

# Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

*Pembrolizumab (KEYTRUDA®)*

MSD Sharp & Dohme GmbH

## **Modul 4 A**

*Neoadjuvante und adjuvante Behandlung des lokal  
fortgeschrittenen oder frühen triple-negativen  
Mammakarzinoms mit hohem Rezidivrisiko*

Medizinischer Nutzen und  
medizinischer Zusatznutzen,  
Patientengruppen mit therapeutisch  
bedeutsamem Zusatznutzen

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Inhaltsverzeichnis</b> .....	<b>1</b>
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>9</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>15</b>
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	20
4.2 Methodik.....	32
4.2.1 Fragestellung.....	32
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....	34
4.2.3 Informationsbeschaffung.....	37
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	37
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche.....	37
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	39
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA.....	40
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien.....	41
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	42
4.2.5 Informationssynthese und -analyse.....	44
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....	44
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	44
4.2.5.2.1 Patientencharakteristika.....	45
4.2.5.2.2 Patientenrelevanz der Endpunkte.....	45
4.2.5.2.3 Verwendete statistische Methoden.....	58
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	61
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	63
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	63
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche.....	68
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....	71
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	71
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	71
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	71
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	76
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	77
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.....	79
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	80
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	82
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen.....	82
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	97
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	99
4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT.....	99

4.3.1.3.1.1	Mortalität – RCT .....	103
4.3.1.3.1.2	Morbidität – RCT .....	107
4.3.1.3.1.3	Gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT .....	137
4.3.1.3.1.4	Nebenwirkungen – RCT .....	153
4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT.....	233
4.3.1.3.2.1	Überblick über Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen .....	237
4.3.1.3.2.2	Ergebnisse für Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ( $p < 0,05$ ).....	250
4.3.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien - RCT .....	268
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	270
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien .....	270
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche .....	270
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	270
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen .....	271
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT .....	271
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT .....	274
4.3.2.1.4	Nicht zutreffend. Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT .....	274
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien .....	274
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	274
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen .....	274
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen .....	275
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen .....	275
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen .....	275
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen .....	276
4.3.2.3.4	Nicht zutreffend. Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen.....	276
4.3.2.3.5	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	276
4.3.2.3.6	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	277
4.3.2.3.7	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien .....	278
4.3.2.3.7.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien....	278
4.3.2.3.7.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	279
4.3.2.3.8	Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	279
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	280
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise .....	280
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	281
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht .....	286
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte .....	286
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	286
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	286

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen .....	287
4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten .....	287
4.6 Referenzliste.....	288
<b>Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche .....</b>	<b>297</b>
<b>Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....</b>	<b>301</b>
<b>Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....</b>	<b>303</b>
<b>Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken).....</b>	<b>304</b>
<b>Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT .....</b>	<b>400</b>
<b>Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten .....</b>	<b>410</b>
<b>Anhang 4-G : Weitere Ergebnisse .....</b>	<b>429</b>

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 4-1: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für die Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen.....	22
Tabelle 4-2: Übersicht über die zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogenen Endpunkte der Studie KEYNOTE 522 .....	25
Tabelle 4-3 Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für die Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen.....	36
Tabelle 4-4: Übersicht zu den Endpunktkategorien und Endpunkten.....	46
Tabelle 4-5: Systematik zur Darstellung des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT) .....	60
Tabelle 4-6: Kriterien für die Berechnung der Interaktionstests in Anlehnung an das IQWiG-Methodenpapier 7.0 .....	66
Tabelle 4-7: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	72
Tabelle 4-8: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	75
Tabelle 4-9: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	78
Tabelle 4-10: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	80
Tabelle 4-11: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	81
Tabelle 4-12: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	83
Tabelle 4-13: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	86
Tabelle 4-14 Übersicht zu den erfolgten Datenschnitten für KEYNOTE 522 .....	91
Tabelle 4-15: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	92
Tabelle 4-16: Charakterisierung der Studienpopulation (Therapieabbrecher, Studienabbrecher) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Teil 1) .....	94
Tabelle 4-17: Charakterisierung der Studienpopulation (Therapieabbrecher, Studienabbrecher) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Teil 2) .....	95
Tabelle 4-18: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	98
Tabelle 4-19: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	99
Tabelle 4-20: Operationalisierung des Endpunkts Gesamtüberleben .....	103

Tabelle 4-21: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesamtüberleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	103
Tabelle 4-22: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	104
Tabelle 4-23: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben (Kaplan-Meier Raten zu ausgewählten Zeitpunkten) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	105
Tabelle 4-24: Operationalisierung des Endpunkts Ereignisfreies Überleben .....	107
Tabelle 4-25: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Ereignisfreies Überleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	108
Tabelle 4-26: Ergebnisse für den Endpunkt Ereignisfreies Überleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	108
Tabelle 4-27: Art des ersten Ereignisses für den Endpunkt Ereignisfreies Überleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ergänzende Darstellung.....	109
Tabelle 4-28: Operationalisierung des Endpunkts Pathologische Komplettremission (pCR).....	111
Tabelle 4-29: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Endpunkte Pathologische Komplettremission (pCR) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	112
Tabelle 4-30: Ergebnisse für den Endpunkt Pathologische Komplettremission (ypT0/Tis ypN0) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	113
Tabelle 4-31: Ergebnisse für den Endpunkt Pathologische Komplettremission (ypT0 ypN0) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ergänzende Darstellung .....	113
Tabelle 4-32: Ergebnisse für den Endpunkt Resttumorlast aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ergänzende Darstellung .....	114
Tabelle 4-33: Operationalisierung des Endpunkts Brusterhaltende Operation .....	115
Tabelle 4-34: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Brusterhaltende Operation in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	115
Tabelle 4-35: Ergebnisse für den Endpunkt Brusterhaltende Operation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	116
Tabelle 4-36: Operationalisierung der Endpunkte Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand.....	117
Tabelle 4-37: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Endpunkte Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23) und Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	119
Tabelle 4-38: Ergebnisse für den Endpunkt Krankheitssymptomatik aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	121
Tabelle 4-39: Operationalisierung des Endpunkts Gesundheitsbezogene Lebensqualität.....	137
Tabelle 4-40: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	139
Tabelle 4-41: Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	141

Tabelle 4-42: Operationalisierung des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten ..	153
Tabelle 4-43: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	155
Tabelle 4-44: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	156
Tabelle 4-45: Operationalisierung des Endpunkts Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI).....	161
Tabelle 4-46: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	162
Tabelle 4-47: Ergebnisse für den Endpunkt Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	163
Tabelle 4-48: Operationalisierung des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT).....	167
Tabelle 4-49: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ...	168
Tabelle 4-50: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	169
Tabelle 4-51: Ergebnisse für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	208
Tabelle 4-52: Ergebnisse für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	216
Tabelle 4-53: Ergebnisse für den Endpunkt Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (SOC und PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	229
Tabelle 4-54 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen.....	234
Tabelle 4-55: Berechnungen zum Problem der Multiplizität im Zusammenhang mit Subgruppenanalysen.....	236
Tabelle 4-56: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen für den Endpunkt Gesamtüberleben.....	239
Tabelle 4-57: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen für den Endpunkt Ereignisfreies Überleben.....	240
Tabelle 4-58: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen für den Endpunkt Pathologische Komplettremission .....	241
Tabelle 4-59: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen für den Endpunkt Brusterhaltende Operation .....	242
Tabelle 4-60: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen für den Endpunkt Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-BR23 und EQ-5D) .....	243
Tabelle 4-61: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23).....	244

Tabelle 4-62: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten.....	245
Tabelle 4-63: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) .....	246
Tabelle 4-64: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) .....	248
Tabelle 4-65: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (SOC und PT).....	249
Tabelle 4-66: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ( $p < 0,05$ ) für den Endpunkt Brusterhaltende Operation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	251
Tabelle 4-67: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ( $p < 0,05$ ) für den Endpunkt Übelkeit und Erbrechen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	252
Tabelle 4-68: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ( $p < 0,05$ ) für den Endpunkt Schmerz aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	254
Tabelle 4-69: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ( $p < 0,05$ ) für den Endpunkt Symptome im Brustbereich aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	256
Tabelle 4-70: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ( $p < 0,05$ ) für den Endpunkt Zukunftsperspektive aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	258
Tabelle 4-71: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ( $p < 0,05$ ) für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	260
Tabelle 4-72: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ( $p < 0,05$ ) für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	261
Tabelle 4-73: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ( $p < 0,05$ ) für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	262
Tabelle 4-74: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ( $p < 0,05$ ) für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	264
Tabelle 4-75: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ( $p < 0,05$ ) für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	266
Tabelle 4-76: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche .....	271
Tabelle 4-77: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	271
Tabelle 4-78: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	272
Tabelle 4-79: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche .....	272



Tabelle 4-80: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	273
Tabelle 4-81: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen ....	275
Tabelle 4-82: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	275
Tabelle 4-83: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien .....	277
Tabelle 4-84: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien .....	278
Tabelle 4-85: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	278
Tabelle 4-86: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	279
Tabelle 4-87: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	286
Tabelle 4-88 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie KEYNOTE 522 .....	401
Tabelle 4-89 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie KEYNOTE 522.....	411

**Abbildungsverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Abbildung 1: Mehrstufiges Vorgehen zur Durchführung von Subgruppenanalysen und methodisches Vorgehen zur Bewertung möglicher Effektmodifikationen (Eigene Darstellung).....	65
Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	77
Abbildung 3: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesamtüberleben.....	106
Abbildung 4: Ereigniszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Ereignisfreies Überleben .....	110
Abbildung 5: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Erschöpfung zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	124
Abbildung 6: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Übelkeit und Erbrechen zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	125
Abbildung 7: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Schmerzen zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	126
Abbildung 8: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Dyspnoe zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	127
Abbildung 9: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der für die Symptomskala Schlaflosigkeit zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	128
Abbildung 10: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Appetitverlust zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	129
Abbildung 11: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Verstopfung zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	130
Abbildung 12: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Diarrhö zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	131
Abbildung 13: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Nebenwirkungen der systemischen Therapie zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-BR23 mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	132
Abbildung 14: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Symptome im Brustbereich zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-BR23 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	133

Abbildung 15: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Symptome im Armbereich zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-BR23 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	134
Abbildung 16: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Belastung durch Haarausfall zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-BR23 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	135
Abbildung 17: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der VAS des EQ-5D zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	136
Abbildung 18: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler des globalen Gesundheitsstatus zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	143
Abbildung 19: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Funktionsskala Körperliche Funktion zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	144
Abbildung 20: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Funktionsskala Rollenfunktion zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	145
Abbildung 21: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Funktionsskala Emotionale Funktion zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	146
Abbildung 22: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Funktionsskala Kognitive Funktion zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	147
Abbildung 23: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Funktionsskala Soziale Funktion zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	148
Abbildung 24: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Funktionsskala Körperbild zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-BR23 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	149
Abbildung 25: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Funktionsskala Sexuelle Aktivität zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-BR23 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	150
Abbildung 26: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Funktionsskala Sexueller Genuss zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-BR23 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	151
Abbildung 27: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Funktionsskala Zukunftsperspektive zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-BR23 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	152
Abbildung 28: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt.....	157
Abbildung 29: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse.....	158

Abbildung 30: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) .....	159
Abbildung 31: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse.....	160
Abbildung 32: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schwerwiegende immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI) .....	164
Abbildung 33: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schwere immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI) (CTCAE-Grad 3-5) .....	165
Abbildung 34: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Endokrine Erkrankungen für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT).....	180
Abbildung 35: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Nebenniereninsuffizienz für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT).....	181
Abbildung 36: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Hyperthyreose für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT). 182	
Abbildung 37: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Hypophysitis für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT)...	183
Abbildung 38: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Hypothyreose für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT)..	184
Abbildung 39: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Diarrhö für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT).....	185
Abbildung 40: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Gastroösophagealer Reflux für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT).....	186
Abbildung 41: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Schüttelfrost für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT)....	187
Abbildung 42: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Fieber für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT).....	188
Abbildung 43: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Überempfindlichkeit für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT).....	189
Abbildung 44: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Nasopharyngitis für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT).....	190
Abbildung 45: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Rhinitis für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT).....	191
Abbildung 46: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Kreatinin im Blut erhöht für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT).....	192

Abbildung 47: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Neutrophilenzahl erniedrigt für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT).....	193
Abbildung 48: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Gewicht erniedrigt für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT).....	194
Abbildung 49: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Appetit vermindert für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT).....	195
Abbildung 50: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Dehydratation für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) .	196
Abbildung 51: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Hypokaliämie für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT)..	197
Abbildung 52: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Muskelschwäche für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT).....	198
Abbildung 53: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Nackenschmerzen für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT).....	199
Abbildung 54: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Nasenverstopfung für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT).....	200
Abbildung 55: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT).....	201
Abbildung 56: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Dermatitis akneiform für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT).....	202
Abbildung 57: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Dermatitis allergische für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT).....	203
Abbildung 58: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Nageltoxizität für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT)..	204
Abbildung 59: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Juckreiz für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT).....	205
Abbildung 60: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Ausschlag für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT).....	206
Abbildung 61: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Hypotonie für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) .....	207
Abbildung 62: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Endokrine Erkrankungen für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) .....	210

