andere Population
706.	2020-002202-20	A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter Study Comparing Niraparib Plus Pembrolizumab Versus Placebo Plus Pembrolizumab as Maintenance Therapy in Participants Whose Disease has Remained Stable or Responded to First-Line Platinum-Based Chemotherapy with Pembrolizumab for Stage IIIB or IV Non-Small Cell Lung Cancer. EU-CTR. 2020. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-002202-20	A1 andere Population
707.	2020-002216-52	An Open-label, Randomized Phase 3 Study to Evaluate Efficacy and Safety of Pembrolizumab (MK-3475) in Combination with Belzutifan (MK-6482) and Lenvatinib (MK-7902), or MK-1308A in Combination with Lenvatinib, versus Pembrolizumab and Lenvatinib, as Firstline Treatment in Participants with Advanced Clear Cell Renal Cell Carcinoma (ccRCC). EU-CTR. 2021. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-002216-52	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
708.	2020-002327-11	A RANDOMIZED, PHASE 2, DOUBLE-BLIND STUDY TO EVALUATE THE EFFICACY OF DOSTARLIMAB PLUS CHEMOTHERAPY VERSUS PEMBROLIZUMAB PLUS CHEMOTHERAPY IN METASTATIC NON-SQUAMOUS NON-SMALL CELL LUNG CANCER. EU-CTR. 2020. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-002327-11	A1 andere Population
709.	2020-002366-13	Combination of pembrolizumab and cabozantinib in patients with advanced sarcomas. EU-CTR. 2021. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-002366-13	A1 andere Population
710.	2020-002626-86	A randomized, open-label, controlled phase III trial comparing the pembrolizumab platinum based chemotherapy combination with pembrolizumab monotherapy in first line treatment of non small-cell lung cancer (NSCLC) patients with PD L1 expression $\geq 50\%$ on tumor cells. EU-CTR. 2020. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-002626-86	A1 andere Population
711.	2020-002729-27	A Randomized, Phase 3, Open-label Study to Investigate the Pharmacokinetics and Safety of Subcutaneous Pembrolizumab versus Intravenous Pembrolizumab, Administered with Platinum Doublet Chemotherapy, in the First-Line Treatment of Participants with Metastatic Squamous or Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. EU-CTR. 2021. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-002729-27	A1 andere Population
712.	2020-002851-39	A PHASE II/III, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED STUDY OF TIRAGOLUMAB IN COMBINATION WITH ATEZOLIZUMAB PLUS PEMETREXED AND CARBOPLATIN/CISPLATIN VERSUS PEMBROLIZUMAB PLUS PEMETREXED AND CARBOPLATIN/CISPLATIN IN PATIENTS WITH PREVIOUSLY UNTREATED ADVANCED NON-SQUAMOUS NON-SMALL CELL LUNG CANCER.. EU-CTR. 2020. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-002851-39	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
713.	2020-003101-58	A Phase 2 Trial of MRTX849 in Combination with Pembrolizumab in Patients with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer with KRAS G12C Mutation. EU-CTR. 2021. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-003101-58	A1 andere Population
714.	2020-003395-41	An open-label single arm interventional phase 2 study to investigate outcome of individualized treatment based on pharmacogenomic profiling and ex vivo drug sensitivity testing of patient-derived organoids in patients with metastatic colorectal cancer.. EU-CTR. 2020. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-003395-41	A1 andere Population
715.	2020-003424-17	A Phase 3, Randomized, Double-Blind Study of Pembrolizumab versus Placebo in Combination With Adjuvant Chemotherapy With or Without Radiotherapy for the Treatment of Newly Diagnosed High-Risk Endometrial Cancer After Surgery With Curative Intent (KEYNOTE-B21 / ENGOT-en11 / GOG-3053).. EU-CTR. 2020. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-003424-17	A1 andere Population
716.	2020-003433-37	A RANDOMIZED, OPEN-LABEL PHASE 2/3 STUDY COMPARING COBOLIMAB + DOSTARLIMAB + DOCETAXEL TO DOSTARLIMAB + DOCETAXEL TO DOCETAXEL ALONE IN PARTICIPANTS WITH ADVANCED NON-SMALL CELL LUNG CANCER WHO HAVE PROGRESSED ON PRIOR ANTI-PD-(L)1 THERAPY AND CHEMOTHERAPY (COSTAR LUNG). EU-CTR. 2020. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-003433-37	A1 andere Population
717.	2020-003555-16	An Open-Label Study of Regorafenib in Combination with Pembrolizumab in Patients with Advanced or Metastatic Hepatocellular Carcinoma (HCC) after PD-1/PD-L1 Immune Checkpoint Inhibitors. EU-CTR. 2020. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-003555-16	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
718.	2020-003562-39	A Phase 3 Study to Evaluate Zimberelimab (AB122) Monotherapy Compared to Standard Chemotherapy or Zimberelimab Combined with AB154 in Front-Line, PD-L1-Positive, Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. EU-CTR. 2021. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-003562-39	A1 andere Population
719.	2020-003652-32	A Phase II Study of cemiplimab, an anti-PD-1 monoclonal antibody, and ISA101b vaccine in patients with recurrent/metastatic HPV16- positive Oropharyngeal Cancer who have experienced disease progression with prior anti-PD-1 therapy. EU-CTR. 2020. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-003652-32	A1 andere Population
720.	2020-003680-25	Immune checkpoint inhibitors and Carbon iON radiotherapy In solid Cancers with stable disease (ICONIC). EU-CTR. 2021. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-003680-25	A1 andere Population
721.	2020-003742-36	A Phase 1/2 Open-Label Rolling-Arm Umbrella Platform Design of Investigational Agents With or Without Pembrolizumab or Pembrolizumab Alone in Participants With Melanoma (KEYMAKER-U02): Substudy 02D. EU-CTR. 2020. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-003742-36	A1 andere Population
722.	2020-004087-26	A Phase 2, Single-arm, Open-label Clinical Trial of Pembrolizumab Plus Lenvatinib in Participants with First-line Advanced/Metastatic Non-clear Cell Renal Cell Carcinoma (nccRCC) (KEYNOTE-B61). EU-CTR. 2020. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-004087-26	A1 andere Population
723.	2020-004289-20	A Phase 3 Randomized Study of Lenvatinib in Combination with Pembrolizumab Versus Standard of Care in Participants with Metastatic Colorectal Cancer Who Have Received and Progressed On or After or Became Intolerant to Prior Treatment. EU-CTR. 2020. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-004289-20	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
724.	2020-004325-23	A Phase 1b/2 Study of TAK-981 Plus Pembrolizumab to Evaluate the Safety, Tolerability, and Antitumor Activity of the Combination in Patients With Select Advanced or Metastatic Solid Tumors. EU-CTR. 2022. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-004325-23	A1 andere Population
725.	2020-004426-36	A Phase II single-arm study of pembrolizumab plus lenvatinib in previously treated classic Kaposi sarcoma (CKS). EU-CTR. 2021. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-004426-36	A1 andere Population
726.	2020-004490-52	A Phase 2, Multicenter, Clinical Study to Evaluate the Safety and Efficacy of MK-1308A (Coformulated MK-1308/MK-3475) in Combination with Lenvatinib (E7080/MK-7902) in First-line Therapy of Participants with Advanced Hepatocellular Carcinoma. EU-CTR. 2020. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-004490-52	A1 andere Population
727.	2020-004544-28	A Phase 1/2 Open-Label Rolling-Arm Umbrella Platform Study of Investigational Agents With or Without Pembrolizumab in Participants with PD-1/L1 Refractory Locally Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma (KEYMAKER-U04): Substudy 04A. EU-CTR. 2022. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-004544-28	A1 andere Population
728.	2020-004649-35	Pembrolizumab and olaparib in recurrent/metastatic, platinum resistant nasopharyngeal cancer. EU-CTR. 2021. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-004649-35	A1 andere Population
729.	2020-004707-13	Phase II trial exploring combined neoadjuvant therapy with Pembrolizumab/Lenvatinib and adjuvant Pembrolizumab in patients with surgically resectable Non-Small- Cell Lung Cancer (NSCLC). EU-CTR. 2021. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-004707-13	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
730.	2020-004834-39	Phase 2 trial of Translational approach to first line cHemo-immunotherapy followed by maintenance with pembrolizumab and olaparib in Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer. EU-CTR. 2022. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-004834-39	A1 andere Population
731.	2020-004850-31	A PHASE 3, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND STUDY OF ENCORAfenIB AND BINIMETINIB PLUS PEMBROLIZUMAB VERSUS PLACEBO PLUS PEMBROLIZUMAB IN PARTICIPANTS WITH BRAF V600E/K MUTATION-POSITIVE METASTATIC OR UNRESECTABLE LOCALLY ADVANCED MELANOMA. EU-CTR. 2021. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-004850-31	A1 andere Population
732.	2020-004985-21	A Phase 3, Randomized, Double-Blind Study of Ociperlimab, an Anti TIGIT Antibody, in Combination With Tislelizumab Compared to Pembrolizumab in Patients With Previously Untreated, PD L1 Selected, and Locally Advanced, Unresectable, or Metastatic Non Small Cell Lung Cancer. EU-CTR. 2021. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-004985-21	A1 andere Population
733.	2020-005007-40	An Open-label, Multicenter, Phase 2 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Pembrolizumab Plus Lenvatinib in Combination With Belzutifan in Multiple Solid Tumors. EU-CTR. 2021. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-005007-40	A1 andere Population
734.	2020-005230-15	A Phase II study of pembrolizumab, lenvatinib and chemotherapy combination in first line extensive-stage small cell lung cancer (ES-SCLC). EU-CTR. 2022. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-005230-15	A1 andere Population
735.	2020-005331-78	A Phase 2 non-randomized, open-label, multi-cohort, multi center study assessing the clinical benefit of SAR444245 (THOR-707) combined with other anticancer therapies for the treatment of participants with lung cancer or pleural mesothelioma. EU-CTR. 2021. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-005331-78	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
736.	2020-005407-38	A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Phase 3 Study of Pembrolizumab Plus Chemotherapy Versus Placebo Plus Chemotherapy for the Treatment of Chemotherapy-Candidate Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative (HR+/HER2-) Locally Recurrent Inoperable or Metastatic Breast Cancer (KEYNOTE-B49). EU-CTR. 2021. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-005407-38	A1 andere Population
737.	2020-005562-34	Integrative analysis of the tumor microenvironment and optimization of the immunotherapy duration in non-small cell lung cancer patients. OPTIMUNE-LUNG study. EU-CTR. 2021. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-005562-34	A1 andere Population
738.	2020-005628-12	A Phase 1b/2 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Pembrolizumab in Combination with Investigational Agents for the Treatment of Participants With PD-1/L1-refractory Extensive-Stage Small Cell Lung Cancer in Need of Second-Line Therapy (KEYNOTE-B98). EU-CTR. 2021. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-005628-12	A1 andere Population
739.	2020-005649-17	A Phase 2 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Pembrolizumab plus Investigational Agents in Combination with Etoposide and Cisplatin or Carboplatin for the First-Line Treatment of Participants with Extensive-Stage Small Cell Lung Cancer (KEYNOTE-B99). EU-CTR. 2021. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-005649-17	A1 andere Population
740.	2021-000027-12	Immunological variables associated to ICI toxicity in cancer patients IRAES. EU-CTR. 2022. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-000027-12	A4 andere Endpunkte
741.	2021-000050-26	TiNivo-2: A Phase 3, Randomized, Controlled, Multicenter, Open-label Study to Compare Tivozanib in Combination with Nivolumab to Tivozanib Monotherapy in Subjects with Renal Cell Carcinoma Who Have Progressed Following One or Two Lines of Therapy Where One Line has an Immune Checkpoint Inhibitor. EU-CTR. 2021. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-000050-26	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
742.	2021-000058-24	Administration of immune checkpoint inhibitors through an elastomeric pump. A patient preference study and cost analysis.. EU-CTR. 2021. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-000058-24	A4 andere Endpunkte
743.	2021-000150-26	Phase IIA trial of short-term chemotherapy and pembrolizumab, followed by Pembrolizumab and Olaparib as firstline therapy in Her-2 negative gastric/gastroesophageal-junction (GEJ) Adenocarcinoma – POLESTAR –. EU-CTR. 2021. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-000150-26	A1 andere Population
744.	2021-000355-40	SOLARIS – A phase-II open-label study of pembrolizumab and lenvatinib in patients with advanced stage hepatocellular carcinoma who are refractory to atezolizumab and bevacizumab/ IO-based therapy. EU-CTR. 2021. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-000355-40	A1 andere Population
745.	2021-000615-23	Randomized phase III trial of standard immunotherapy (IO) by checkpoint inhibitors, versus reduced dose intensity of IO in patients with metastatic cancer in response after 6 months of standard IO. EU-CTR. 2021. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-000615-23	A1 andere Population
746.	2021-000634-33	An Open-label, Randomized, Multicenter, Phase 3 Study to Assess the Efficacy and Safety of Trastuzumab Deruxtecan as First-line Treatment of Unresectable, Locally Advanced, or Metastatic NSCLC Harboring HER2 Exon 19 or 20 Mutations (DESTINY-Lung04). EU-CTR. 2021. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-000634-33	A1 andere Population
747.	2021-001065-21	PAXIPEM - Multicenter phase II study of axitinib +/- pembrolizumab in first line treatment for patients with locally advanced or metastatic papillary renal cell carcinoma (PRCC). EU-CTR. 2021. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-001065-21	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
748.	2021-001244-95	Phase 2 Study of Pembrolizumab and Chemotherapy in Patients With Newly Diagnosed Classical Hodgkin Lymphoma (KEYNOTE-C11). EU-CTR. 2021. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-001244-95	A1 andere Population
749.	2021-001309-60	A Phase 3 study of MK-4280A (coformulated favezelimab [MK-4280] plus pembrolizumab [MK-3475]) Versus Standard of Care in Previously Treated Metastatic PD-L1 positive Colorectal Cancer. EU-CTR. 2021. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-001309-60	A1 andere Population
750.	2021-001329-29	A Multicenter, Open-Label, Phase I/II Study of EOS884448 in combination with standard of care and/or investigational therapies in participants with advanced solid tumors. EU-CTR. 2021. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-001329-29	A2 andere Intervention
751.	2021-001568-10	An Open-Label, Multicenter, Phase 1b/2 Study of E7386 in Combination With Pembrolizumab in Previously Treated Subjects With Selected Solid Tumors. EU-CTR. 2022. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-001568-10	A1 andere Population
752.	2021-001722-21	MONETTE: A Randomised, Open-Label, Phase 2 Study of Ceralasertib Monotherapy and Ceralasertib plus Durvalumab in Patients with Unresectable or Advanced Melanoma and Primary or Secondary Resistance to PD-(L)1 Inhibition. EU-CTR. 2021. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-001722-21	A1 andere Population
753.	2021-001928-17	A Phase 2, Multicenter, Randomized, Open-Label Trial of GEN1046 as Monotherapy and in Combination With Anti-cancer Therapy in Subjects With Relapsed/Refractory Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer After Treatment With Standard of Care Therapy With an Immune Checkpoint Inhibitor. EU-CTR. 2021. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-001928-17	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
754.	2021-002037-42	An Open-label, Phase 2 Basket Study of SEA-CD40 Combination Therapies in Advanced Malignancies. EU-CTR. 2021. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-002037-42	A1 andere Population
755.	2021-002248-60	A phase II, monocentric, single arm trial evaluating the efficacy and safety of Pembrolizumab in combination with Lenvatinib in metastatic Uveal MELanoma patients. EU-CTR. 2021. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-002248-60	A1 andere Population
756.	2021-002453-28	First line Immunotherapy-chemotherapy versus Immunotherapy-chemotherapy Combined With Stereotactic Body Radiation for Metastatic NSCLC patients: A Phase II Randomized, Open Label Clinical Trial.. EU-CTR. 2021. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-002453-28	A1 andere Population
757.	2021-002461-18	A Phase 2/3, Randomized, Open-label Study to Compare Bempegaldesleukin Combined with Pembrolizumab Versus Pembrolizumab Alone in First-Line Treatment of Patients with Metastatic or Recurrent Head and Neck Squamous-Cell Carcinoma with PD-L1 Expressing Tumors (PROPEL-36). EU-CTR. 2021. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-002461-18	A1 andere Population
758.	2021-002555-10	A Randomized, Open-label, Phase 3 Trial of Dato-DXd Plus Pembrolizumab vs Pembrolizumab Alone in Treatment-naïve Subjects with Advanced or Metastatic PD-L1 High (TPS ≥50%) Non-small Cell Lung Cancer Without Actionable Genomic Alterations (Tropion-Lung08). EU-CTR. 2022. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-002555-10	A1 andere Population
759.	2021-003026-69	A Phase II Multi-Arm (basket) Trial Investigating the Safety and Efficacy of IO102-IO103 in Combination with Pembrolizumab, as First-line Treatment for Patients with Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC), Squamous Cell Carcinoma of Head and Neck (SCCHN), or Metastatic Urothelial Bladder Cancer (mUBC). EU-CTR. 2021. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-003026-69	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
760.	2021-003166-12	A Phase II Trial of Personalized Tumor Neoantigen Based Vaccine FRAME-001 for Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. EU-CTR. 2022. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-003166-12	A1 andere Population
761.	2021-003266-13	A PHASE 2 RANDOMISED OPEN TWO-ARM STUDY TO ASSESS THE TOLERABILITY AND EFFICACY OF IMMUNOTHERAPY COMBINED WITH EXTENSIVE RADIATION THERAPY FOR THE TREATMENT OF STAGE IV NON-SMALL CELL LUNG CANCER. EU-CTR. 2021. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-003266-13	A1 andere Population
762.	2021-003415-26	HERES trial: Trastuzumab and standard treatment with chemo- and immunotherapy as first line treatment for HER2 positive esophageal squamous cell carcinoma patients. EU-CTR. 2021. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-003415-26	A1 andere Population
763.	2021-003436-92	A Multicenter, Double-blind, Randomized Phase 3 Study to Compare the Efficacy and Safety of Belzutifan (MK-6482) Plus Pembrolizumab (MK-3475) Versus Placebo Plus Pembrolizumab, in the Adjuvant Treatment of Clear Cell Renal Cell Carcinoma (ccRCC) Post Nephrectomy (MK-6482-022). EU-CTR. 2021. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-003436-92	A1 andere Population
764.	2021-003447-25	Strategic treatment Pause of first-line Immune Check point Inhibitor + VEGFR-Tyrosine Kinase Inhibitor in good or intermediate risk with only one adverse prognostic factor in metastatic renal cell carcinoma (mRCC) patients with an objective response: a randomised, non-inferiority phase III study. EU-CTR. 2021. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-003447-25	A1 andere Population
765.	2021-003640-24	A PHASE 2, RANDOMIZED, OPEN-LABEL STUDY OF ENCORA FENIB AND BINIMETINIB PLUS PEMBROLIZUMAB VERSUS NIVOLUMAB AND IPILIMUMAB IN PARTICIPANTS WITH BRAF V600E/K MUTATION-POSITIVE MELANOMA WHO PROGRESSED DURING OR AFTER PRIOR TREATMENT WITH ANTI-PD-1 THERAPY. EU-CTR. 2022. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-003640-24	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
766.	2021-003712-27	A Phase 2b, Open-label, Multicenter, Randomized Parallel-Group, Two-Stage, Study of an Immunotherapeutic Treatment DPX-Survivac and Pembrolizumab, with and without Intermittent LowDose Cyclophosphamide, in Subjects with Relapsed/Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma (VITALIZE).. EU-CTR. 2022. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-003712-27	A1 andere Population
767.	2021-003715-26	A PHASE 2, RANDOMIZED, OPEN-LABEL STUDY OF ENCORA FENIB AND CETUXIMAB PLUS PEMBROLIZUMAB VERSUS PEMBROLIZUMAB ALONE IN PARTICIPANTS WITH PREVIOUSLY UNTREATED BRAF V600E-MUTANT, MSI-H/DMMR METASTATIC COLORECTAL CANCER. EU-CTR. 2022. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-003715-26	A1 andere Population
768.	2021-003767-10	Phase II trial of Pembrolizumab and Olaparib in homologous-recombination deficient (HRD) advanced colorectal cancer (CRC).. EU-CTR. 2022. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-003767-10	A1 andere Population
769.	2021-003788-82	An open label phase 2 study on propranolol and pembrolizumab in advanced Angiosarcoma and Undifferentiated Pleomorphic Sarcoma – a Scandinavian Sarcoma Group collaboration. EU-CTR. 2021. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-003788-82	A1 andere Population
770.	2021-003829-30	A Phase 1b/2, multicenter, single arm study of RBN-2397 in combination with pembrolizumab in patients with Squamous Cell Carcinoma of the Lung (SCCL). EU-CTR. 2021. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-003829-30	A1 andere Population
771.	2021-004277-31	A phase I/IIa open label study to assess the safety, tolerability, immunogenicity and clinical activity of EI-201 mRNA immunotherapy given intravenously in subjects with recurrent or metastatic HPV16 positive carcinoma. EU-CTR. 2021. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-004277-31	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
772.	2021-004564-94	A Randomized, Double-Blind, Phase 3 Study of MK-7684A Plus Chemotherapy Versus Pembrolizumab Plus Chemotherapy as First Line Treatment for Participants With Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. EU-CTR. 2021. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-004564-94	A1 andere Population
773.	2021-004606-21	A Phase III, Randomised, Open-label, Multicentre, Global Study of Datopotamab Deruxtecan (Dato-DXd) in Combination With Durvalumab and Carboplatin Versus Pembrolizumab in Combination With Platinum-based Chemotherapy for the First-line Treatment of Patients With Locally Advanced or Metastatic NSCLC Without Actionable Genomic Alterations (D926NC00001; AVANZAR). EU-CTR. 2022. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-004606-21	A1 andere Population