Abbildung 63: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT).....	211
Abbildung 64: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT).....	212
Abbildung 65: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Fieber für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT).....	213
Abbildung 66: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Leber- und Gallenerkrankungen für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT).....	214
Abbildung 67: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Verletzungen, Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT).....	215
Abbildung 68: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Endokrine Erkrankungen für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT).....	219
Abbildung 69: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT).....	220
Abbildung 70: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT).....	221
Abbildung 71: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Erschöpfung für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT).....	222
Abbildung 72: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den SOC Leber- und Gallenerkrankungen für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT).....	223
Abbildung 73: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die PT Alaninaminotransferase erhöht für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT).....	224
Abbildung 74: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Aspartataminotransferase erhöht für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT).....	225
Abbildung 75: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Neutrophilenzahl erniedrig für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT).....	226
Abbildung 76: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT).....	227

Abbildung 77: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Ausschlag makulo-papulös für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) ..... 228

Abbildung 78: Flow-Chart der Studie KEYNOTE 522 ..... 409

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
AEOSI	Adverse Events of Special Interest (immunvermittelte unerwünschte Ereignisse)
AJCC	American Joint Committee on Cancer
AMIce	Arzneimittel-Informationssystem
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
Anti-PD-1	Anti-Programmed Cell Death 1
APaT	All-Participants-as-Treated
ASCO	American Society of Clinical Oncology
AUC	Area Under the Curve
BCS	Breast Conserving Surgery (brusterhaltende Operation[en])
CAP	College of American Pathologists
CHF	Chronic Heart Failure (Herzinsuffizienz)
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 (Coronavirus-Krankheit-2019)
CPS	Combined Positive Score
CSR	Clinical Study Report
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
dFDR	Double False Discovery Rate
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
ECHO	Echokardiografie
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
(e)EORTC QLQ-BR23	(Electronic) European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Breast 23
(e)EORTC QLQ-C30	(Electronic) European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Cancer 30
EFS	Event Free Survival (ereignisfreies Überleben)



<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittel-Agentur)
EMBASE	Excerpta Medica Database
EQ-5D	EuroQoL-5 Dimensions
EU	Europäische Union
EU-CTR	EU Clinical Trials Register
EudraCT	European Union Drug Regulatory Authorities
FAS	Full-Analysis-Set
FDR	False Discovery Rate
FISH	Fluorescence In Situ Hybridization
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HER2	Human Epidermal Growth Factor Receptor 2
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HR	Hazard Ratio
IA	Interimanalyse
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
IHC	Immunhistochemie
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention-To-Treat
i.v.	Intravenös
IVRS	Interaktives Voice Response System (Sprachdialogsystem)
KI	Konfidenzintervall
LDH	Laktatdehydrogenase
LLN	Lower Limit of Normal
LTFU	Long-Term Follow-up
LVEF	Links-ventrikuläre Ejektionsfraktion
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MEDLINE	Medical Literature Analyses and Retrieval System Online
mg	Milligramm
ml	Milliliter

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
MID	Minimal Important Difference
MMRM	Mixed effect Model Repeat Measurement
MTC	Mixed Treatment Comparison
MUGA	Multiple-Gated Radionuklid-Angiografie
MW	Mittelwert
MWD	Mittelwertdifferenz
N	Anzahl der Patient:innen
n	Patient:innen mit Ereignis
NCT	(U. S.) National Clinical Trial
NYHA	New York Heart Association
n. a.	Not applicable (nicht verfügbar/zutreffend)
n. c.	Not calculated (nicht berechnet)
n. d.	Subgruppenanalyse nicht durchgeführt
n. p.	Not performed (nicht durchgeführt)
n. s.	Nicht signifikant (adjustierter p-Wert $\geq 0,05$ )
OP	Operation
OR	Odds Ratio
OS	Overall Survival (Gesamtüberleben)
pCR	Pathological Complete Response (pathologische Komplettremission)
PD-1	Programmed Cell Death 1
PD-L1/PD-L2	Programmed Cell Death – Ligand 1/Programmed Cell Death-Ligand 2
PRO	Patient-Reported Outcomes (patientenberichtete Endpunkte)
PT	Preferred Terms
Q1	Erstes Quartil
Q3	Drittes Quartil
Q3W	Alle drei Wochen
RCB	Residual Cancer Burden (Resttumorlast)
RCT	Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RR	Relatives Risiko

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
RT	Radiotherapy (Strahlentherapie)
SD	Standard Deviation (Standardabweichung)
SE	Standard Error (Standardfehler)
SGB	Sozialgesetzbuch
SMD	Standardisierte Mittelwertdifferenz
SMQs	Standardised MedDRA Queries
SMWD	Standardisierte MWD
SOC	System Organ Class nach MedDRA (Systemorganklasse)
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes UE
TNBC	Triple Negative Breast Cancer (triple-negativer Brustkrebs)
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
TTE	Time-To-Event
UE	Unerwünschtes Ereignis
UK	United Kingdom (Vereinigtes Königreich)
ULN	Upper Limit of Normal
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 in Kombination mit Chemotherapie zur neoadjuvanten und anschließend nach Operation als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder frühen triple-negativen Mammakarzinoms mit hohem Rezidivrisiko bei Erwachsenen, im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT).

Im ersten Nutzenbewertungsverfahren zu Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet wurden durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) im Rahmen der Beschlussfassung zwei Patientengruppen innerhalb des Anwendungsgebiets definiert:

- a) Pembrolizumab in Kombination mit Paclitaxel und Carboplatin gefolgt von Pembrolizumab in Kombination mit Doxorubicin oder Epirubicin und Cyclophosphamid (neoadjuvant) und Pembrolizumab (adjuvant) und
- b) Pembrolizumab in Kombination mit einer anderen Chemotherapie als Paclitaxel und Carboplatin gefolgt von Pembrolizumab in Kombination mit einer anderen Chemotherapie als Doxorubicin oder Epirubicin und Cyclophosphamid (neoadjuvant) und Pembrolizumab (adjuvant).

##### *Patientengruppe a)*

Die MSD Sharp & Dohme GmbH (nachfolgend als MSD bezeichnet) folgt der Entscheidung des G-BA hinsichtlich der festgelegten zVT und wählt eine Chemotherapie nach Maßgabe der/des Ärztin/Arztes, operationalisiert als Paclitaxel und Carboplatin gefolgt von Doxorubicin oder Epirubicin und Cyclophosphamid, als neoadjuvante Therapie vor der Operation sowie Beobachtendes Abwarten, operationalisiert als Placebo, in der adjuvanten Therapie als zVT (siehe auch Abschnitt 3.1.2 in Modul 3A). 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 Abs. 3 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV).

##### *Patientengruppe b)*

MSD legt für die Bewertung des Zusatznutzens von Pembrolizumab im Vergleich mit der zVT für die unter Patientengruppe b) betrachtete Patientenpopulation keine Daten vor, da keine relevante Studie für diese Population identifiziert werden konnte.

## 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, EU Clinical Trials Register (EU-CTR) und im International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP)-Suchportal durchgeführt. Des Weiteren wurden die Internetseite des G-BA, das Suchportal der Europäischen Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency, EMA) sowie das Arzneimittel-Informationssystem (AMIce) nach bewertungsrelevanten Dokumenten durchsucht.

### *Patientengruppe a)*

Mit der Suche in den herangezogenen Datenquellen konnte die Zulassungsstudie KEYNOTE 522 identifiziert werden. Diese dient als Grundlage für den Nachweis des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens im vorliegenden Anwendungsgebiet.

### *Patientengruppe b)*

Es konnte keine relevante Studie identifiziert werden.

## Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

### *Patientengruppe a)*

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

### *Patientengruppe b)*

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
<b>E1 Patientenpopulation</b>	<p>Erwachsene Patient:innen mit lokal fortgeschrittenem oder frühem triple-negativem Mammakarzinom mit hohem Rezidivrisiko</p> <p>(neoadjuvante Therapie gefolgt von adjuvanter Therapie nach Operation)</p> <p>unterteilt in:</p> <p>Patientengruppe a): Pembrolizumab in Kombination mit Paclitaxel und Carboplatin gefolgt von Pembrolizumab in Kombination mit Doxorubicin oder Epirubicin und Cyclophosphamid (neoadjuvant) und Pembrolizumab (adjuvant)</p> <p>Patientengruppe b): Behandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit einer anderen Chemotherapie als Paclitaxel und Carboplatin gefolgt von Pembrolizumab in Kombination mit einer anderen Chemotherapie als Doxorubicin oder Epirubicin und Cyclophosphamid (neoadjuvant) und Pembrolizumab (adjuvant)</p>	Nicht E1
<b>E2 Prüflintervention</b>	<p>Patientengruppe a)</p> <p>Neoadjuvanz: Pembrolizumab 200 mg alle 21 Tage oder 400 mg alle 42 Tage als 30-minütige Infusion in Kombination mit Paclitaxel und Carboplatin gefolgt von Pembrolizumab in Kombination mit Doxorubicin oder Epirubicin und Cyclophosphamid</p> <p>Adjuvanz: Pembrolizumab-Monotherapie 200 mg alle 21 Tage oder 400 mg alle 42 Tage als 30-minütige Infusion</p> <p>Patientengruppe b)</p> <p>Neoadjuvanz: Pembrolizumab 200 mg alle 21 Tage oder 400 mg alle 42 Tage als 30-minütige Infusion in Kombination mit einer anderen Chemotherapie als Doxorubicin oder Epirubicin und Cyclophosphamid</p> <p>Adjuvanz: Pembrolizumab-Monotherapie 200 mg alle 21 Tage oder 400 mg alle 42 Tage als 30-minütige Infusion</p>	Nicht E2
<b>E3 Vergleichsintervention</b>	Chemotherapie nach Maßgabe der/des Ärztin/Arztes <sup>a</sup>	Nicht E3

Einschlusskriterien		Ausschlusskriterien
<b>E4 Patientenrelevante Endpunkte</b>	Erhebung von mindestens einem patientenrelevanten Endpunkt aus den folgenden Endpunktkategorien: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gesamtüberleben</li> <li>• Krankheitssymptomatik</li> <li>• Gesundheitsbezogene Lebensqualität</li> <li>• Nebenwirkungen</li> </ul>	Nicht E4
<b>E5 Studiendauer</b>	Keine Einschränkungen	
<b>E6 Studientyp</b>	Randomisierte kontrollierte Studien	Nicht E6
<b>E7 Publikationstyp</b>	Vollpublikation, Ergebnisbericht aus einem Studienregister bzw. Studienbericht verfügbar	Nicht E7 <sup>b</sup>
<p>a: Chemotherapie entsprechend der aktuellen Zulassung für die genannten Patientenpopulationen und Dosierung nach Fachinformation sowie aktuellen Leitlinien und Empfehlungen zur Behandlung des frühen Mammakarzinoms (siehe „Operationalisierung der zVT“ in Abschnitt 3.1.2 in Modul 3)</p> <p>b: Nicht E7 sowie jeglicher Publikationstyp, in welchem keine zusätzlichen Informationen (zu bereits identifizierten Informationsquellen) dargestellt werden. Dies beinhaltet auch in der bibliografischen Literaturrecherche identifizierte Studienregistereinträge, welche ebenfalls in der Studienregistersuche identifiziert werden</p> <p>RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie</p>		

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

### *Patientengruppe a)*

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 Studienberichten und/oder Studienprotokollen. 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 mithilfe des Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT)-Statements (Item 2b bis Item 14) beschrieben und in Anhang 4-E dargestellt.

Zur Charakterisierung der Studienpopulation werden sowohl demografische als auch krankheitsspezifische Merkmale betrachtet. Für Time-To-Event (TTE)-Analysen der Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen wird die Kaplan-Meier-Methode angewandt. Als Effektschätzer für den Gruppenvergleich wird das Hazard Ratio (HR) mit dem entsprechenden 95 %-Konfidenzintervall (KI) unter Angabe des gewählten statistischen Modells und der eingeschlossenen Einflussgrößen angegeben. Für Morbiditätsendpunkte, die zu festen Zeitpunkten ausgewertet wurden, wird das Relative Risiko (RR) mit dem entsprechenden 95 %-KI unter Angabe des gewählten statistischen Modells und der eingeschlossenen Einflussgrößen angegeben. Für die patientenberichteten Endpunkte zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität werden Mittelwertdifferenzen (MWD) mit dem entsprechenden 95 %-KI unter Angabe des gewählten statistischen Modells und der



eingeschlossenen Einflussgrößen angegeben. Geeignete ergänzende Analysen auf Endpunktebene werden neben den primären Analysen berichtet.

Zur Bestimmung möglicher Effektmodifikatoren werden 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 dargestellt. Zudem werden alle a priori definierten Subgruppenmerkmale für die primären Endpunkte Ereignisfreies Überleben und Pathologische Komplettremission auf mögliche Effektmodifikationen berücksichtigt. Darüber hinaus werden für die patientenrelevanten Endpunkte aus den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen zusätzlich die Subgruppen berichtet, die aus medizinischer Perspektive wichtige Indikatoren für die Erkrankung sind.

#### *Patientengruppe b)*

Es wurde keine für die Nutzenbewertung relevante RCT identifiziert.

### **Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen**

#### *Patientengruppe a)*

Daten zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen von Pembrolizumab in Kombination mit Paclitaxel und Carboplatin gefolgt von Pembrolizumab in Kombination mit Doxorubicin oder Epirubicin und Cyclophosphamid (neoadjuvant) und Pembrolizumab (adjuvant) stehen in Form der direkt mit der zVT vergleichenden Studie KEYNOTE 522 zur Verfügung. Bei der Studie KEYNOTE 522 handelt es sich um eine randomisierte, multizentrische, Placebo-kontrollierte, doppelblinde Phase-III-Studie.

Die Patient:innen wurden in einem Verhältnis 2 : 1 in einen der beiden Studienarme randomisiert:

- Interventionsarm:
  - Neoadjuvante Phase: Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie (Paclitaxel + Carboplatin über 4 Zyklen, gefolgt von [Doxorubicin oder Epirubicin] + Cyclophosphamid über 4 Zyklen)
  - Operation
  - Adjuvante Phase: Pembrolizumab über 9 Zyklen
- Kontrollarm:
  - Neoadjuvante Phase: Placebo in Kombination mit Chemotherapie (Paclitaxel + Carboplatin über 4 Zyklen, gefolgt von [Doxorubicin oder Epirubicin] + Cyclophosphamid über 4 Zyklen)
  - Operation
  - Adjuvante Phase: Placebo über 9 Zyklen

Für die bessere Lesbarkeit werden im Folgenden die Bezeichnungen Interventionsarm und Kontrollarm verwendet.

Die Studie KEYNOTE 522 berichtet die für die vorliegende Nutzenbewertung patientenrelevanten Endpunkte der Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen. Für die vorliegende Nutzenbewertung wird der Datenschnitt vom 23. März 2021 zur Ableitung des Zusatznutzens für die Endpunkte Pathologische Komplettremission (Pathological Complete Response, pCR), Brusterhaltende Operation (Breast Conserving Surgery, BCS) und Unerwünschte Ereignisse (UE) herangezogen, da die Beobachtung für diese Endpunkte zu diesem Zeitpunkt abgeschlossen war. Für alle anderen Endpunkte wird der letztverfügbare Datenschnitt vom 22. März 2024 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 522

Studie: KEYNOTE 522 <sup>a</sup>	Pembrolizumab + Chemotherapie <sup>b/</sup> Pembrolizumab			Placebo + Chemotherapie <sup>c/</sup> Placebo			Pembrolizumab + Chemotherapie <sup>b/</sup> Pembrolizumab vs. Placebo + Chemotherapie <sup>c/</sup> Placebo	
<b>Mortalität</b>								
	Patient:innen mit Ereignis		Mediane Ereignis- zeit <sup>d,e</sup>	Patient:innen mit Ereignis		Mediane Ereignis- zeit <sup>d,e</sup>	Effektschätzer	
	N	n (%)	[95 %-KI]	N	n (%)	[95 %-KI]	[95 %-KI]	p-Wert
Gesamtüberleben	784 <sup>f</sup>	115 (14,7)	Nicht erreicht [-; -]	390 <sup>f</sup>	85 (21,8)	Nicht erreicht [-; -]	HR <sup>g</sup> : 0,66 [0,50; 0,87]	0,003 <sup>h</sup>
<b>Morbidität</b>								
	Patient:innen mit Ereignis		Mediane Ereignis- zeit <sup>d,e</sup>	Patient:innen mit Ereignis		Mediane Ereignis- zeit <sup>d,e</sup>	Effektschätzer	
	N	n (%)	[95 %-KI]	N	n (%)	[95 %-KI]	[95 %-KI]	p-Wert
Ereignisfreies Überleben	784 <sup>f</sup>	159 (20,3)	Nicht erreicht [-; -]	390 <sup>f</sup>	114 (29,2)	Nicht erreicht [-; -]	HR <sup>g</sup> : 0,65 [0,51; 0,83]	< 0,001 <sup>h</sup>
Pathologische Komplettremission (ypT0/Tis ypN0) <sup>i</sup>	784 <sup>f</sup>	494 (63,0)	n.a.	390 <sup>f</sup>	217 (55,6)	n.a.	RR <sup>j</sup> : 1,13 [1,02; 1,26]	0,016 <sup>h</sup>
Brusterhaltende Operation	784 <sup>f</sup>	354 (45,2)	n.a.	390 <sup>f</sup>	178 (45,6)	n.a.	RR <sup>j</sup> : 0,99 [0,87; 1,13]	0,889 <sup>h</sup>

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

Studie: KEYNOTE 522 <sup>a</sup>	Pembrolizumab + Chemotherapie <sup>b/</sup> Pembrolizumab			Placebo + Chemotherapie <sup>c/</sup> Placebo			Pembrolizumab + Chemotherapie <sup>b/</sup> Pembrolizumab vs. Placebo + Chemotherapie <sup>c/</sup> Placebo	
<b>Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand</b>								
	N <sup>k</sup>	MW (SD) zu Baseline	MW (SD) zu LTFU Jahr 1	N <sup>k</sup>	MW (SD) zu Baseline	MW (SD) zu LTFU Jahr 1	MWD [95 %- KI] <sup>l</sup> SMWD [95%-KI] <sup>m</sup>	p-Wert
EORTC QLQ-C30 Symptomskalen								
Erschöpfung	701	19,04 (19,96)	26,59 (22,98)	367	19,38 (19,73)	25,55 (22,59)	0,74 [-2,38; 3,86]	0,642
Übelkeit und Erbrechen	701	2,78 (9,83)	4,57 (11,95)	367	3,09 (10,14)	3,91 (12,31)	0,73 [-1,04; 2,50]	0,418
Schmerzen	701	16,10 (20,09)	20,15 (22,79)	367	16,35 (18,70)	20,27 (22,25)	0,17 [-2,94; 3,29]	0,914
Dyspnoe	701	5,85 (14,77)	12,84 (21,93)	367	6,09 (16,04)	11,62 (19,92)	1,50 [-1,40; 4,39]	0,310
Schlaflosigkeit	701	24,25 (26,99)	25,67 (27,95)	367	25,43 (27,46)	27,15 (30,89)	-1,50 [-5,49; 2,48]	0,460
Appetitverlust	701	8,27 (17,22)	8,62 (19,60)	367	8,90 (18,26)	7,83 (17,85)	0,78 [-1,98; 3,53]	0,579
Verstopfung	701	7,04 (17,12)	12,64 (23,13)	367	9,63 (18,88)	10,73 (21,32)	2,22 [-0,84; 5,29]	0,155
Diarrhö	701	5,33 (13,46)	5,75 (15,49)	367	4,90 (13,04)	4,04 (12,69)	1,83 [-0,31; 3,97]	0,094
EORTC QLQ-BR23 Symptomskalen								
Nebenwirkungen der systemischen Therapie	695	8,11 (10,73)	14,51 (14,00)	362	7,95 (10,72)	13,89 (15,50)	0,53 [-1,44; 2,50]	0,600
Symptome im Brustbereich	695	18,67 (20,36)	15,58 (17,92)	362	18,44 (19,30)	14,73 (19,23)	0,05 [-2,54; 2,64]	0,971
Symptome im Armbereich	695	10,52 (16,40)	17,67 (21,22)	362	10,01 (15,07)	15,93 (20,87)	1,36 [-1,47; 4,19]	0,345
Belastung durch Haarausfall <sup>p</sup>	695	2,21 (10,95)	3,78 (16,31)	362	2,49 (12,53)	4,94 (17,13)	-0,99 [-3,40; 1,42]	0,420
EQ-5D								
VAS	707	81,10 (18,07)	78,31 (16,78)	370	82,59 (16,96)	80,03 (16,35)	-0,86 [-3,17; 1,45]	0,466
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>								
<i>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</i>								
	N <sup>k</sup>	MW (SD) zu Baseline	MW (SD) zu Woche 21	N <sup>k</sup>	MW (SD) zu Baseline	MW (SD) zu Woche 21	MWD [95 %- KI] <sup>l</sup> SMWD [95%-KI] <sup>m</sup>	p-Wert
EORTC QLQ-C30 Globaler Gesundheitsstatus								
Globaler Gesundheitsstatus	701	77,08 (18,49)	74,27 (18,83)	367	78,93 (17,11)	76,23 (17,47)	-0,56 [-3,12; 1,99]	0,665
EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen								
Körperliche Funktion	701	91,89 (12,80)	84,25 (17,87)	367	91,35 (13,46)	85,33 (18,51)	-1,26 [-3,65; 1,12]	0,300
Rollenfunktion	701	90,92 (18,36)	81,86 (24,57)	367	88,96 (20,02)	83,96 (25,04)	-2,23 [-5,70; 1,25]	0,209
Emotionale Funktion	701	76,14 (19,49)	78,64 (21,30)	367	75,20 (20,67)	77,90 (22,85)	1,63 [-1,28; 4,53]	0,272
Kognitive Funktion	701	88,28 (17,73)	81,23 (21,08)	367	88,60 (18,01)	81,69 (21,69)	0,02 [-2,80; 2,85]	0,988
Soziale Funktion	701	87,42 (20,00)	84,51 (23,69)	367	86,83 (20,96)	84,03 (24,50)	0,53 [-2,79; 3,86]	0,754
EORTC QLQ-BR23 Funktionsskalen								
Körperbild	695	90,84 (16,12)	80,27 (24,87)	362	90,81 (16,25)	80,83 (23,37)	0,30 [-2,98; 3,59]	0,856
Sexuelle Aktivität	678	21,80 (24,13)	20,45 (24,50)	353	21,77 (25,23)	20,67 (24,28)	0,13 [-2,90; 3,16]	0,932
Sexueller Genuss <sup>o</sup>	321	57,01 (28,26)	50,21 (25,72)	160	57,92 (32,05)	47,77 (27,73)	3,22 [-1,94; 8,39]	0,220
Zukunftsperspektive	695	53,67 (31,34)	59,62 (31,47)	362	54,33 (31,60)	61,09 (31,14)	-0,65 [-4,95; 3,65]	0,768

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

Studie: KEYNOTE 522 <sup>a</sup>	Pembrolizumab + Chemotherapie <sup>b/</sup> Pembrolizumab			Placebo + Chemotherapie <sup>c/</sup> Placebo			Pembrolizumab + Chemotherapie <sup>b/</sup> Pembrolizumab vs. Placebo + Chemotherapie <sup>c/</sup> Placebo	
<b>Nebenwirkungen</b>								
<i>Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten</i>								
	N	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereignis- zeit <sup>d,e</sup> [95 %-KI]	N	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereignis- zeit <sup>d,e</sup> [95 %-KI]	Effektschätzer [95 %-KI]	p-Wert
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	783 <sup>p</sup>	341 (43,6)	Nicht erreicht [86,4; -]	389 <sup>p</sup>	111 (28,5)	Nicht erreicht [-; -]	HR <sup>g</sup> : 1,72 [1,38; 2,13]	< 0,001 <sup>h</sup>
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)	783 <sup>p</sup>	645 (82,4)	9,1 [8,3; 10,1]	389 <sup>p</sup>	306 (78,7)	9,1 [8,1; 11,4]	HR <sup>g</sup> : 1,10 [0,96; 1,26]	0,185 <sup>h</sup>
Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse	783 <sup>p</sup>	234 (29,9)	Nicht erreicht [-; -]	389 <sup>p</sup>	60 (15,4)	Nicht erreicht [-; -]	HR <sup>g</sup> : 2,11 [1,59; 2,80]	< 0,001 <sup>h</sup>
<p>a: Datenschnitt: Für die Endpunkte Gesamtüberleben, Ereignisfreies Überleben und die patientenberichteten Endpunkte 22. März 2024, für die Endpunkte Pathologische Komplettremission, Brusterhaltende Operation und Unerwünschte Ereignisse 23. März 2021</p> <p>b: Interventionsarm: Pembrolizumab + Paclitaxel + Carboplatin x 4 Zyklen, gefolgt von Pembrolizumab + [Doxorubicin oder Epirubicin] + Cyclophosphamid x 4 Zyklen,</p> <p>c: Kontrollarm: Placebo + Paclitaxel + Carboplatin x 4 Zyklen, gefolgt von Placebo + [Doxorubicin oder Epirubicin] + Cyclophosphamid x 4 Zyklen</p> <p>d: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten</p> <p>e: Für die Endpunkte Gesamtüberleben und Ereignisfreies Überleben: Mediane Ereigniszeit in Monaten; für die Endpunktkategorie Nebenwirkungen: Mediane Ereigniszeit in Wochen</p> <p>f: Anzahl der Patient:innen: Intention-To-Treat-Population</p> <p>g: Cox-Regressions-Modell mit Behandlung als Kovariate, stratifiziert nach Nodalstatus (positiv vs. negativ), Tumorgöße (T1/T2 vs. T3/T4) und Wahl von Carboplatin (Q3W vs. einmal wöchentlich)</p> <p>h: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test)</p> <p>i: Abwesenheit invasiver Tumorzellen in Brust und Lymphknoten</p> <p>j: Mantel-Haenszel-RR, stratifiziert nach Nodalstatus (positiv vs. negativ), Tumorgöße (T1/T2 vs. T3/T4) und Wahl von Carboplatin (Q3W vs. einmal wöchentlich)</p> <p>k: Anzahl der Patient:innen im Full-Analysis-Set für die Daten zu Baseline vorliegen</p> <p>l: Basierend auf einem Constrained Longitudinal Data Modell mit dem jeweiligen PRO-Score als Zielgröße und der Interaktion zwischen Behandlung und Zeitpunkt sowie den Stratifikationsmerkmalen Nodalstatus (positiv vs. negativ), Tumorgöße (T1/T2 vs. T3/T4) und Wahl von Carboplatin (Q3W vs. einmal wöchentlich) als Kovariaten</p> <p>m: Die standardisierte Mittelwertdifferenz (Hedges' g) wird nur berechnet, wenn das Konfidenzintervall für die Mittelwertdifferenz die Null ausschließt</p> <p>n: Bei Patient:innen ohne Haarausfall wurde die Frage "Nur bei Haarausfall ausfüllen: Hat Sie der Haarausfall belastet?" imputiert</p> <p>o: Bei Patient:innen, die nicht sexuell aktiv waren, wurde auf das Item "Sexueller Genuss" keine Antwort gegeben</p> <p>p: Anzahl der Patient:innen: All-Participants-as-Treated Population</p> <p>q: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate (Wald-Konfidenzintervall)</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EQ-5D: EuroQoL-5 Dimensions; EORTC QLQ-BR23: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Breast 23; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Cancer 30; HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall; LTFU: Long-Term Follow-up; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; n: Patient:innen mit Ereignis; N: Anzahl der Patient:innen; n. a.: nicht verfügbar/zutreffend; PRO: Patientenberichtete Endpunkte; Q3W: Alle drei Wochen; RR: Relatives Risiko; SD: Standardabweichung; SMWD: Standardisierte MWD; VAS: Visuelle Analogskala</p>								

*Patientengruppe b)*

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

## Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

### *Patientengruppe a)*

Im Einzelnen begründet sich der medizinische Nutzen und medizinische Zusatznutzen von Pembrolizumab in Bezug auf die Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen wie folgt:

### **Mortalität**

#### ***Gesamtüberleben***

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil (HR [95 %-KI]: 0,66 [0,50; 0,87];  $p = 0,003$ ) der Behandlung mit Pembrolizumab. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wurde in beiden Armen nicht erreicht. Die Überlebensrate nach fünf Jahren beträgt 86,6 % im Interventionsarm und 81,7 % im Kontrollarm.