774.	2021-004627-33	A Phase 2, Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Proof-of-Concept Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Tolerability, and Effects on Tumour Biomarkers of the NOX1/4 Inhibitor Setanaxib, when Administered with the PD-1 Inhibitor Pembrolizumab, in Patients with Recurrent or Metastatic Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck (SCCHN). EU-CTR. 2021. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-004627-33	A1 andere Population
775.	2021-005115-32	A Phase 2, Randomized, Open-label Platform Study Utilizing a Master Protocol to Evaluate Novel Immunotherapy Combinations in Participants with Previously Untreated Locally Advanced/Metastatic Programmed Death Ligand 1-Positive Non Small Cell Lung Cancer. EU-CTR. 2022. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-005115-32	A1 andere Population
776.	2021-005774-25	A phase 2, open-label, single-arm, multicenter study of SOT101 in combination with pembrolizumab to evaluate the efficacy and safety in patients with selected advanced/refractory solid tumors. EU-CTR. 2022. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-005774-25	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
777.	2021-006044-27	A phase II-III randomized trial evaluating maintenance pembrolizumab ($\pm$ pemetrexed) until progression versus observation ($\pm$ pemetrexed) after 6 months of platinum-based doublet chemotherapy plus pembrolizumab induction treatment in patients with stage IV Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). EU-CTR. 2021. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-006044-27	A1 andere Population
778.	2021-006331-26	Phase 2, randomised trial testing the addition of upfront stereotactic radiosurgery to binimetinib, encorafenib plus pembrolizumab in comparison with binimetinib, encorafenib plus pembrolizumab alone in patients with BRAFV600 mutation-positive melanoma with brain metastasis.. EU-CTR. 2023. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-006331-26	A1 andere Population
779.	2021-006430-39	A RANDOMIZED OPEN LABEL PHASE II STUDY OF IMMUNE CHECKPOINT INHIBITOR COMBINATIONS WITH AXITINIB IN PATIENTS WITH PREVIOUSLY UNTREATED LOCALLY ADVANCED UNRESECTABLE OR METASTATIC RENAL CELL CARCINOMA. EU-CTR. 2022. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-006430-39	A1 andere Population
780.	2021-006501-30	PembrolizuMab beyond RECIST progression and oral metroNomic cyclophosphamide in meTastatic UROthelial cancer: a single-arm, multicentre, phase 2 trial: minotaURO study. EU-CTR. 2022. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-006501-30	A1 andere Population
781.	2021-006712-93	A Phase 1/Phase 2 Study to Evaluate the Safety and Tolerability of MK-1088 as Monotherapy and in Combination with Pembrolizumab in Participants with Advanced Solid Tumors. EU-CTR. 2022. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-006712-93	A1 andere Population
782.	2021-006795-16	Maintenance Pembrolizumab at Usual or Low doSE in non-squamous lung cancer: a non-inferiority study-PULSE. EU-CTR. 2022. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-006795-16	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
783.	2022-000528-39	An Open-label, Dose Escalation, Phase 1/2 Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of TAK-676 as a Single Agent and in Combination With Pembrolizumab in Adult Patients With Advanced or Metastatic Solid Tumors. EU-CTR. 2022. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2022-000528-39	A1 andere Population
784.	2022-001284-27	H1-antihistaminE treatment in combiNation with immunotHerapy in pATieNts with advanced non small cell lung canCER: A single- center phase II trial. EU-CTR. 2022. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2022-001284-27	A1 andere Population
785.	2022-001291-34	A phase-2 clinical trial of regorafenib in patients with pretreated advanced melanoma. EU-CTR. 2022. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2022-001291-34	A1 andere Population
786.	2022-001975-15	The effect of extra hydration on kidney function during carboplatinpemetrexed-pembrolizumab in patients with advanced non-small cell lung cancer.. EU-CTR. 2022. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2022-001975-15	A1 andere Population
787.	2022-002500-21	Neo-adjuvant Pembrolizumab in vulvar squamous cell carcinoma: a clinical proof-of-concept study.. EU-CTR. 2023. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2022-002500-21	A1 andere Population
788.	2022-002680-30	A Phase 3 Open-label, Randomised Study of Datopotamab Deruxtecan (DatoDXd) With or Without Durvalumab Versus Investigator's Choice of Therapy in Patients With Stage I-III Triple-negative Breast Cancer Who Have Residual Invasive Disease in the Breast and/or Axillary Lymph Nodes at Surgical Resection Following Neoadjuvant Systemic Therapy (TROPIONBreast03). EU-CTR. 2022. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2022-002680-30	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
789.	2022-003048-28	A PHASE Ib/II, OPEN-LABEL, MULTICENTER STUDY EVALUATING THE SAFETY, ACTIVITY, AND PHARMACOKINETICS OF DIVARASIB IN COMBINATION WITH OTHER ANTI-CANCER THERAPIES IN PATIENTS WITH PREVIOUSLY UNTREATED ADVANCED OR METASTATIC NON-SMALL CELL LUNG CANCER WITH A KRAS G12C MUTATION. EU-CTR. 2023. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2022-003048-28	A1 andere Population
790.	2022-003662-21	Clinical and Immunologic Activity of Nemvaleukin Alfa With a Less Frequent IV Dosing Schedule as Monotherapy and in Combination With Pembrolizumab and Impact on Tumor Microenvironment in Solid Tumor Patients (ARTISTRY-3). EU-CTR. 2023. [Zugriffsdatum: 09.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2022-003662-21	A1 andere Population
Clinical Trials Information System (CTIS)			
791.	2022-500820-31-00	A Phase 2, randomized, open-label three-arm clinical study to evaluate the safety and efficacy of lenvatinib (E7080/MK-7902) in combination with pembrolizumab (MK-3475) versus standard of care chemotherapy and lenvatinib monotherapy in participants with recurrent/metastatic head and neck squamous cell carcinoma (R/M HNSCC) that have progressed after platinum therapy and immunotherapy (PD-1/PD-L1 inhibitors) (LEAP-009). CTIS. 2020. [Zugriffsdatum: 18.09.2025]. Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2022-500820-31-00	A1 andere Population
792.	2022-501253-37-00	A Clinical Trial of Pembrolizumab (MK-3475) Evaluating Predictive Biomarkers in Subjects with Advanced Solid Tumors (KEYNOTE-158). CTIS. 2015. [Zugriffsdatum: 18.09.2025]. Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2022-501253-37-00	A1 andere Population
793.	2022-502381-25-01	A phase I, open-label, multi-center study of KFA115 as a single agent and in combination with pembrolizumab in patients with select advanced cancers. CTIS. 2024. [Zugriffsdatum: 18.09.2025]. Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2022-502381-25-01	A2 andere Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
794.	2022-502751-61-00	European Larynx Organ Preservation Study (ELOS): Induction chemotherapy with Docetaxel and Cisplatin (TP) followed by radiation compared to additional PD-1 inhibition in CPS ≥ 1 advanced laryngeal and hypopharyngeal cancer suitable for laryngectomy selected after short induction early response evaluation. CTIS. 2023. [Zugriffsdatum: 18.09.2025]. Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2022-502751-61-00	A2 andere Intervention
795.	2022-502787-20-00	Phase II, multi-cohort trial of neoadjuvant and post-surgery IO102-IO103 and pembrolizumab in patients with selected resectable tumors. CTIS. 2023. [Zugriffsdatum: 18.09.2025]. Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2022-502787-20-00	A2 andere Intervention
796.	2022-503055-26-00	A Phase 1/2a, Open-label, Dose-finding Trial to Evaluate Safety, Immunogenicity, and Anti-tumor Activity of VB10.16 in Combination with Pembrolizumab in Patients with Unresectable Recurrent or Metastatic HPV16-positive Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. CTIS. 2023. [Zugriffsdatum: 18.09.2025]. Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2022-503055-26-00	A1 andere Population
797.	2023-503812-34-00	C5721001 - Open Label Phase 2 Study of Tisotumab Vedotin for Locally Advanced or Metastatic Disease in Solid Tumors. CTIS. 2018. [Zugriffsdatum: 18.09.2025]. Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-503812-34-00	A2 andere Intervention
798.	2023-504150-35-00	Akynzeo as antiemetic treatment in patients with endometrial cancer treated with taxane - platinum combination chemotherapy. NOEME study.. CTIS. 2023. [Zugriffsdatum: 18.09.2025]. Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-504150-35-00	A1 andere Population
799.	2023-504308-27-00	BEAMION Lung-2: A Phase III, open-label, randomized, activecontrolled, multi-centre trial evaluating orally administered zongertinib (BI 1810631) compared with standard of care as first-line treatment in patients with unresectable, locally advanced or metastatic nonsquamous non-small cell lung cancer harbouring HER2 tyrosine kinase domain mutations. CTIS. 2024. [Zugriffsdatum: 18.09.2025]. Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-504308-27-00	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
800.	2023-504478-39-00	EORTC-2014-HNCG: PROLoNg: Pembrolizumab and Radiotherapy for OLigometastatic squamous cell carcinoma of the head and Neck: a randomized phase III study. CTIS. 2024. [Zugriffsdatum: 18.09.2025]. Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-504478-39-00	A1 andere Population
801.	2023-505145-93-00	A Phase I/II, Open-Label, Multi-Center Study of ALE.C04 (anti-Claudin-1 Antibody) as a Single Agent and in Combination with Pembrolizumab (anti-PD-1 antibody) in Adult Patients with Recurrent or Metastatic (R/M) Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. CTIS. 2023. [Zugriffsdatum: 18.09.2025]. Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-505145-93-00	A1 andere Population
802.	2023-506092-10-00	BelieveIT-201: A Randomized, Phase 2, Open-label Trial of TransCon TLR7/8 Agonist in Combination with Pembrolizumab, TransCon TLR7/8 Agonist in Combination with TransCon IL-2 β/γ , or Pembrolizumab Monotherapy as Neoadjuvant Therapy in Participants with Stage III-IVA Resectable Locoregionally Advanced Head and Neck Squamous Cell Carcinoma (LA-HNSCC). CTIS. 2024. [Zugriffsdatum: 18.09.2025]. Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-506092-10-00	A2 andere Intervention
803.	2023-507365-26-00	Combination of pembrolizumab with oral metronomic cyclophosphamide in patients with chest wall breast cancer (PERICLES): A phase II study. CTIS. 2020. [Zugriffsdatum: 18.09.2025]. Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-507365-26-00	A1 andere Population
804.	2023-508340-22-00	A PHASE 2 STUDY OF ALX148 IN COMBINATION WITH PEMBROLIZUMAB IN PATIENTS WITH ADVANCED HEAD AND NECK SQUAMOUS CELL CARCINOMA (ASPEN-03). CTIS. 2022. [Zugriffsdatum: 18.09.2025]. Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-508340-22-00	A2 andere Intervention
805.	2023-508342-17-00	A PHASE 2 STUDY OF ALX148 IN COMBINATION WITH PEMBROLIZUMAB AND CHEMOTHERAPY IN PATIENTS WITH ADVANCED HEAD AND NECK SQUAMOUS CELL CARCINOMA (ASPEN-04). CTIS. 2021. [Zugriffsdatum: 18.09.2025]. Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-508342-17-00	A2 andere Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
806.	2023-508418-40-00	A Phase 1b/2, Open-label Study of Amivantamab Monotherapy and Amivantamab in Addition to Standard of Care Therapeutic Agents in Participants with Recurrent/Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma OrigAMI-4. CTIS. 2024. [Zugriffsdatum: 18.09.2025]. Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-508418-40-00	A1 andere Population
807.	2023-508517-16-00	A Phase 1/2, Open-label, Dose-escalation, and Dose-expansion Study Evaluating the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Preliminary Efficacy of D3S-001 Monotherapy or Combination Therapy in Subjects with Advanced Solid Tumors with a KRAS p.G12C Mutation". CTIS. 2024. [Zugriffsdatum: 18.09.2025]. Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-508517-16-00	A1 andere Population
808.	2023-508526-10-00	A First-in-Human, Open-label, Dose-escalation Trial With Expansion Cohorts to Evaluate Safety and Anti-tumor Activity of GEN1042 in Subjects With Malignant Solid Tumors. CTIS. 2019. [Zugriffsdatum: 18.09.2025]. Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-508526-10-00	A2 andere Intervention
809.	2023-509059-15-00	First-in-human, open-label, dose-escalation trial with expansion cohorts to evaluate safety of GEN1046 in subjects with malignant solid tumors. CTIS. 2019. [Zugriffsdatum: 18.09.2025]. Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-509059-15-00	A2 andere Intervention
810.	2023-509471-17-00	C4221023 - A PHASE 2, RANDOMIZED, OPEN-LABEL STUDY OF ENCORAFENIB AND BINIMETINIB PLUS PEMBROLIZUMAB VERSUS NIVOLUMAB AND IPILIMUMAB IN PARTICIPANTS WITH BRAF V600E/K MUTATION-POSITIVE MELANOMA WHO PROGRESSED DURING OR AFTER PRIOR TREATMENT WITH ANTI-PD-1 THERAPY. CTIS. 2023. [Zugriffsdatum: 18.09.2025]. Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-509471-17-00	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
811.	2023-509917-35-00	A Phase 2, Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Proof-of-Concept Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Tolerability, and Effects on Tumour Biomarkers of the NOX1/4 Inhibitor Setanaxib, when Administered with the PD-1 Inhibitor Pembrolizumab, in Patients with Recurrent or Metastatic Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck (SCCHN). CTIS. 2021. [Zugriffsdatum: 18.09.2025]. Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-509917-35-00	A1 andere Population
812.	2023-510307-22-00	A study to test BI 765179 alone and in combination with ezablenimab in patients with advanced cancer (solid tumors) and BI 765179 in combination with pembrolizumab in patients with advanced head and neck cancer. CTIS. 2021. [Zugriffsdatum: 18.09.2025]. Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-510307-22-00	A2 andere Intervention
813.	2023-510320-71-00	PEVOsq: Phase II basket trial evaluating the efficacy of a combination of pembrolizumab and vorinostat in patients with recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma. CTIS. 2020. [Zugriffsdatum: 18.09.2025]. Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-510320-71-00	A1 andere Population
814.	2023-510323-30-00	A phase 3 randomized, open-label study to evaluate the efficacy and safety of petosemtamab plus pembrolizumab vs pembrolizumab in first-line treatment of recurrent or metastatic PD-L1+ head and neck squamous cell carcinoma.. CTIS. 2024. [Zugriffsdatum: 18.09.2025]. Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-510323-30-00	A1 andere Population
815.	2024-510762-16-00	TACTI-003 (Two ACTIVE Immunotherapeutics): A multicenter, open label, randomized, Phase II trial to investigate a soluble LAG-3 fusion protein, efitlagimod alpha (efti; IMP321) in combination with pembrolizumab (PD-1 antagonist) for first line treatment of subjects with unresectable recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (HNSCC). CTIS. 2021. [Zugriffsdatum: 18.09.2025]. Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-510762-16-00	A1 andere Population
816.	2024-510779-39-00	A Phase 2, Multicenter Study of Autologous Tumor Infiltrating Lymphocytes (LN-144/LN-145/LN-145-S1) in Patients with Solid Tumors. CTIS. 2019. [Zugriffsdatum: 18.09.2025]. Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-510779-39-00	A2 andere Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
817.	2024-511319-91-00	(22615 SOHO-02) A Phase 3 open-label, randomized, active-controlled, multicenter trial to evaluate the efficacy and safety of orally administered BAY 2927088 compared with standard of care as a first-line therapy in patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) with HER2-activating mutations. CTIS. 2024. [Zugriffsdatum: 18.09.2025]. Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-511319-91-00	A1 andere Population
818.	2024-511561-10-00	A Phase II Multi-Arm (basket) Trial Investigating the Safety and Efficacy of IO102-IO103 in Combination with Pembrolizumab, as First-line Treatment for Patients with Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC), Squamous Cell Carcinoma of Head and Neck (SCCHN), or Metastatic Urothelial Bladder Cancer (mUBC). CTIS. 2022. [Zugriffsdatum: 18.09.2025]. Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-511561-10-00	A2 andere Intervention
819.	2024-511750-53-00	A Phase 1/2, Multicenter, Open Label, Dose Escalation & Dose Expansion Study of JK08, an IL-15 Antibody Fusion Protein Targeting CTLA-4, Monotherapy or in Combination in Patients with Unresectable Locally Advanced or Metastatic Cancer. CTIS. 2022. [Zugriffsdatum: 18.09.2025]. Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-511750-53-00	A1 andere Population
820.	2024-511901-52-00	Pembrolizumab and olaparib in recurrent/metastatic, platinum resistant nasopharyngeal cancer. POINT study. CTIS. 2022. [Zugriffsdatum: 18.09.2025]. Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-511901-52-00	A1 andere Population
821.	2024-512015-47-00	A Phase 3 Randomized, Open-Label Clinical Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Pembrolizumab plus Epacadostat, Pembrolizumab Monotherapy, and the EXTREME Regimen as First line Treatment for Recurrent or Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma (KEYNOTE-669/ECHO-304). CTIS. 2018. [Zugriffsdatum: 18.09.2025]. Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-512015-47-00	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
822.	2024-512038-13-00	C4221016 - A Phase 3, Randomized, Double-Blind Study of Encorafenib and Binimetinib Plus Pembrolizumab Versus Placebo Plus Pembrolizumab in Participants with BRAF V600E/K Mutation-Positive Metastatic or Unresectable Locally Advanced Melanoma. CTIS. 2021. [Zugriffsdatum: 18.09.2025]. Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-512038-13-00	A1 andere Population
823.	2024-512227-36-00	A Multicenter, Open-Label, Phase I/II Study of EOS884448 in combination with standard of care and/or investigational therapies in participants with advanced solid tumors. CTIS. 2021. [Zugriffsdatum: 18.09.2025]. Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-512227-36-00	A2 andere Intervention
824.	2024-512297-96-01	Carboplatin + Paclitaxel + Cetuximab (PCC) after failure of first line Pembrolizumab with or without chemotherapy in recurrent/metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck: CARPACCIO (CARboplatin PAClitaxel Cetuximab IO immuno-oncology). CTIS. 2024. [Zugriffsdatum: 18.09.2025]. Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-512297-96-01	A1 andere Population
825.	2024-513405-31-00	A Phase 2 multicenter, randomized, placebo controlled, double-blind study to assess the safety and efficacy of CC-486 (oral azacitidine) in combination with pembrolizumab (MK-3475) versus pembrolizumab plus placebo in subjects with previously treated locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer. CTIS. 2015. [Zugriffsdatum: 18.09.2025]. Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-513405-31-00	A1 andere Population
826.	2024-513707-14-00	MOIO_Randomized phase III trial of standard immunotherapy (IO) by checkpoint inhibitors, versus reduced dose intensity of IO in patients with locally advanced or metastatic cancer in response after 6 months of standard IO. CTIS. 2022. [Zugriffsdatum: 18.09.2025]. Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-513707-14-00	A1 andere Population
827.	2024-514875-16-00	Reduction in the number of chemotherapy cycles in combination with Pembrolizumab in first-line treatment of PD-L1-positive recurrent or metastatic head and neck squamous cell carcinomas. CTIS. 2024. [Zugriffsdatum: 18.09.2025]. Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-514875-16-00	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
828.	2024-514953-31-00	A Phase II, Multicenter, Randomized Study of Cetuximab Plus/Minus Weekly Paclitaxel After Progression To First-Line Pembrolizumab Plus Platinum-5FU in Subjects with Recurrent/Metastatic Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck (ERBIOTAX). CTIS. 2025. [Zugriffsdatum: 18.09.2025]. Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-514953-31-00	A1 andere Population
829.	2024-514979-17-04	Pembrolizumab beyond RECIST progression and oral metronomic cyclophosphamide in metastatic urothelial cancer: a single-arm, monocentre, phase 2 trial: minotauRO study. CTIS. 2022. [Zugriffsdatum: 18.09.2025]. Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-514979-17-04	A1 andere Population
830.	2024-515538-34-00	A Phase 2/3, Randomized Study of INBRX-106 Combined With Pembrolizumab Versus Pembrolizumab as First Line Treatment for Patients With Recurrent or Metastatic (R/M) Head and Neck Squamous Cell Carcinoma (HNSCC) Expressing PD-L1 (CPS ≥ 20) (Hexagon-HN). CTIS. 2025. [Zugriffsdatum: 18.09.2025]. Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-515538-34-00	A1 andere Population
831.	2024-516536-10-00	Combined Pembrolizumab and Lenvatinib after definitive Chemoradiation of locally advanced HNSCC in PD-L1 positive patients (CPS ≥ 1). CTIS. 2024. [Zugriffsdatum: 18.09.2025]. Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-516536-10-00	A2 andere Intervention
832.	2024-517091-38-00	A study to test whether treatment with BI 770371 in combination with pembrolizumab with or without cetuximab helps people with head and neck cancer compared with pembrolizumab alone. CTIS. 2025. [Zugriffsdatum: 18.09.2025]. Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-517091-38-00	A1 andere Population
833.	2024-517378-22-00	Immune checkpoint inhibitors and Carbon ion radiotherapy in solid Cancers with stable disease (ICONIC). CTIS. 2023. [Zugriffsdatum: 18.09.2025]. Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-517378-22-00	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
834.	2024-520264-33-00	Randomized phase III trial of sequential Re-Radiochemotherapy and Pembrolizumab versus Immuno(chemo)therapy for locoregionally recurrent PD-L1 positive HNSCC (CPS $\geq$ 1). CTIS. 2025. [Zugriffsdatum: 18.09.2025]. Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-520264-33-00	A2 andere Intervention
835.	2025-520735-16-00	Electrochemotherapy as a first line treatment in recurrent squamous cell carcinoma of the oral cavity and oropharynx: a randomized controlled trial (ECT-HN). CTIS. 2019. [Zugriffsdatum: 18.09.2025]. Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2025-520735-16-00	A2 andere Intervention