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

Durch eine Behandlung mit Pembrolizumab wird eine nachhaltige und gegenüber der zVT deutliche Verlängerung des Gesamtüberlebens erreicht. Für den Endpunkt Gesamtüberleben ergibt sich somit ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** von Pembrolizumab.

### **Morbidität**

#### ***Ereignisfreies Überleben***

Für den Endpunkt Ereignisfreies Überleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil (HR [95 %-KI]: 0,65 [0,51; 0,83];  $p < 0,001$ ) der Behandlung mit Pembrolizumab. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wurde in beiden Behandlungsarmen nicht erreicht.

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

Durch eine Behandlung mit Pembrolizumab wird eine nachhaltige und gegenüber der zVT deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens erreicht. Für den Endpunkt Ereignisfreies Überleben ergibt sich somit ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** von Pembrolizumab.

#### ***Pathologische Komplettremission***

Für den Endpunkt Pathologische Komplettremission (ypT0/Tis ypN0) zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil der Behandlung mit Pembrolizumab im Interventionsarm (RR [95 %-KI]: 1,13 [1,02; 1,26];  $p = 0,016$ ).

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Pathologische Komplettremission ist als niedrig zu bewerten.

Durch eine Behandlung mit Pembrolizumab wird eine nachhaltige und gegenüber der zVT bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügigen Verbesserung des

therapierelevanten Nutzens erreicht. Für den Endpunkt Pathologische Komplettremission ergibt sich somit ein **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen** von Pembrolizumab.

### ***Brusterhaltende Operation***

Für den Endpunkt Brusterhaltende Operation zeigt sich kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Brusterhaltende Operation ist als niedrig zu bewerten.

Für den Endpunkt Brusterhaltende Operation ist ein **Zusatznutzen** von Pembrolizumab als **nicht belegt** anzusehen.

### ***Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand***

Für den Endpunkt Krankheitssymptomatik (in den Symptomskalen des European Organization for Research and Treatment of Cancer [EORTC] Cancer Quality of Life Questionnaire – Cancer 30 [QLQ-C30] und des EORTC QLQ-Breast 23 [BR23]) sowie für den Gesundheitszustand (EuroQoL-5 Dimensions [EQ-5D] Visuelle Analogskala (Visual Analogue Scale, VAS) zeigt sich kein relevanter Behandlungseffekt.

Das Verzerrungspotenzial für die Endpunkte Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23) und Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) ist als hoch zu bewerten.

Für den Endpunkt Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand ist ein **Zusatznutzen** von Pembrolizumab als **nicht belegt** anzusehen.

### **Gesundheitsbezogene Lebensqualität**

#### ***Gesundheitsbezogene Lebensqualität***

Für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigt sich weder im globalen Gesundheitsstatus noch in den Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 und des EORTC QLQ-BR23 ein relevanter Behandlungseffekt.

Das Verzerrungspotenzial für die Endpunktkategorie Gesundheitsbezogene Lebensqualität (anhand des globalen Gesundheitsstatus und der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 sowie der Funktionsskalen des EORTC QLQ-BR23) ist als hoch zu bewerten.

Für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität ist ein **Zusatznutzen** von Pembrolizumab als **nicht belegt** anzusehen.

### **Nebenwirkungen**

#### ***Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten***

Bei der Zeit bis zum ersten Auftreten eines schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses (SUE) besteht ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 1,72 [1,38; 2,13];  $p < 0,001$ ) zuungunsten des Interventionsarms.

Bei der Zeit bis zum ersten Auftreten eines schweren unerwünschten Ereignisses (Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE]-Grad 3-5) besteht kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied.

Bei der Zeit bis zum ersten Auftreten eines Therapieabbruchs wegen unerwünschter Ereignisse besteht ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 2,11 [1,59; 2,80];  $p < 0,001$ ) zuungunsten des Interventionsarms.

Das bei Patient:innen in der Studie KEYNOTE 522 beobachtete Sicherheitsprofil von Pembrolizumab zur Behandlung von triple-negativem Brustkrebs (Triple Negative Breast Cancer, TNBC) in der kurativen Situation stimmt in der Gesamtschau mit dem (bereits in der Fachinformation ausgewiesenen) Sicherheitsprofil von Pembrolizumab überein und es wurden keine neuen Sicherheitssignale beobachtet. Die Nebenwirkungen sind in der klinischen Praxis gut beherrschbar.

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

Für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse ergibt sich somit ein **Hinweis auf einen geringeren Nutzen** von Pembrolizumab.

### **Gesamtfazit**

Die im vorliegenden Dossier berichteten Analysen zu patientenrelevanten Endpunkten zeigen in der Gesamtschau einen **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie zur neoadjuvanten und anschließend nach Operation als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder frühen TNBC mit hohem Rezidivrisiko bei Erwachsenen.

Unter einer Behandlung mit Pembrolizumab wird gegenüber der zVT eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens durch Verlängerung des ereignisfreien Überlebens erreicht. Dies führt zu einer langfristigen und dauerhaften Krankheitsfreiheit. Diese Verbesserung übersetzt sich in einen statistisch signifikanten Vorteil im Gesamtüberleben (Overall Survival, OS). Durch die Behandlung mit Pembrolizumab verringert sich das Mortalitätsrisiko um ein Drittel. Dieser Vorteil ist in der vorliegenden kurativen Behandlungssituation bei einem recht jungen Patientenkollektiv von besonders großer Bedeutung.

Wie bei einer zusätzlichen Gabe von Pembrolizumab zu einer Chemotherapie zu erwarten, zeigen sich bei den unerwünschten Ereignissen Effekte zuungunsten von Pembrolizumab. Jedoch ist festzuhalten, dass das Verträglichkeitsprofil von Pembrolizumab im vorliegenden Anwendungsgebiet konsistent mit den bisherigen Erkenntnissen aus früheren Pembrolizumab-Studien ist und sich in der klinischen Praxis gut handhaben lässt. Zudem sind die Patient:innen in der kurativen Therapiesituation bereit, eine größere Belastung durch therapieassoziierte Nebenwirkungen hinzunehmen, um die Erfolgswahrscheinlichkeit der Therapie zu erhöhen. Die Patient:innen wägen gemeinsam mit ihrem Behandlungsteam die vorübergehende

Belastung durch Therapien sorgfältig gegenüber der Chance auf Heilung und dem langfristigen Überlebensvorteil ab.

Bei den patientenberichteten Endpunkten zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Krankheitssymptomatik ergaben sich keine relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Somit ist anzunehmen, dass die häufiger bzw. früher auftretenden unerwünschten Ereignisse die Krankheitssymptomatik und die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patient:innen, welche mit Pembrolizumab behandelt werden, nicht relevant beeinflussen.

Dem beträchtlichen Überlebensvorteil und der Vermeidung von Rezidiven steht ein, zu bisherigen Erkenntnissen, konsistentes Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil gegenüber. Zudem ergaben sich keine relevanten negativen Auswirkungen auf die Krankheitssymptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität, weshalb aus Sicht von MSD das Ausmaß des Zusatznutzens durch die unerwünschten Ereignisse nicht herabgestuft werden sollte. Es besteht somit in der Gesamtschau ein **beträchtlicher Zusatznutzen**.

#### *Patientengruppe b)*

In der systematischen Suche nach Studien für einen Vergleich von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie zur neoadjuvanten und anschließend nach Operation als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder frühen triple-negativen Mammakarzinoms mit hohem Rezidivrisiko konnte keine Studie identifiziert werden, in der Pembrolizumab in Kombination mit einer anderen Chemotherapie als Paclitaxel und Carboplatin gefolgt von Pembrolizumab in Kombination mit einer anderen Chemotherapie als Doxorubicin oder Epirubicin und Cyclophosphamid (neoadjuvant) und Pembrolizumab (adjuvant) gegenüber Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe zur neoadjuvanten Behandlung gefolgt von beobachtendem Abwarten nach Operation vergleichend untersucht wurde. Für eine Bewertung des Zusatznutzens von Pembrolizumab in Patientengruppe b) liegen keine Daten vor. In dieser Population ist ein Zusatznutzen somit nicht belegt.



## 4.2 Methodik

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

### 4.2.1 Fragestellung

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

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

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

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

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

Das Ziel der vorliegenden Untersuchung ist die Ermittlung des Ausmaßes des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie zur neoadjuvanten und anschließend nach Operation als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder frühen triple-negativen Mammakarzinoms mit hohem Rezidivrisiko bei Erwachsenen im Vergleich zur zVT.

#### **Patientenpopulation**

Im vorliegenden Anwendungsgebiet handelt es sich um die Indikationserweiterung von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie zur neoadjuvanten und anschließend nach Operation als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder frühen triple-negativen Mammakarzinoms mit hohem Rezidivrisiko bei Erwachsenen (siehe Abschnitt 4.1 der Fachinformation) (1). Die Patient:innen werden mit kurativer Zielsetzung behandelt.

Im ersten Nutzenbewertungsverfahren zu Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet wurden durch den G-BA im Rahmen der Beschlussfassung zwei Patientengruppen innerhalb des Anwendungsgebiets definiert (2):

- a) Pembrolizumab in Kombination mit Paclitaxel und Carboplatin gefolgt von Pembrolizumab in Kombination mit Doxorubicin oder Epirubicin und Cyclophosphamid (neoadjuvant) und Pembrolizumab (adjuvant) und
- b) Pembrolizumab in Kombination mit einer anderen Chemotherapie als Paclitaxel und Carboplatin gefolgt von Pembrolizumab in Kombination mit einer anderen Chemotherapie als Doxorubicin oder Epirubicin und Cyclophosphamid (neoadjuvant) und Pembrolizumab (adjuvant).

### **Intervention**

Die Intervention erfolgt entsprechend den üblichen Behandlungsstandards als Zusatz zur Chemotherapie nach Maßgabe der/des Ärztin/Arztes und gliedert sich wie folgt:

- Neoadjuvante Behandlung/Intervention
- Operation, Beurteilung des Brustkrebsstatus, optional Strahlentherapie nach Einschätzung der/des Prüferin/Prüfers
- Adjuvante Behandlung/Intervention

In der neoadjuvanten Phase erfolgt die Behandlung mit Pembrolizumab als Zusatz zur Chemotherapie nach Maßgabe der/des Ärztin/Arztes, in der adjuvanten Phase erfolgt die Therapie mit Pembrolizumab als Monotherapie.

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

- in der neoadjuvanten Behandlung  $8 \times 200$  Milligramm (mg) intravenös (i.v.) alle 21 Tage oder  $4 \times 400$  mg i.v. alle 42 Tage oder bis zu einer Progression, die eine definitive Operation verhindert oder bis zu unzumutbarer Toxizität;
- gefolgt von der adjuvanten Behandlung  $9 \times 200$  mg i.v. alle 21 Tage oder  $5 \times 400$  mg i.v. alle 42 Tage oder bis zu einem Rezidiv oder bis zu unzumutbarer Toxizität.

Für die gemäß Definition der zu unterscheidenden Patientengruppen in Kombination mit Pembrolizumab gegebenen jeweilige(n) Chemotherapie(n) soll die Dosierung gemäß Fachinformationen und/oder Fachliteratur erfolgen.

Die Operation wird als brusterhaltende Operation (Breast Conserving Surgery, BCS) oder Mastektomie mit oder ohne axilläre Lymphknotendissektion, entsprechend des derzeitigen Therapiestandards, etwa 3-6 Wochen nach Abschluss oder bei vorzeitigem Abbruch der neoadjuvanten Behandlungsphase durchgeführt.

### **Vergleichstherapie**

Der G-BA hat folgende zVT für das gesamte vorliegende Anwendungsgebiet festgelegt: „Eine Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes“. Im Beschluss und den Tragenden Gründen zur Nutzenbewertung wurde später konkretisiert, dass sich dies auf die zVT für die neoadjuvante

Phase der Behandlung bezieht; für die adjuvante Behandlung nach der Operation wurde „Beobachtendes Abwarten“ als zVT benannt (3).