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-99 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 4-99 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-99 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie KEYNOTE 689

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Eine randomisierte, multizentrische, aktivkontrollierte offene Phase-III-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Pembrolizumab als neoadjuvante Therapie sowie Pembrolizumab in Kombination mit SoC Strahlentherapie ± Cisplatin und weitergeführt als Monotherapie als postoperative adjuvante Therapie gegenüber SoC nach chirurgischer Resektion als postoperative adjuvante Therapie bei erwachsenen behandlungsnaiven Patient:innen mit neu diagnostiziertem Stadium III-IVA des resezierbaren lokal fortgeschrittenen HNSCC. Das Ereignisfreie Überleben war das primäre Studienziel der Studie KEYNOTE 689 und wurde durch ein BICR bewertet.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Randomisierte, aktivkontrollierte offene Phase-III-Studie. Geeignete Patient:innen wurden mit Zuteilungsverhältnis 1:1 in folgende Studienarme randomisiert: Interventionsarm: • Neoadjuvante Phase: Pembrolizumab als Monotherapie (2 Zyklen), im Anschluss • Tumorresektion, gefolgt von • Adjuvante Phase: Pembrolizumab (15 Zyklen) in Kombination mit Radiochemotherapie oder Bestrahlung Kontrollarm: • Tumorresektion, gefolgt von • Adjuvante Phase: Radiochemotherapie oder Bestrahlung
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<u>Amendment 4 vom 17. Juni 2019:</u> • Der Stratifizierungsfaktor PD-L1 TPS-Status (TPS < 50 % vs. TPS ≥ 50 %) wurde der Randomisierung hinzugefügt. <u>Amendment 8 vom 07. September 2023:</u> • Die Definition des primären Endpunkts Ereignisfreies Überleben wurde aktualisiert. • Der Endpunkt Major Pathological Response wurde von einem primären Endpunkt zu einem sekundären Endpunkt umkategorisiert.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		- Die ursprünglich geplante erste Interimsanalyse wurde entfernt (nur Interimsanalyse der Major Pathological Response) - Die Analysepopulation der Patient:innen mit PD-L1 CPS ≥ 10 wurde hinzugefügt. <u>Amendment 9 vom 29. März 2024:</u> - Die Annahmen an die Überlebensfunktion für den primären Endpunkt Ereignisfreies Überleben in der Kontrollgruppe wurden angepasst und ein konservativeres HR für das Ereignisfreie Überleben in der Teilpopulation mit CPS ≥ 10 basierend auf Studiendaten der Studie KEYNOTE 412 angenommen.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<u>Einschlusskriterien:</u> - Patient:innen mit histologisch bestätigter neuer Diagnose eines resezierbaren, nicht-metastasierten HNSCC festgestellt durch den:die Prüfarzt:Prüfärztin, wobei entweder ein p16-positives Oropharyngealkarzinom im Stadium III oder ein p16-negatives Oropharyngealkarzinom in den Stadien III oder IVA oder ein Plattenepithelkarzinom des Larynx, Hypopharynx oder der Mundhöhle in den Stadien III oder IVA vorliegen musste. - In der Lage, sich einer Tumorresektion zu unterziehen basierend auf der Entscheidung des:der Prüfarztes:Prüfärztin. Diese Entscheidung musste durch Mitglieder eines multidisziplinären Teams bestätigt werden. - Patient:innen, die am Tag der Unterzeichnung der Einverständniserklärung mindestens 18 Jahre alt waren - Verwendung einer zuverlässigen Methode zur Kontrazeption bei Männern im zeugungsfähigen und Frauen im gebärfähigen Alter - Weibliche Patientinnen sind nicht schwanger oder stillen nicht. - Evaluierbare Tumorlast (messbare und/oder nicht messbare Läsionen) gemäß RECIST 1.1. - Biopsie der Tumoraläsion vorhanden - Bei Oropharyngealkarzinom liegt der HPV-Status vor

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		• Innerhalb von 10 Tagen vor der Randomisierung einen ECOG-Leistungsstatus von 0 bis 1 • Angemessene Organfunktionen <u>Ausschlusskriterien:</u> • Lokal fortgeschrittenes HNSCC im Stadium T4b und/oder N3 • Karzinome außerhalb des Oropharynx, Larynx, Hypopharynx oder der Mundhöhle, wie z. B. im Nasopharyngealbereich oder in den Nebenhöhlen • Schwangere oder stillende Frauen oder solche, die während der voraussichtlichen Dauer der Studie ein Kind erwarten • Eine vorherige Therapie mit einem Anti-PD-1-, Anti-PD-L1- oder Anti-PD-L2-Wirkstoff oder einem Wirkstoff, der auf einen anderen ko-inhibitorischen T-Zell-Rezeptor gerichtet ist • Patient:innen, die vor Randomisierung eine Radiotherapie oder eine systemische Krebstherapie einschließlich Prüfpräparaten für das vorliegende Karzinom erhalten hatten • Innerhalb von 30 Tagen vor Randomisierung einen Lebendimpfstoff erhalten • Teilnahme an einer klinischen Interventionsstudie mit einem Prüfpräparat oder -gerät oder innerhalb von 4 Wochen vor Randomisierung • Diagnose einer Immunschwäche oder Erhalt einer systemischen Steroidtherapie oder einer anderen Form der immunsuppressiven Therapie innerhalb von 7 Tagen vor der ersten Dosis der Studienbehandlung • Bekannte weitere Malignität, die progredient ist oder aktive Behandlung innerhalb der letzten 3 Jahre erforderte • Patient:innen mit radiografisch erkennbaren Metastasen des zentralen Nervensystems und/oder karzinomatöse Meningitis • Patient:innen mit Hörverlust $\geq$ Grad 2 • Patient:innen mit Neuropathie $\geq$ Grad 2 • Patient:innen mit Blutung Grad 3-4 aufgrund der vorliegenden Malignität • Vorherige Operation vor Randomisierung von der sich der:die Patient:in noch nicht adäquat erholt hat