Für die Ermittlung des Zusatznutzens in Patientengruppe a) folgt MSD der Vergabe des G-BA und wählt eine Chemotherapie nach Maßgabe der/des Ärztin/Arztes, operationalisiert als Paclitaxel und Carboplatin gefolgt von Doxorubicin oder Epirubicin und Cyclophosphamid, als neoadjuvante Therapie vor der Operation sowie Beobachtendes Abwarten, operationalisiert als Placebo, in der adjuvanten Therapie als zVT. Für die Ermittlung des Zusatznutzens in Patientengruppe b) liegt bereits auf Seiten der Intervention keine relevante Studie vor.

### Endpunkte

Die Bewertung erfolgt hinsichtlich der patientenrelevanten Endpunkte der Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen (siehe Abschnitt 4.3.1.3). Der Nutzen eines Arzneimittels ist nach § 3 Abs. 1 des 5. Kapitels der Verfo des G-BA „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustands, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität“ (4). Der Nutzen einer Maßnahme soll sich dabei auf 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“ (5).

### 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* der erwachsenen Patient:innen mit lokal fortgeschrittenem oder frühem triple-negativem Mammakarzinom mit hohem Rezidivrisiko. Basierend auf der als Kombinationspartner gegebenen Chemotherapie hat der G-BA im ersten Nutzenbewertungsverfahren im Rahmen der Beschlussfassung zwei Patientengruppen innerhalb des Anwendungsgebiets definiert:

- a) Pembrolizumab in Kombination mit Paclitaxel und Carboplatin gefolgt von Pembrolizumab in Kombination mit Doxorubicin oder Epirubicin und Cyclophosphamid (neoadjuvant) und Pembrolizumab (adjuvant) und
- b) Pembrolizumab in Kombination mit einer anderen Chemotherapie als Paclitaxel und Carboplatin gefolgt von Pembrolizumab in Kombination mit einer anderen Chemotherapie als Doxorubicin oder Epirubicin und Cyclophosphamid (neoadjuvant) und Pembrolizumab (adjuvant).

Die *Prüfintervention* ist Pembrolizumab, die gemäß den Angaben der Fachinformation zulassungskonform in einer Dosierung von 200 mg alle 21 Tage oder 400 mg alle 42 Tage als 30-minütige i.v. Infusion in Kombination mit Chemotherapie als neoadjuvante Therapie angewendet wird. Nach Operation erfolgt die weitere Behandlung mit Pembrolizumab als adjuvante Monotherapie in der oben genannten zulassungskonformen Dosierung (1).

Der G-BA hat folgende *zVT* für das vorliegende Anwendungsgebiet festgelegt: „Eine Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes zur neoadjuvanten Behandlung gefolgt von beobachtendem Abwarten nach Operation“ (2, 6) (siehe auch „Operationalisierung der *zVT*“ in Abschnitt 3.1.2 in Modul 3).

Es werden Studien eingeschlossen, die Daten zu patientenrelevanten *Endpunkten* aus den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen, gemäß § 2 Abs. 3 der AM-NutzenV (siehe auch Abschnitt 4.2.5.2.2), berichten.

Die *Studiendauer* bzw. der Behandlungszeitraum werden nicht eingeschränkt, jedoch ist zu beachten, dass die zulassungskonforme Behandlung mit Pembrolizumab (KEYTRUDA®) bis zu 8 Dosen mit 200 mg (bzw. 4 Dosen mit 400 mg) in der neoadjuvanten Therapie und bis zu 9 Dosen mit 200 mg (bzw. 5 Dosen mit 400 mg) in der adjuvanten Therapie, bis zum Auftreten eines Rezidivs oder bis zum Auftreten unzumutbarer Toxizität durchgeführt werden soll (1).

Um Studien hochgradiger Evidenz zu identifizieren, wurde eine Suche nach *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	<p>Erwachsene Patient:innen mit lokal fortgeschrittenem oder frühem triple-negativem Mammakarzinom mit hohem Rezidivrisiko</p> <p>(neoadjuvante Therapie gefolgt von adjuvanter Therapie nach Operation)</p> <p>unterteilt in:</p> <p>Patientengruppe a): Behandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit Paclitaxel und Carboplatin gefolgt von Pembrolizumab in Kombination mit Doxorubicin oder Epirubicin und Cyclophosphamid (neoadjuvant) und Pembrolizumab (adjuvant)</p> <p>Patientengruppe b): Behandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit einer anderen Chemotherapie als Paclitaxel und Carboplatin gefolgt von Pembrolizumab in Kombination mit einer anderen Chemotherapie als Doxorubicin oder Epirubicin und Cyclophosphamid (neoadjuvant) und Pembrolizumab (adjuvant)</p>	Nicht E1
E2 Prüflintervention	<p>Patientengruppe a)</p> <p>Neoadjuvanz: Pembrolizumab 200 mg alle 21 Tage oder 400 mg alle 42 Tage als 30-minütige Infusion in Kombination mit Paclitaxel und Carboplatin gefolgt von Pembrolizumab in Kombination mit Doxorubicin oder Epirubicin und Cyclophosphamid</p> <p>Adjuvanz: Pembrolizumab-Monotherapie 200 mg alle 21 Tage oder 400 mg alle 42 Tage als 30-minütige Infusion</p> <p>Patientengruppe b)</p> <p>Neoadjuvanz: Pembrolizumab 200 mg alle 21 Tage oder 400 mg alle 42 Tage als 30-minütige Infusion in Kombination mit einer anderen Chemotherapie als Doxorubicin oder Epirubicin und Cyclophosphamid</p> <p>Adjuvanz: Pembrolizumab-Monotherapie 200 mg alle 21 Tage oder 400 mg alle 42 Tage als 30-minütige Infusion</p>	Nicht E2
E3 Vergleichsintervention	Chemotherapie nach Maßgabe der/des Ärztin/Arztes <sup>a</sup>	Nicht E3

Einschlusskriterien		Ausschlusskriterien
E4 Patientenrelevante Endpunkte	Erhebung von mindestens einem patientenrelevanten Endpunkt aus den folgenden Endpunktkategorien: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mortalität</li> <li>• Morbidität</li> <li>• Gesundheitsbezogene Lebensqualität</li> <li>• Nebenwirkungen</li> </ul>	Nicht E4
E5 Studiendauer	Keine Einschränkungen	
E6 Studientyp	Randomisierte kontrollierte Studien	Nicht E6
E7 Publikationstyp	Vollpublikation, Ergebnisbericht aus einem Studienregister bzw. Studienbericht verfügbar	Nicht E7 <sup>b</sup>
<p>a: Chemotherapie entsprechend der aktuellen Zulassung für die genannten Patientenpopulationen und Dosierung nach Fachinformation sowie aktuellen Leitlinien und Empfehlungen zur Behandlung des frühen Mammakarzinoms (siehe „Operationalisierung der zVT“ in Abschnitt 3.1.2 in Modul 3)</p> <p>b: Nicht E7 sowie jeglicher Publikationstyp, in welchem keine zusätzlichen Informationen (zu bereits identifizierten Informationsquellen) dargestellt werden. Dies beinhaltet auch in der bibliografischen Literaturrecherche identifizierte Studienregistereinträge, welche ebenfalls in der Studienregistersuche identifiziert werden</p> <p>RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie</p>		

### 4.2.3 Informationsbeschaffung

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

#### 4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

#### 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

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

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

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

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

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

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

Die systematische bibliografische Literaturrecherche nach relevanten Studien erfolgt in den Datenbanken

- EMBASE
- MEDLINE
- Cochrane Central Register of Controlled Trials

Die für die jeweilige Datenbank adaptierten Suchstrategien sind in Blöcken getrennt nach Indikation, Intervention und Studientyp aufgebaut. Für die Einschränkung nach Studientyp (RCT) wird für die Datenbanken EMBASE und MEDLINE der Filter nach Wong zur Optimierung von Genauigkeit und Sensitivität verwendet (7). 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 in 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](http://www.clinicaltrials.gov) ([www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, [www.clinicaltrialsregister.eu](http://www.clinicaltrialsregister.eu)), International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal), Suchportal der WHO, Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (<https://clinicaldata.ema.europa.eu>) sowie dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIS, <https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/anzneimittel-informationssystem/index.html>) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken anderer pharmazeutischer Unternehmer ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

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

Für Clinical Data (Suchportal der European Medicines Agency) und das Arzneimittel-Informationssystem (AMIS) genügt hingegen die Suche nach Einträgen mit Ergebnisberichten



zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

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

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

- ClinicalTrials.gov
- EU-CTR
- ICTRP

Es werden keine Jahreseinschränkungen und Einschränkungen hinsichtlich der Sprache vorgenommen.

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

Die Suchstrategie und die Anzahl der Treffer sind in 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.

#### **4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA**

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

Auf der Internetseite des G-BA werden Dokumente zur frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V veröffentlicht. Diese enthalten teilweise anderweitig nicht veröffentlichte Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen<sup>1</sup>. Solche Daten sind dabei insbesondere in den Modulen 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, in IQWiG-Nutzenbewertungen sowie dem

---

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

Beschluss des G-BA einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation zu erwarten.

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

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

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

*Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.*

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

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

#### **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 in 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 in 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 Studienergebnissen oder Angaben zur Studienmethodik berücksichtigt.

### **4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise**

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

#### A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

- Erzeugung der Randomisierungssequenz (*bei randomisierten Studien*)
- Verdeckung der Gruppenzuteilung (*bei randomisierten Studien*)
- zeitliche Parallelität der Gruppen (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)

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

#### B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

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

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

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

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

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

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

Zur Bewertung der Aussagekraft der eingeschlossenen Studien werden die Verzerrungsaspekte der Ergebnisse endpunktübergreifend und endpunktspezifisch eingeschätzt. Die Einschätzung erfolgt anhand der zur Verfügung stehenden Quellen wie Studienberichte/-protokolle, aus denen alle relevanten Angaben in den Bewertungsbogen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten in 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 0, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)<sup>2</sup>. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-<sup>3</sup> bzw. STROBE-Statements<sup>4</sup> folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

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

Das Design und die Methodik der für die Nutzenbewertung relevanten Studien werden mithilfe des CONSORT-Statements (Item 2b bis 14) beschrieben und in 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

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

<sup>3</sup> Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. Am J Publ Health 2004; 94(3): 361-366.

<sup>4</sup> Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. Ann Intern Med 2007; 147(8): 573-577.

Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen, Verbesserung der Lebensqualität) umfassen. Anforderungen an die Darstellung werden in den Unterabschnitten beschrieben.

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

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

#### **4.2.5.2.1 Patientencharakteristika**

Die vollständigen Patientencharakteristika der eingeschlossenen Studie KEYNOTE 522 werden in Abschnitt 4.3.1 gemäß der Präspezifizierung im Studienbericht dargestellt.

#### **4.2.5.2.2 Patientenrelevanz der Endpunkte**

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

Der Nutzen eines Arzneimittels ist nach § 3 Abs. 1 des 5. Kapitels der Verfo des G-BA „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustands, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität“ (4). Der Nutzen einer Maßnahme soll sich dabei auf 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“ (5).

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 im Anschluss an die Tabelle näher erläutert.

Tabelle 4-4: Übersicht zu den Endpunktkategorien und Endpunkten

Endpunktkategorien	Endpunkte
Mortalität	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Gesamtüberleben</u></li> </ul>
Morbidität	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Ereignisfreies Überleben (EFS)</u></li> <li>• <u>Pathologische Komplettremission (pCR)</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Resttumorlast (RCB)<sup>a</sup></li> </ul> </li> <li>• <u>Brusterhaltende Operation (BCS)</u></li> <li>• <u>Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Symptomskalen des EORTC QLQ-C30<sup>b</sup></li> <li>– Symptomskalen des EORTC QLQ-BR23</li> <li>– EQ-5D VAS</li> </ul> </li> </ul>
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Globaler Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30</li> <li>– Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30</li> <li>– Funktionsskalen des EORTC QLQ-BR23</li> </ul> </li> </ul>
Nebenwirkungen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Unerwünschte Ereignisse gesamt<sup>a</sup></li> <li>– Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse</li> <li>– Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)</li> <li>– Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse</li> </ul> </li> <li>• <u>Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT)<sup>a</sup></u> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT)</li> <li>– Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT)</li> <li>– Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT)</li> <li>– Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (SOC und PT)</li> </ul> </li> <li>• <u>Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI)<sup>a</sup></u> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Schwerwiegende AEOSI</li> <li>– Schwere AEOSI (CTCAE-Grad 3-5)</li> </ul> </li> </ul>
<p>a: Diese Endpunkte werden in der vorliegenden Nutzenbewertung ergänzend dargestellt</p> <p>b: 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 (8). Auf die Darstellung im vorliegenden Dossier wird daher verzichtet</p> <p>AEOSI: Adverse Events of Special Interest; BCS: Brusterhaltende Operation; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EFS: Ereignisfreies Überleben, EORTC QLQ-BR23: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Breast 23; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Cancer 30; EQ-5D: EuroQoL-5 Dimensions; pCR: Pathologische Komplettremission; PT: Preferred Terms; RCB: Resttumorlast; SOC: Systemorganklasse; VAS: Visuelle Analogskala</p>	

## Mortalität

### *Gesamtüberleben*

Das Gesamtüberleben gilt in der Onkologie unbestritten als patientenrelevanter Endpunkt (9). Entsprechend wird dieser Endpunkt auch im Sozialgesetzbuch (SGB) V als eine der vorrangig zu berücksichtigenden Zielgrößen genannt (4, 5).