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		• Vorherige allogene Gewebe-/Organtransplantation • Bekannte Überempfindlichkeit gegen die Bestandteile der Studienmedikation oder deren Analoga • Eine aktive Autoimmunerkrankung, die in den letzten 2 Jahren eine systemische Behandlung erforderlich gemacht hat. Eine Ersatztherapie gilt nicht als Form der systemischen Behandlung • Vorgeschichte einer Pneumonitis (nicht infektiös), die Steroide erforderte, oder aktuelle Pneumonitis • Aktive Infektion, die eine systemische Therapie erfordert • Vorgeschichte einer Humanes Immundefizienz-Virus (HIV)-Infektion • Vorgeschichte einer Hepatitis B oder aktive Hepatitis C • Vorgeschichte oder aktuelle Anzeichen einer Erkrankung, Therapie, Laboranomalie oder eines anderen Umstands, die die Ergebnisse der Studie verfälschen oder die Teilnahme während der gesamten Dauer der Studie beeinträchtigen könnten. • Bekannte psychiatrische Störungen oder Drogenmissbrauch, die die Zusammenarbeit mit den Anforderungen der Studie beeinträchtigen würden.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Die Studie wurde an 192 Studienzentren in 24 Ländern durchgeführt: Argentinien, Australien, Belgien, Brasilien, Chile, Deutschland, Frankreich, Irland, Israel, Japan, Kanada, Kolumbien, Österreich, Polen, Portugal, Russland, Schweiz, Spanien, Südkorea, Ukraine, Ungarn, Vereinigtes Königreich, Vereinigte Staaten von Amerika
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Arm 1 (Pembrolizumab): • Neoadjuvante Therapie: Pembrolizumab 200 mg als 30 minütige i.v. Infusion an Tag 1 alle drei Wochen für 2 Zyklen • Tumorresektion • Adjuvante Therapie: ○ <u>Patient:innen mit niedrigem postoperativen Risikoprofil:</u> Pembrolizumab 200 mg als 30 minütige i.v. Infusion an Tag 1 alle drei Wochen für 15 Zyklen und Radiotherapie in einer Gesamtdosis

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		von 60 Gy; wird verabreicht in 30 Einzeldosen (2,0 Gy pro Tag), an jeweils 5 Tagen pro Woche (wöchentlicher Start an Tag 1, 8 und 15) ○ <u>Patient:innen mit hohem postoperativen Risikoprofil:</u> Pembrolizumab 200 mg als 30 minütige i.v. Infusion an Tag 1 alle drei Wochen für 15 Zyklen und Radiotherapie in einer Gesamtdosis von 60 Gy; wird verabreicht in 30 Einzeldosen (2,0 Gy pro Tag), an jeweils 5 Tagen pro Woche (wöchentlicher Start an Tag 1, 8 und 15) und Cisplatin 100 mg/m² KOF i.v. jeweils an Tag 1 eines dreiwöchigen Zyklus. Behandlung beschränkt auf maximal 3 Zyklen. Arm 2 (SoC) • Neoadjuvante Therapie: keine • Tumorresektion • Adjuvante Therapie: ○ <u>Patient:innen mit niedrigem postoperativen Risikoprofil:</u> Radiotherapie in einer Gesamtdosis von 60 Gy; wird verabreicht in 30 Einzeldosen (2,0 Gy pro Tag), an jeweils 5 Tagen pro Woche (wöchentlicher Start an Tag 1, 8 und 15) ○ <u>Patient:innen mit hohem postoperativen Risikoprofil:</u> Radiotherapie in einer Gesamtdosis von 60 Gy; wird verabreicht in 30 Einzeldosen (2,0 Gy pro Tag), an jeweils 5 Tagen pro Woche (wöchentlicher Start an Tag 1, 8 und 15) und Cisplatin 100 mg/m² KOF i.v. jeweils an Tag 1 eines dreiwöchigen Zyklus. Behandlung beschränkt auf maximal 3 Zyklen.
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten	Primärer Endpunkt: • Ereignisfreies Überleben