## Morbidität

### *Ereignisfreies Überleben (EFS)*

Die Patient:innen im vorliegenden Anwendungsgebiet befinden sich bei Diagnose in einem Krankheitsstadium, in dem eine Kuration meist möglich und klares Therapieziel ist (10). Im Endpunkt Ereignisfreies Überleben sind alle Ereignisse zusammengefasst, die das Scheitern des Heilungsanspruchs bedeuten und daher in diesem – initial kurativen – Therapieansatz meist den Übergang in eine palliative Therapiesituation darstellen.

Der Endpunkt Ereignisfreies Überleben ist einer der beiden co-primären Endpunkte der Studie KEYNOTE 522. In den Endpunkt gehen Ereignisse aus der neoadjuvanten und adjuvanten Therapiephase sowie das Ergebnis der Operation wie folgt ein:

- Lokale Progression, die eine definitive Operation verhindert
- Lokale Progression, die eine Operation verhindert
- Fernmetastasen
- Positiver Resektionsrand bei der letzten Operation
- Lokalrezidiv
- Fernrezidiv
- Zweiter primärer Tumor
- Tod

Im Rahmen der neoadjuvanten Behandlung stellt eine lokale Progression, die eine definitive Operation unmöglich macht oder jegliche Operation verhindert, und damit das Ende der Behandlung mit kurativer Intention darstellt, 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 einer palliativen Therapie zugeführt werden. Verbleibt bei der letzten Operation ein positiver Resektionsrand, stellt dies eine nicht-definitive Operation dar und ist damit das Ende der Behandlung mit kurativer Intention. Analog ist ein Rezidiv im Rahmen der bzw. nach adjuvanter Behandlung patientenrelevant (11). Gleiches gilt für das Auftreten eines zweiten primären Tumors. Jedes der genannten Ereignisse löst unmittelbar eine Therapieentscheidung aus, durch die auf die Patient:innen weitere umfangreiche belastende therapeutische Interventionen zukommen (10, 12-14). Das Einzelereignis Tod geht ebenfalls in den Endpunkt mit ein und ist zweifelsfrei patientenrelevant.

Damit ist der Endpunkt grundsätzlich patientenrelevant (11, 15). Dies stellt auch der G-BA in den tragenden Gründen der Erstbewertung in der vorliegenden Indikation fest (3).

Sowohl aus medizinischer als auch aus statistischer Perspektive ist die Verlängerung des ereignisfreien Überlebens und nicht so sehr die Verminderung der ereignisfreien Überlebensrate unter der (neo-)adjuvanten Therapie mit Pembrolizumab für Patient:innen mit TNBC als klinisch relevant anzusehen. Daher wird das Ereignisfreie Überleben in der vorliegenden Nutzenbewertung als 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, ist 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 (neo-)adjuvanten 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 RR, 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 18 Monate beobachtet werden und kein Event haben, gleichgesetzt werden mit dem Informationsgehalt der Patient:innen, welche erst seit zwei 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 Interimanalysen (IA). Diese setzen jedoch keine feste Follow-up-Zeit für jede:n einzelne:n Patient:in voraus, sondern finden ereignisgetrieben statt.

### ***Pathologische Komplettremission (pCR)***

Nach der neoadjuvanten Therapie wird der Tumor operativ entfernt und im Resektat von Brust und regionalen Lymphknoten pathologisch beurteilt, ob noch Tumorzellen nachweisbar sind. Sind keine Tumorzellen nachweisbar, ist eine pathologische Komplettremission erreicht. Bei der Definition ypT0/Tis ypN0 gilt dies für invasive Tumorzellen und ist unabhängig vom Vorhandensein eines duktales Carcinoma in situ. Der Endpunkt Pathologische Komplettremission (definiert als ypT0/Tis ypN0) ist einer der beiden co-primären Endpunkte der Studie KEYNOTE522.

Für die Patient:innen ist das Erreichen einer pathologischen Komplettremission ein wichtiger Meilenstein in der Behandlung ihrer Erkrankung. Die pathologische Komplettremission hat einen hohen prognostischen Stellenwert (13, 14, 16, 17). So wurde in mehreren Studien gezeigt, dass das Erreichen einer pathologischen Komplettremission mit längerem ereignisfreiem

Überleben und Gesamtüberleben assoziiert ist (18, 19). Aufgrund des Zusammenhangs der pathologischen Komplettremission mit einem verlängerten Gesamtüberleben ist eine erfolgreich erreichte pathologische Komplettremission für die Patient:innen mit dem Schöpfen neuer Hoffnung verbunden und daher ein relevantes Ereignis während der Therapie.

Eine deutschlandweite, qualitative Befragung von 41 Patient:innen mit frühem Brustkrebs ergab, dass das Erreichen einer pathologischen Komplettremission für diese Patient:innen das wichtigste Therapieziel vor krankheitsfreiem Überleben, Gesamtüberleben und der Möglichkeit einer brusterhaltenden Operation darstellt (20). Das Erreichen einer pathologischen Komplettremission stellt somit für die Patient:innen ein eigenständiges, relevantes und vorrangiges Ziel einer neoadjuvanten Therapie dar.

Der Endpunkt Pathologische Komplettremission wird zu einem festen Zeitpunkt erhoben, die Auswertung erfolgt daher auf Basis binärer Effektmaße.

### ***Brusterhaltende Operation (BCS)***

Nach der Neoadjuvanz erfolgt die Operation an Brust und axillären Lymphknoten, die möglichst brusterhaltend vorgenommen werden soll. Eine brusterhaltende Operation verbessert die kosmetischen Ergebnisse im Gegensatz zur Mastektomie. Die Entscheidung zwischen brusterhaltender Operation und Mastektomie ist patientenindividuell, aufgrund des doppelt verblindeten Studiendesigns ist der Endpunkt dennoch valide zu erheben. Die Entscheidung, ob brusterhaltend operiert werden sollte oder nicht, basiert auf den vorliegenden Informationen und wird von der:dem Prüfer:in und der:dem Patient:in getroffen. Die Brusterhaltende Operation ist als patientenrelevanter Endpunkt einzuschätzen (15).

### **Patientenberichtete Endpunkte (PRO)**

In dem hier vorliegenden frühen Stadium der Erkrankung sind die Patient:innen bei Diagnosestellung in der Regel symptomfrei. In der patientenberichteten Einschätzung der Symptomatik und des Gesundheitszustandes, sowie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität spiegelt sich somit während der Behandlungsphase primär die Auswirkung des Nebenwirkungsprofils der verabreichten Therapie, sowie ggf. operationsbedingte Begleiterkrankungen wider. Im weiteren Verlauf nach Therapieende sind eher Belastungen durch ein Wiederauftreten der Erkrankung zu erwarten (21). Um die Erfolgswahrscheinlichkeit der Therapie zu erhöhen, sind die Patient:innen jedoch bereit, eine größere Belastung durch therapieassoziierte Nebenwirkungen hinzunehmen. Die Patient:innen wägen die vorübergehende Belastung durch Therapien gegenüber der Chance auf Heilung und der langfristigen Prognose ab, daher ist in diesem frühen Erkrankungsstadium die Patientenrelevanz innerhalb des Therapiezeitraums anders zu betrachten als in der palliativen Therapiesituation. Einem transienten Auftreten von therapieassoziierten Symptomen wird eine nachrangige Bedeutung zugesprochen, im Vordergrund steht der langfristige Behandlungserfolg (20). Im späteren Verlauf auftretende Beeinträchtigungen sind daher von größerer und oft auch dauerhafter Relevanz für die Patient:innen.

Grundsätzlich sind die patientenberichteten Endpunkte auch im kurativen Setting von großer Relevanz. Die Verhinderung von Symptomen und der Erhalt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität jeglicher Ursache sind direkt patientenrelevant.

### ***Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand***

Das IQWiG beschreibt die Krankheitssymptomatik und die gesundheitsbezogene Lebensqualität als „[...] ein direkt patientenrelevantes Maß für die Progression der Erkrankung [...]“, da sich „[...] Tumorwachstum bzw. die Progression einer onkologischen Erkrankung [...] auch in einer Symptomatik oder in einer Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Patienten niederschlagen [...]“ können (22).

Die Erfassung der Krankheitssymptomatik und des Gesundheitszustands erfolgt über die validierten Fragebögen EORTC QLQ-C30 (23), EORTC QLQ-BR23 (24) und die EQ-5D VAS (25).

### ***EORTC QLQ-C30***

Der EORTC QLQ-C30 ist ein in der Onkologie sehr häufig eingesetzter Fragebogen, dessen Validität und Reliabilität für verschiedene onkologische Indikationen bestätigt wurde (23, 26-28). 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), und bis zu 3 verschiedene Fragen zu 9 Symptomskalen/ Einzelsymptomen (Erschöpfung, Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen, Atemnot, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Verstopfung, Diarrhö und finanzielle Schwierigkeiten) und zur Skala Globaler Gesundheitsstatus zusammengefasst werden. Die Skala Finanzielle Schwierigkeiten wird als nicht patientenrelevant erachtet und nicht herangezogen. Auf die Darstellung im vorliegenden Dossier wird daher verzichtet.

Für die Symptomskalen und Einzelsymptome kann aus niedrigeren (abnehmenden) Werten eine weniger ausgeprägte Symptomatik abgeleitet werden, für die Funktionsskalen und den globalen Gesundheitsstatus bedeuten höhere (zunehmende) Werte eine bessere Funktionalität bzw. höhere gesundheitsbezogene Lebensqualität. Verändert sich bei den Patient:innen der Wert einer Skala um mindestens 10 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert, so wird dieser Unterschied als klinisch relevant angesehen (29).

### ***Symptomskalen des EORTC QLQ-C30***

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

### ***EORTC QLQ-C30: Symptomskala Erschöpfung (Fatigue)***

Die Erschöpfung ist ein überwältigendes, anhaltendes Gefühl der Ermüdung, welches zu einer verminderten Fähigkeit führt, körperliche und geistige Arbeit auf dem gewohnten Niveau zu leisten (30). Die Erschöpfung ist durch verminderte Körperkraft oder Belastbarkeit sowie vom Gefühl der Zermürbtheit, gesteigerter Irritation oder totalem Kräfteverschleiß gekennzeichnet (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, Therapie- oder Rehabilitationsmaßnahmen durchzustehen (31). Die Erschöpfung ist damit ein sehr belastendes Symptom bei Patient:innen mit fortgeschrittenen Krebserkrankungen, das die Lebensqualität und auch die Therapieadhärenz schwer beeinträchtigen kann (32-35).

#### *EORTC QLQ-C30: Symptomskala Übelkeit und Erbrechen*

Übelkeit und Erbrechen gehören zu den Nebenwirkungen einer medikamentösen Tumortherapie, die den 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 (36). Auch die Krebserkrankung selbst kann zu Unwohlsein führen (37). 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 (38). Während die Kontrolle der Übelkeit eine große Herausforderung darstellt, sind sogenannte Antiemetika auch im Rahmen einer Prophylaxe gegen Erbrechen mittlerweile fester Bestandteil einer Krebstherapie (37, 39).

#### *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 (40). 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 (40). Obwohl Schmerzen behandelt werden können, fürchtet sich jede:r Krebspatient:in davor. Besonders starke und chronische Schmerzen können die Lebensqualität sehr beeinträchtigen und sogar das Auftreten einer psychischen Störung begünstigen (41, 42).

#### *EORTC QLQ-C30: Symptomskala Atemnot (Dyspnoe)*

Die Atemnot ist eine gestörte Art von Atmung, die nicht zu einer ausreichenden Belüftung der Lungen führt. Sie ist durch mühsames Bewegen von Luft in die Lunge und aus der Lunge gekennzeichnet und führt zu Beschwerden, gesteigerter Anstrengung und Kurzatmigkeit. In der Folge kann es unter anderem zu einem Sauerstoffmangel im Kreislauf, Nasenflügelatmung, Beklemmung, Fremitus und Unwohlsein kommen (43). Die Atemnot gehört zu den Symptomen, die von Krebspatient:innen als schlimm wahrgenommen werden und zu einer starken Beeinträchtigung des Alltags und der Lebensqualität führen (44).

### *EORTC QLQ-C30: Symptomskala Schlaflosigkeit*

Eine Unterbrechung der Dauer des Schlafs oder eine verminderte Schlafqualität führt zu Beeinträchtigungen des Alltags. Im Allgemeinen werden Schlaflosigkeit oder Schlafstörungen mit Arbeitsausfällen, Unfällen sowie psychischen und kardiovaskulären Erkrankungen in Verbindung gebracht (45). Das Wachsein und die Schlaflosigkeit sind häufig mit psychologischen und physischen Faktoren wie emotionalem Stress, Schmerzen, Unwohlsein und Spannungen verbunden (46). Schätzungen zufolge leiden 30-60 % der Krebspatient:innen unter einem gestörten Schlaf-Wach-Rhythmus in der Zeit der Diagnose, der Behandlung und dem Verlauf der Erkrankung (45, 47).