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	Sekundäre Endpunkte: • Major Pathological Response • Gesamtüberleben • Pathologische Komplettremission • Nebenwirkungen • EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-H&N35 Explorative Endpunkte: • Fernmetastasenfreies Überleben • EQ-5D-5L
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Siehe Item 3b
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die geplante Fallzahl ist 714 Patient:innen, was in einer Subpopulation von ca. 462 Patient:innen mit PD-L1 CPS ≥ 10 bzw. einer Subpopulation von ca. 680 Patient:innen mit CPS ≥ 1 resultiert. In der Subpopulation mit CPS ≥ 10 hat die Studie ca. 94,9 % Power, einen Behandlungseffekt im Ereignisfreien Überleben zugunsten von Pembrolizumab mit HR 0,62 und einseitigem Signifikanzniveau $\alpha = 2,5\%$ nachzuweisen. Bei einem angenommenen HR von 0,65 und einseitigem Signifikanzniveau $\alpha = 2,45\%$ wird eine Power von ca. 84,9 % für das Testen des Behandlungseffekts beim Gesamtüberleben in derselben Subpopulation erreicht.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Interimsanalyse 1: ereignisgetrieben nach ca. 207 Ereignissen im primären Endpunkt Ereignisfreies Überleben in der Subpopulation der Patient:innen mit CPS ≥ 10 und nach ca. 6 Monaten Beobachtungszeit aller Patient:innen nach Randomisierung. Interimsanalyse 2: ereignisgetrieben nach ca. 232 Ereignissen im primären Endpunkt Ereignisfreies Überleben in der Subpopulation der Patient:innen mit CPS ≥ 10 und nach ca. 22 Monaten Beobachtungszeit aller Patient:innen nach Randomisierung. Finale Analyse: ereignisgetrieben nach ca. 201 Todesfällen in der Subpopulation der Patient:innen mit CPS ≥ 10 und nach ca. 34 Monaten Beobachtungszeit aller Patient:innen nach Randomisierung.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierung erfolgte zentral durch ein interaktives Web- oder Sprachdialogsystem (IVRS/IWRS).

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Lokalisation des Primärtumors (Oropharynx/Mundhöhle vs. Larynx vs. Hypopharynx), Tumorstadium (III vs. IVA) und PD-L1 TPS-Status (TPS < 50 % vs. TPS ≥ 50%).
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 Zuteilung zu den Behandlungsgruppen/Randomisierung erfolgte zentral über IVRS/IWRS im Zuteilungsverhältnis 1 : 1 in die Behandlungsarme.
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?	Der Sponsor generierte die randomisierte Zuteilungssequenz für die Zuordnung der Behandlung. Die Randomisierung wurde in IVRS/IWRS implementiert.
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) Nein b) Nein c) Nein Die Studie KEYNOTE 689 ist eine offene Studie, Patient:innen und Prüfarzt:innen waren nicht verblindet. Bildgebende und pathologische Daten, die in die Endpunktanalyse einfließen, wurden durch ein verblindetes, zentrales Komitee beurteilt.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Wirksamkeitsanalysen basierten auf der ITT-Population, die alle randomisierten Patient:innen umfasst und auf den Subpopulationen der Patient:innen mit PD-L1 CPS ≥ 10 bzw. CPS ≥ 1. Die Patient:innen werden in die Behandlungsgruppe zugeordnet, in die sie randomisiert worden waren. Die APaT-Population wird für die Analysen sämtlicher Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen herangezogen. Die APaT-Population ist definiert als alle randomisierten Patient:innen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation verabreicht bekommen haben. Patient:innen werden bei den Auswertungen der Behandlung zugeordnet, welche sie anfänglich tatsächlich bekommen haben.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Das Ereignisfreie Überleben und das Gesamtüberleben werden mittels Ereigniszeitanalysen ausgewertet. Die Bestimmung des HR inklusive zugehörigem 95%-KI basiert auf der Anwendung eines stratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modells.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Subgruppenanalysen wurden für den primären Endpunkt für die folgenden Variablen durchgeführt: • Lokalisation des Primärtumors (Oropharynx/Mundhöhle vs. Larynx vs. Hypopharynx) • Tumorstadium (III vs. IVA) • PD-L1 TPS-Status (TPS < 50 % vs. TPS ≥ 50 %) • Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre) • Geschlecht (Weiblich vs. Männlich) • Region (Nordamerika vs. Europäische Union vs. Rest der Welt) • Abstammung (Weiß vs. Alle anderen) • Raucherstatus (Nie vs. ehemalige Raucher vs. aktuelle Raucher)
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	Pembrolizumab vs. SoC a) 363 vs. 351 b) 361 vs. 315 c) 363 vs. 351
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe Flow-Chart
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Erste Visite des:der ersten Patienten:Patientin: 17. Dezember 2018 Letzte Visite des:der letzten Patienten:Patientin: Laufende Studie
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Laufende Studie
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

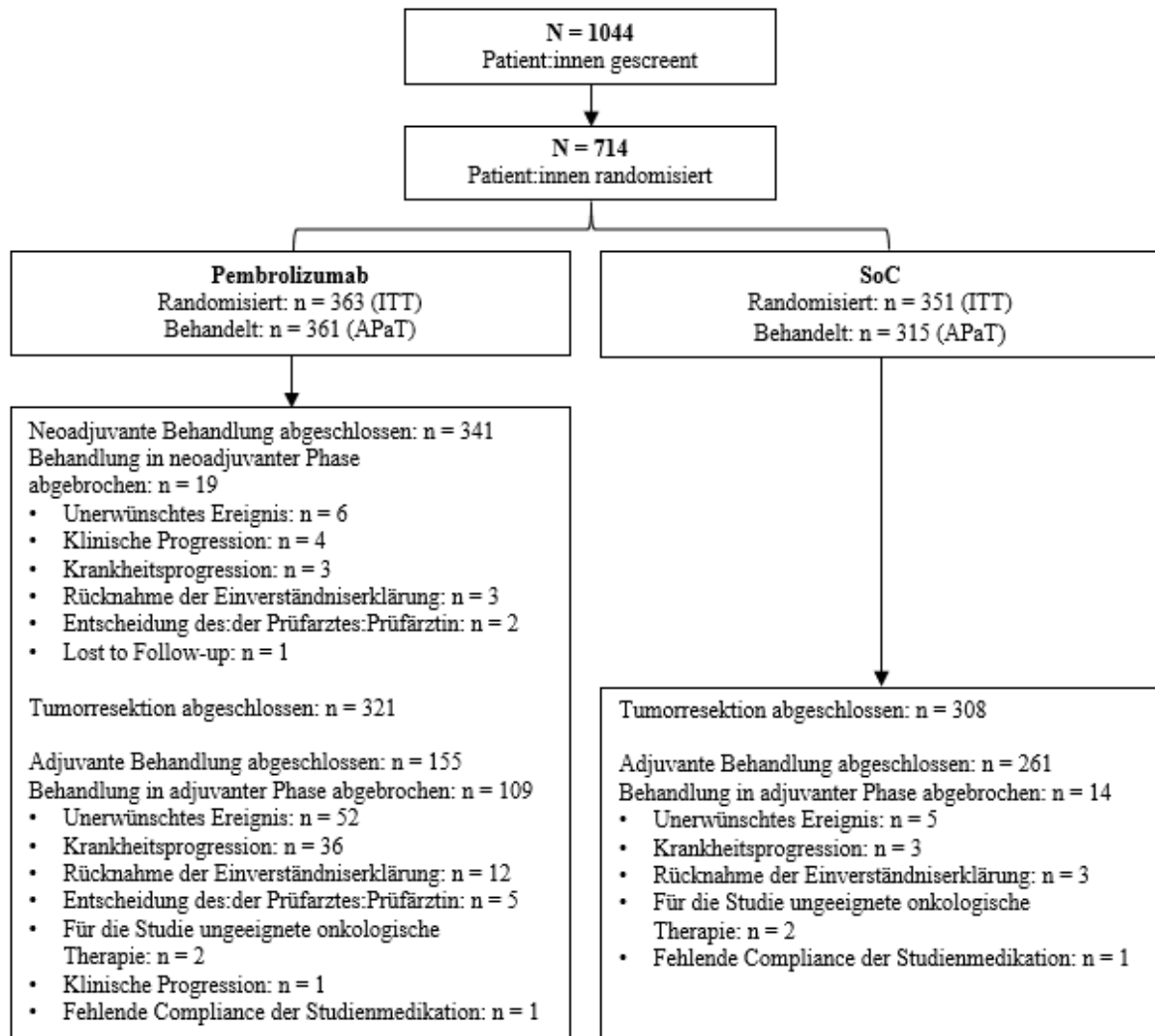


Abbildung 89: Flow-Chart der Studie KEYNOTE 689

APaT: All-Participants-as-Treated; CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; ITT: Intention-To-Treat

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 689

Studie: KEYNOTE 689

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht KEYNOTE 689: A Phase III, Randomized, Open-label Study to Evaluate Pembrolizumab as Neoadjuvant Therapy and in Combination With Standard of Care as Adjuvant Therapy for Stage III-IVA Resectable Locoregionally Advanced Head and Neck Squamous Cell Carcinoma (LA HNSCC) (KEYNOTE 689)	CSR
CSR: Klinischer Studienbericht; HNSCC: Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region; LA: Lokal fortgeschritten	

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien☐ **nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Erzeugung der Randomisierungssequenz wurde in der Studie KEYNOTE 689 adäquat durchgeführt, die Gruppenzuteilung fand verdeckt statt. In dieser offenen Studie waren Patient:innen und behandelnde Personen nicht verblindet. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren wurden nicht identifiziert. Somit wird das Verzerrungspotenzial für die Studie KEYNOTE 689 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:

Es handelt sich um eine offene Studie

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Da es sich bei der Studie KEYNOTE 689 um einen offenen Vergleich der beiden Studienarme handelt, waren die Endpunkterheber:innen nicht verblindet. Das offene Studiendesign hat jedoch keinen Einfluss auf diesen Endpunkt. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren liegen nicht vor und es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesamtüberleben ist somit als niedrig anzusehen.

Endpunkt: Ereignisfreies Überleben**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die für die Ableitung eines Zusatznutzens maßgebliche präspezifizierte Auswertung des Ereignisfreien Überlebens gemäß BICR basiert auf einer verblindeten, unabhängigen und zentralen Bewertung. Für die ebenfalls präspezifizierte Auswertung gemäß Prüfarzt lag, da es sich bei der Studie KEYNOTE 689 um einen offenen Vergleich der beiden Studienarme handelt, keine Verblindung vor. Das Post-hoc adaptierte Ereignisfreie Überleben gemäß BICR basiert ebenfalls auf einer verblindeten, unabhängigen und zentralen Bewertung

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die für die Ableitung eines Zusatznutzens maßgebliche präspezifizierte Auswertung des Ereignisfreien Überlebens gemäß BICR basiert auf einer verblindeten, unabhängigen und zentralen Bewertung. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren liegen nicht vor und es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Ereignisfreies Überleben ist somit als niedrig anzusehen.

Endpunkt: Zeit bis zur ersten Folgetherapie (oder Tod)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Da es sich bei der Studie KEYNOTE 689 um einen offenen Vergleich der beiden Studienarme handelt, erfolgte die Auswertung des Endpunkts Zeit bis zur ersten Folgetherapie (oder Tod) nicht verblindet. Allerdings ist davon auszugehen, dass dabei häufig eine zeitnahe Therapieanpassung erfolgte und somit kein erhöhtes Verzerrungspotenzial vorliegt. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren liegen nicht vor. Auch gibt es keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Somit wird das Verzerrungspotenzial des Endpunkts Zeit bis zur ersten Folgetherapie (oder Tod) als niedrig bewertet.

Endpunkt: Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand**1. Verblindung der Endpunkterheber**☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**☒ **ja** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ niedrig ☒ hoch

Begründung für die Einstufung:

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

In der KEYNOTE 689 liegen die Rücklaufquoten bei allen drei Fragebögen (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-H&N35, EQ-5D VAS) zu Baseline im Interventionsarm bei ca. 95 % und im Kontrollarm bei ca. 91 %. Bis zur post-adjuvanten CRT/RT-Woche 12 lag die Rücklaufquote für alle Fragebögen im Interventionsarm bei ca. 64 % und im Kontrollarm bei ca. 75 %. Weitergehend lagen die Rücklaufquoten zu Woche 51 fragebogenübergreifend bei ca. 41 % im Interventionsarm und bei ca. 43 % im Kontrollarm. Fehlende Beobachtungen lassen sich zum größten Teil durch eine Progression der Patient:innen erklären. Des Weiteren liegt in den Rücklaufquoten kein wesentlicher Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen im Studienverlauf vor.

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für die patientenberichteten Endpunkte zu Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand aufgrund der abnehmenden Rücklaufquoten als hoch eingestuft.

Endpunkt: Ergänzende Morbiditätsendpunkte**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Erhebung des Endpunkts Fernmetastasenfreies Überleben basiert auf einer verblindeten, unabhängigen und zentralen Bewertung gemäß BICR. Die Endpunkte Major Pathological Response und Pathologische Komplettremission basieren auf der Einschätzung unabhängiger, verblindeter Patholog:innen gemäß BIPR.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Erhebung des Endpunkts Fernmetastasenfreies Überleben basiert auf einer verblindeten, unabhängigen und zentralen Bewertung gemäß BICR. Die Endpunkte Major Pathological Response und Pathologische Komplettremission basieren auf der Einschätzung unabhängiger, verblindeter Patholog:innen gemäß BIPR. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren liegen nicht vor und es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Das Verzerrungspotenzial für die ergänzenden Morbiditätsendpunkte ist somit als niedrig anzusehen.

Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ niedrig ☒ hoch

Begründung für die Einstufung:

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

In der KEYNOTE 689 liegen die Rücklaufquoten des Fragebogens EORTC QLQ-C30 zu Baseline im Interventionsarm bei ca. 95 % und im Kontrollarm bei ca. 91 %. Bis zur post-adjuvanten CRT/RT-Woche 12 lag die Rücklaufquote für den EORTC QLQ-C30 im Interventionsarm bei ca. 64 % und im Kontrollarm bei ca. 75 %. Weitergehend lagen die Rücklaufquoten zu Woche 51 bei ca. 41 % im Interventionsarm und bei ca. 43 % im Kontrollarm. Fehlende Beobachtungen lassen sich zum größten Teil durch eine Progression der Patient:innen erklären. Des Weiteren liegt in den Rücklaufquoten kein wesentlicher Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen im Studienverlauf vor.

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den patientenberichteten Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität aufgrund der abnehmenden Rücklaufquoten als hoch eingestuft.

Endpunkt: Nebenwirkungen (Unerwünschte Ereignisse: Gesamtraten, gegliedert nach SOC und PT)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Da es sich bei der Studie KEYNOTE 689 um einen offenen Vergleich der beiden Studienarme handelt, waren die Endpunkterheber:innen nicht verblindet. Die unter Nebenwirkungen dargestellten Endpunkte wurden innerhalb der APaT-Population ausgewertet. Diese umfasst alle Patient:innen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Das ITT-Prinzip wird als hinreichend erfüllt angesehen. Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren liegen nicht vor und es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Das Verzerrungspotenzial für die ergänzenden Morbiditätsendpunkte ist somit als niedrig anzusehen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie**

☐ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein:** Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:**Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

☐ **ja:** Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

☐ **unklar:** Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

☐ **nein:** Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:**Zeitliche Parallelität der Gruppen**

☐ **ja:** Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

☐ **unklar:** Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

☐ **nein:** Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien:**Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)**☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

☐ **unklar:** Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau.☐ **nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:**Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren**☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

☐ **unklar:** Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau.☐ **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:**☐ **ja:** Die Patienten waren verblindet.☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja:** Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:

- Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.
- Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.
- Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.
- Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

- Subgruppen
- Zeitpunkte/-räume
- Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)
- Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)
- Cut-off-points bei Dichotomisierung
- statistischer Verfahren

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

- Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).
- Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.

Zulässige Gründe sind:

- erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung
- Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe
- geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben
- Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.
- Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen. Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
 - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
 - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein.
 - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
 - Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

☐ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

- ☐ **hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

- ☐ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
- ☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- ☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT („intention to treat“-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

- ☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar:** Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein:** Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☐ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

Anhang 4-G: Weitere Ergebnisse

Siehe separates Dokument.