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

Viele Krebspatient:innen leiden während einer Therapie unter gastrointestinalen Komplikationen wie z. B. Diarrhö (48). Obwohl die Beschwerden auch von selbst abklingen können, können sie mitunter über einen längeren Zeitraum existieren. Begleitsymptome gastrointestinaler Beschwerden sind unter anderem Unwohlsein, Appetitlosigkeit, Völlegefühl, Bauchschmerzen, Blähungen und allgemeine Unruhe (44, 49). In der Folge werden die Patient:innen in ihren Aktivitäten eingeschränkt, wodurch das psychosoziale Umfeld beeinträchtigt werden kann. Bei einer fortgeschrittenen Krebserkrankung werden die Belastungen durch gastrointestinale Beschwerden durch die allgemeine Schwäche der Patient:innen noch verstärkt und die Lebensqualität eingeschränkt (44).

### *EORTC QLQ-BR23*

Der EORTC QLQ-BR23 ist ein brustkrebsspezifischer Ergänzungsbogen des EORTC QLQ-C30 und ist auf die Belange und Bedürfnisse von Brustkrebsspatient:innen abgestimmt. Er wurde gemäß den Richtlinien entwickelt und in zahlreichen Studien in den Niederlanden, Spanien und den Vereinigten Staaten validiert. Der EORTC QLQ-BR23 mit seinen 23 Fragen umfasst fünf Skalen, die sich auf Nebenwirkungen der systemischen Therapie, Symptome im Brustbereich, Symptome im Arm, das Körperbild sowie die sexuelle Aktivität beziehen und sich aus mehreren Fragen zusammensetzen. Zusätzlich sind drei weitere Einzelfragen zu Belastungen durch Haarausfall, zum sexuellen Genuss und zur Zukunftsperspektive in den Fragebogen aufgenommen (24, 50).

Für die Symptomskalen kann aus niedrigeren (abnehmenden) Werten eine weniger ausgeprägte Symptomatik abgeleitet werden, für die Funktionsskalen bedeuten höhere (zunehmende) Werte eine bessere Funktionalität bzw. höhere gesundheitsbezogene Lebensqualität. Verändert sich bei den Patient:innen der Wert einer Skala um mindestens 10 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert, so wird dieser Unterschied als klinisch relevant angesehen (29).

### *Symptomskalen des EORTC QLQ-BR23*

Im Folgenden werden die einzelnen Symptomskalen des EORTC QLQ-BR23 und deren Patientenrelevanz näher erläutert.

*EORTC QLQ-BR23: Symptomskala Nebenwirkungen der systemischen Therapie*

Der Geschmack gehört zu den menschlichen fünf Sinnen und zum alltäglichen Leben. Geschmacksveränderungen können bei onkologischen Patient:innen zu negativen Auswirkungen auf Lebensqualität, Morbidität und Mortalität führen. Dies ist unter anderem zurückzuführen auf unzureichende Energie- und Nährstoffzufuhr, Gewichtsabnahme, Unterernährung, veränderte Ernährungsbeziehungen, veränderte Ernährungsrituale, emotionalen Stress und Interferenzen mit dem täglichen Leben. Bei Brustkrebspatient:innen werden solche beeinträchtigten Geschmacksfunktionen durch eine Chemotherapie, besonders zu Beginn des Behandlungszyklus, hervorgerufen (51).

Die Prävalenz von Hitzewallungen liegt bei Frauen in Behandlung gegen Brustkrebs höher und die Symptomatik tritt häufiger und in jüngeren Jahren auf als bei gesunden Frauen in der Post- und Perimenopause. Durch die Anwendung von Chemotherapien in der Brustkrebsbehandlung kann es aufgrund der zelltoxischen Substanzen zu einer Schädigung der Eierstöcke mit Zerstörung der Follikel kommen. Dies kann eine plötzliche Menopause mit ausgeprägten Symptomen induzieren. Obwohl bisher nur einige Studien zu diesem Thema erschienen sind, scheint es einen negativen Einfluss von Hitzewallungen auf die Lebensqualität von Brustkrebspatientinnen zu geben. Aufgrund der Bedenken hinsichtlich des Einflusses von Hormonen auf Brustkrebs gelten Östrogene und Östrogen-Gestagen-Kombinationen bei Brustkrebspatientinnen als kontraindiziert. Zur adäquaten Behandlung von Hitzewallungen bei diesen Frauen sind sichere Alternativen erforderlich. In den letzten Jahrzehnten sind neue Arzneimittel zur Linderung vasomotorischer Symptome mit deutlichen Unterschieden in Wirksamkeit und Nebenwirkungen erschienen (52).

*EORTC QLQ-BR23: Symptomskala Symptome im Brustbereich*

Durch den operativen Eingriff kann es zu Schmerzen an der betroffenen Brust kommen. Schmerzen nach einer Brustkrebsoperation können aus Verletzungen von Muskeln und Bändern resultieren, die normalerweise heilen und eher vorübergehend sind. Bei neuropathischen Schmerzen aufgrund einer Schädigung des Nervengewebes ist das Heilungspotenzial geringer und daher eine dauerhafte Schmerzbelastung wahrscheinlicher. Eine Schmerzsymptomatik kann auch nach axillärer Dissektion, Strahlentherapie und Chemotherapie auftreten (53).

*EORTC QLQ-BR23: Symptomskala Symptome im Armbereich*

Symptome im Armbereich treten bei der Behandlung von Brustkrebspatient:innen häufig auf und können unterschiedliche Ursachen haben. Lymphödeme treten aufgrund einer Störung des Lymphabflusses auf, dieser entsteht durch die operative Entfernung von Lymphknoten und durch die Strahlentherapie. Je nach Therapiewahl können Lymphödeme bei bis zu 15-25 % der Patient:innen auftreten. Dabei kann eine lebenslange Behandlung der Lymphödeme durch physikalische Therapie und Lymphdrainage notwendig sein. Neben Schmerzen und Lymphödemem können Operation und Strahlentherapie zu Einschränkungen der Arm- und Schulterbeweglichkeit beitragen (53).

### *EORTC QLQ-BR23: Symptomskala Belastung durch Haarausfall*

Im Zuge einer medikamentösen Chemotherapie werden nicht nur bösartige Krebszellen zerstört, sondern auch gesunde Zellen können nachhaltig beschädigt werden. Eine Schädigung oder gar Zerstörung der Haarwurzeln kann bei Betroffenen zu einer teilweisen oder vollständigen Alopezie führen (54). Bei der Behandlung von Brustkrebs werden Chemotherapeutika eingesetzt, die fast immer zum totalen Verlust der Haare führen. Neben der Kopfbehaarung können später auch Augenbrauen, Wimpern sowie Achsel- und Schambehaarung vom Haarverlust betroffen sein.

Alopezie wird von Frauen wie von Männern als traumatische Situation beschrieben, da Kopfbehaarung individuelle Identität verkörpert (55, 56). Zudem wird Alopezie häufig als stigmatisierend empfunden, denn den Betroffenen sieht man die Krebserkrankung ab diesem Zeitpunkt auch äußerlich an (57).

### EQ-5D VAS

Der EQ-5D ist ein validierter krankheitsübergreifender Fragebogen zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, der ebenfalls häufig im Bereich onkologischer Indikationen eingesetzt wird (58). Die EQ-5D VAS wurde bereits in früheren Nutzenbewertungsverfahren herangezogen (59) und akzeptiert (60). Der Fragebogen besteht aus zwei Teilen, dem deskriptiven System und der VAS. Das deskriptive System besteht aus fünf Fragen zur Beschreibung des Gesundheitsstatus. Diese werden zu einem Nutzwert zusammengefasst, der für gesundheitsökonomische Analysen verwendet werden kann. Anhand der VAS schätzen die Patient:innen ihren Gesundheitszustand auf einer Skala von 0 (schlechtestmöglicher aktueller Gesundheitszustand) bis 100 (bestmöglicher aktueller Gesundheitszustand) ein. Verändert sich bei den Patient:innen der Wert der VAS um mindestens 7-10 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert, so wird dieser Unterschied in der Onkologie als klinisch relevant angesehen (61). Entsprechend der Definition der Entwickler des Erhebungsbogens stellt die EQ-5D VAS „an individual’s rating for their current health-related quality of life state“ dar (62). In der Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V wird die EQ-5D VAS allerdings nicht der Endpunktkategorie Gesundheitsbezogene Lebensqualität, sondern der Endpunktkategorie Morbidität zugeordnet. Daher werden die Ergebnisse des EQ-5D VAS im vorliegenden Dossier unter der Endpunktkategorie Morbidität dargestellt.

### ***Gesundheitsbezogene Lebensqualität***

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 (22).

Da die Erkrankung in dem vorliegenden, frühen Stadium in der Regel asymptomatisch verläuft, ist die gesundheitsbezogene Lebensqualität vorrangig von der psychischen Belastung durch die Sorge um eine langfristig erfolgreiche Behandlung der Erkrankung und den therapie-assoziierten Belastungen geprägt (63). In der patientenberichteten Einschätzung der

gesundheitsbezogenen Lebensqualität spiegelt sich somit primär die Auswirkung des Nebenwirkungsprofils der verabreichten Therapie sowie ggf. operationsbedingte Begleiterkrankungen als auch die psychische Belastung durch die Grunderkrankung, insbesondere die Angst vor dem Auftreten eines Rezidivs, auf das Wohlbefinden der Patient:innen wider. Die Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität erfolgt über den validierten Fragebogen EORTC QLQ-C30 (23) und EORTC QLQ-BR23 (24).

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

### Globaler Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30

Der globale Gesundheitsstatus spiegelt ein gesamtheitliches Bild des allgemeinen Gesundheitszustands sowie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wider. Die Subskala trägt zu einer differenzierten und multidimensionalen Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und wichtiger patientenrelevanter Informationen bei, die sich im globalen Gesundheitsstatus widerspiegelt.

### Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30

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

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

Körperliche Funktionsstörungen betreffen die Mobilität und Bewegung, kognitive Funktionseinschränkungen oder auch sensorische Beeinträchtigungen im alltäglichen Leben wie bspw. beim Essen, Anziehen und Waschen. Im Besonderen zählen dazu körperliche Schwäche, Fatigue, fehlende körperliche Leistungsfähigkeit, Schmerzen, Schlafprobleme, Übelkeit oder Erbrechen (42). 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 gesundheitsbezogenen Lebensqualität gezeigt werden (64).

#### *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 (42). 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 (42, 65).

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

Zu psychischen Problemen zählen alle Einschränkungen des allgemeinen psychischen Befindens: Sorgen der Krebspatient:innen, Angst vor einem Progress, existenzielle und soziale



Ängste, Depressivität, Niedergeschlagenheit, Demoralisierung, Antriebsstörungen oder ein sozialer Rückzug. Darüber hinaus können die Patient:innen an Problemen der Selbstwahrnehmung, Körperbildstörungen, Scham, Wut oder Aggression leiden (42, 66). Eine allgemeine große psychische Belastung tritt bei sehr vielen Patient:innen auf. In einer multizentrischen Studie von Mehnert (67), 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 (42).

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

Viele Krebspatient:innen oder Remissionspatient:innen leiden unter kognitiven Veränderungen und Beeinträchtigungen (68). Dabei sind die am häufigsten identifizierten kognitiven Bereiche, die von Krebs betroffen sind, das Gedächtnis, die Aufmerksamkeit (Konzentration und Erinnerung) und die exekutive Funktion (42, 69). Diese Dysfunktionen stehen im Zusammenhang mit einer verminderten Produktivität sowie eingeschränkten sozialen Aktivitäten (70). Patient:innen berichten außerdem von Schwierigkeiten beim Autofahren oder beim Lesen, was ihre gesundheitsbezogene Lebensqualität stark beeinträchtigt (71).

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

Auch soziale Probleme können zu erheblichen Einschränkungen der gesundheitsbezogenen 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 (42). In der Folge werden die Patient:innen in ihren Aktivitäten eingeschränkt, wodurch das psychosoziale Umfeld beeinträchtigt werden kann.

#### *Funktionsskalen des EORTC QLQ-BR23*

Im Folgenden werden die einzelnen Funktionsskalen des EORTC QLQ-BR23 und deren Patientenrelevanz näher erläutert:

#### *EORTC QLQ-BR23: Funktionsskala Körperbild*

Das soziale Leben der erkrankten Krebspatient:innen wird stark von dem körperlichen Bild beeinflusst, das sie von sich selbst haben. Kommt es bei der Behandlung von Brustkrebs zu einer Mastektomie, haben viele Frauen das Gefühl, einen Teil ihrer Weiblichkeit sowie ihrer Attraktivität zu verlieren. Insbesondere jüngere Frauen haben aufgrund von Scham oder körperlichem Unwohlsein nach einer solchen Behandlung Schwierigkeiten bei der Partnersuche. Die Behandlung von Brustkrebs kann zudem zu einer frühzeitigen Menopause führen – dies ist zusätzlich belastend und kann zu einer Verminderung des Weiblichkeitsgefühls führen (72).

*EORTC QLQ-BR23: Funktionsskala Sexuelle Aktivität*

Die weibliche Sexualfunktion wird von mehreren Bereichen und Faktoren wie Begehren, Erregung, Lubrikation, Orgasmus, Befriedigung, Schmerz, Körperbild, psychischer Gesundheit und Sinnlichkeit beeinflusst (73). Während der Behandlung von Brustkrebs können Störungen der sexuellen Funktion unterschiedlicher Ursache auftreten und dauerhaft anhalten (74). So zeigte sich in einer australischen Studie, dass ein großer Anteil von Patient:innen unter 70 Jahren mit behandeltem Brustkrebs (70 %) unter sexuellen Funktionsstörungen litten (75). Besonders hervorzuheben bleibt, dass sexuelle Probleme zu erheblichem emotionalem Leid führen können, einschließlich Traurigkeit, Depression, Schwierigkeiten mit dem Körperbild, Stigmatisierung und negativen Auswirkungen auf persönliche Beziehungen (73).

*EORTC QLQ-BR23: Funktionsskala Sexueller Genuss*

Die Diagnose Brustkrebs kann zu jahrelanger Störung der Sexualität führen (76). Nach einer Mastektomie fehlt mit dem Verlust der Brust eine erogene Zone. Zudem kann die psychische Belastung dazu führen, dass Frauen weniger Lust an Sex empfinden. Müdigkeit und Schmerzen können zu weniger sexuellen Interaktionen und generell zu sexueller Unzufriedenheit führen (77).

*EORTC QLQ-BR23: Funktionsskala Zukunftsperspektive*

Oft besteht nach der erfolgreichen Therapie des Brustkrebses die Angst vor einem Rezidiv, vor Metastasen oder der Entwicklung eines neuen Brustkrebses. Auch die Arbeitssituation kann Grundlage von Ängsten in Bezug auf die Zukunft sein, dazu zählen Sorgen wie die Offenlegung der Erkrankung, der Wiedereintritt in den Beruf, Belastbarkeit, Versicherungsleistungen sowie Stigmatisierung und Diskriminierung (78). Mütter leiden besonders unter der Angst, im Falle ihres Todes Kinder zu hinterlassen, die ohne ihre Mutter aufwachsen müssen (72).

**Nebenwirkungen**

Um die Erfolgswahrscheinlichkeit der Therapie zu erhöhen, sind die Patient:innen in der kurativen Therapiesituation bereit, eine größere Belastung durch therapieassoziierte Nebenwirkungen hinzunehmen. Die Patient:innen wägen die vorübergehende Belastung durch Therapien sorgfältig gegenüber der Chance auf Heilung und der langfristigen Prognose ab.

Dies war u. a. das Ergebnis einer deutschlandweiten Befragung von 41 Patientinnen mit frühem Brustkrebs. Für die Patientinnen war vor allem die Wirksamkeit der Therapie von Bedeutung. Möglichen Nebenwirkungen wurde eine geringe Bedeutung zugemessen und diese wurden zugunsten eines wirksamen Arzneimittels weitgehend toleriert (20).

***Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten***

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

***Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach Systemorganklasse [System Organ Class, SOC] und Preferred Terms [PT])***

Für Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und 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 23.1 – betrachtet. Die Darstellung von ausgewählten SOC und PT erfolgt ergänzend nach den in Abschnitt 4.3.1.3.1 genannten Kriterien.

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

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

**4.2.5.2.3 Verwendete statistische Methoden****Auswertungspopulationen*****Intention-To-Treat (ITT)***

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

Die ITT-Population wird für die Analysen der Endpunkte Gesamtüberleben, Pathologische Komplettremission und Brusterhaltende Operation herangezogen.

***All-Participants-as-Treated (APaT)***

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.

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

***Full-Analysis-Set (FAS)***

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

Die jeweilige FAS-Population wurde für die Analysen der Endpunkte Brusterhaltende Operation und die patientenberichteten Endpunkte (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-BR23, EQ-5D VAS) herangezogen.

### **Datenschnitte**

Die Grundlage der vorliegenden Nutzenbewertung für die Endpunkte Gesamtüberleben, Ereignisfreies Überleben und die patientenberichteten Endpunkte ist der 22. März 2024. Für die Endpunkte Pathologische Komplettremission, Brusterhaltende Operation und Unerwünschte Ereignisse ist der 23. März 2021 der relevante Datenschnitt. Beide Datenschnitte waren präspezifiziert. Die Endpunkte Pathologische Komplettremission und Brusterhaltende Operation waren beim Datenschnitt vom 23. März 2021 bereits vollständig erhoben, da alle Patient:innen, die für eine Operation infrage kamen, bereits operiert waren und die pathologische Beurteilung abgeschlossen war. Ebenso war die Beobachtung unerwünschter Ereignisse bereits abgeschlossen, da auch die adjuvante Behandlung bei allen Patient:innen bereits seit 11. Februar 2020 beendet war (79). Für diese Endpunkte besteht daher kein Erkenntnisgewinn bei späteren Datenschnitten. Eine detaillierte Übersicht der geplanten bzw. durchgeführten Datenschnitte aus der Studie KEYNOTE 522 bieten Abschnitt 4.3.1.2.1 und Tabelle 4-14.

### **Auswertungsmethoden**

Auswertungen werden durch adäquate Effektschätzer mit zugehörigen 95 %-KI und p-Werten geeigneter (zweiseitiger) statistischer Tests zu einem Signifikanzniveau von 5 % dargestellt. Die Analysemethode unterscheidet sich abhängig von der gemessenen Skala des jeweiligen Endpunkts und wird im Folgenden beschrieben. Die Analysemethode innerhalb von Subgruppenkategorien wird analog zu der Analysemethode des jeweiligen dazugehörigen Endpunkts durchgeführt. Hiervon abzugrenzen ist die Analysemethode des Interaktionstests zwischen den Subgruppenkategorien selbst, die in Abschnitt 4.2.5.5 beschrieben wird.

### ***Dichotome Endpunkte***

Das Ausmaß des Behandlungseffekts wird anhand des RR nach der Mantel-Haenszel-Methode ausgewertet. Zum Vergleich der Pathologischen Komplettremission und der Brusterhaltenden Operation zwischen den Behandlungsarmen wird das RR mit zugehörigem 95 %-KI- und p-Wert dargestellt. Bei Ereigniszahlen  $\leq 1\%$  oder  $\geq 99\%$  in mindestens einer Zelle wird das Peto-Odds Ratio (Peto-OR) anstatt des RR angegeben. Zusätzlich dazu wird die adjustierte Differenz mit zugehörigem 95 %-KI gezeigt, die mithilfe der Miettinen und Nurminen-Methode ausgewertet wird (80). Die Analyse wird stratifiziert nach Nodalstatus (positiv vs. negativ), Tumorgröße (T1/T2 vs. T3/T4) und Wahl von Carboplatin (alle 3 Wochen [Q3W] vs. einmal wöchentlich).

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

Alle im Dossier dargestellten Hauptanalysen zu den Endpunkten Mortalität (Gesamtüberleben), Ereignisfreies Überleben und Nebenwirkungen werden mithilfe von TTE-Analysen ausgewertet. Die Bestimmung des HR inklusive zugehörigem 95 %-KI und p-Wert (Wald-Statistik; Score Test im Fall von 0 Ereignissen in einem der Studienarme) basiert auf der

Anwendung eines Cox-Proportional-Hazard-Modells, stratifiziert nach Nodalstatus (positiv vs. negativ), Tumorgröße (T1/T2 vs. T3/T4) und Wahl von Carboplatin (Q3W vs. einmal wöchentlich). Die Stratifizierungsvariablen werden als Kovariablen in das Modell mit aufgenommen. Für die Endpunktkategorie Nebenwirkungen wird ein unstratifiziertes Modell verwendet.

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

#### Auswertungsmethode der Endpunktkategorie Nebenwirkungen

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

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

Endpunkte	Darstellung der SOC, bzw. PT im Dossier (Kriterium)
Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT)	Ereignisse bei mindestens 10 % der Patient:innen in einem Studienarm ODER Ereignisse bei mindestens 10 Patient:innen UND bei mindestens 1 % der Patient:innen in einem Studienarm
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) <i>und</i> Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT)	Ereignisse bei mindestens 5 % der Patient:innen in einem Studienarm ODER Ereignisse bei mindestens 10 Patient:innen UND bei mindestens 1 % der Patient:innen in einem Studienarm
Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (SOC und PT)	Ereignisse bei > 0 % der Patient:innen in einem Studienarm werden deskriptiv dargestellt
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; PT: Preferred 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 (81) bzw. auf Ebene der PT anhand der double False Discovery Rate (dFDR)-Methodik (82) berechnet. Durch Berücksichtigung des adjustierten p-Werts können falsch positive (signifikante) Ergebnisse des nominalen p-Werts aufgedeckt und somit der Einfluss des multiplen hierarchischen Testens auf die Ergebnisinterpretation der unerwünschten Ereignisse nach SOC bzw. PT kontrolliert werden.

### ***Longitudinale Endpunkte***

Auswertungen zu longitudinalen Endpunkten werden mittels constrained Longitudinal Data Analysis (cLDA) berechnet (83). Hierbei gehen die Daten jeder Visite eines Patient:in über den gesamten Beobachtungszeitraum in die Berechnungen mit ein.

Gemäß Studienprotoll und statistischem Analyseplan sollten Analysen nur für Zeitpunkte durchgeführt werden, zu denen die Rücklaufquoten über 60 % liegen. Damit soll sichergestellt werden, dass die Schätzung des mittleren Effektes auf einer hinreichenden Anzahl an Patient:innen beruht. Diese Bedingung ist als letztes zum Jahr 1 in der Nachbeobachtung erfüllt.

Das cLDA-Modell mit dem jeweiligen Score als Zielgröße beinhaltet die Stratifikationsfaktoren als Kovariablen und die Interaktion zwischen Behandlung und Zeitpunkt. Der geschätzte Behandlungseffekt wird als mittlere Veränderung gegenüber dem Wert zu Baseline dargestellt. Die Unterschiede zwischen den Studienarmen werden durch eine MWD inklusive zugehörigem 95 %-KI angegeben. Bei signifikanten Effekten zwischen den Interventionen (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 MWD mit hinreichender Sicherheit auch klinisch relevant ist (5).

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

Für die geforderten Nebenanalysen zu den patientenberichteten Endpunkten wird ergänzend eine deskriptive Übersicht zu den jeweiligen Erhebungszeitpunkten für alle Fragebögen (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-BR23 und EQ-5D VAS) in Anhang 4-G dargestellt. Hierzu werden zu jedem Erhebungszeitpunkt die Anzahl an verfügbaren Daten, der Mittelwert (inklusive Standardabweichung), der Median (inkl. erstes und drittes Quartil), sowie Minimum und Maximum zum jeweiligen Zeitpunkt tabellarisch dargestellt. Zusätzlich erfolgt eine grafische Darstellung der Mittelwerte (inklusive Standardfehler) über den Zeitverlauf.

### **4.2.5.3 Meta-Analysen**

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

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

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

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet<sup>6</sup> werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand geeigneter statistische Maße auf Vorliegen von Heterogenität<sup>7,5</sup> erfolgen. Die Heterogenitätsmaße sind unabhängig von dem Ergebnis der Untersuchung auf Heterogenität immer anzugeben. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam (z. B. p-Wert für Heterogenitätsstatistik  $\geq 0,05$ ), soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

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

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.

---

<sup>5</sup> Veroniki AA, Jackson D, Viechtbauer W, Bender R, Knapp G, Kuss O et al. Recommendations for quantifying the uncertainty in the summary intervention effect and estimating the between-study heterogeneity variance in random-effects meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015: 25-27.

<sup>6</sup> Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.

<sup>7</sup> Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327(7414):557-560.

#### 4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

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

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

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

Es werden für die Studie KEYNOTE 522 in der vorliegenden Nutzenbewertung keine Sensitivitätsanalysen durchgeführt.

#### 4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

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

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

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



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

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

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

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

### **Schritt 1: Auswahl von Endpunkten (inkl. SOC und PT) und zugehörigen Subgruppenmerkmalen**

Für die patientenrelevanten Endpunkte aus den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen werden entsprechend der Verfo des G-BA Subgruppen zu Alter, Krankheitsschwere und Region dargestellt. Zudem werden alle a priori definierten Subgruppenmerkmale für die co-primären Endpunkte Ereignisfreies Überleben und Pathologische Komplettremission auf mögliche Effektmodifikationen berücksichtigt. Darüber hinaus werden für die patientenrelevanten Endpunkte aus den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen zusätzlich die präspezifizierten Subgruppen berichtet, die aus medizinischer Perspektive wichtige Indikatoren für die Erkrankung sind. Da in der Studie KEYNOTE 522 nur ein männlicher Patient eingeschlossen wurde, wird auf die Auswertung der Subgruppe Geschlecht verzichtet.

SOC und PT werden für die Subgruppenanalyse in Betracht gezogen, falls diese zum einen die unten angegebenen Inzidenzgrenzen überschreiten und zum anderen ein signifikanter Unterschied der jeweiligen SOC bzw. PT bei Betrachtung der Zielpopulation vorliegt:

- Unerwünschte Ereignisse gesamt:  
(Ereignisse bei mindestens 10 % der 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 und Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5):

(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)

Für die daraus resultierenden SOC und PT werden Subgruppenmerkmale analog zu der zuvor aufgeführten Systematik für die Endpunktkategorien dargestellt. Subgruppen für den Endpunkt Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (SOC und PT) werden nicht dargestellt, da die Ergebnisse des Endpunkts ausschließlich deskriptiv dargestellt werden.

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

Die Durchführung von Subgruppenanalysen dient der Identifikation möglicher Effekte, die zur Modifikation der Ergebnisse in Subgruppen führen könnten; es soll hiermit insbesondere die Fragestellung geklärt werden, ob für eine Subgruppe ein anders zu bewertender Zusatznutzen vorliegt (5). Die Ähnlichkeit der Subgruppen wird mithilfe eines mehrstufigen Verfahrens überprüft (siehe Abbildung 1).

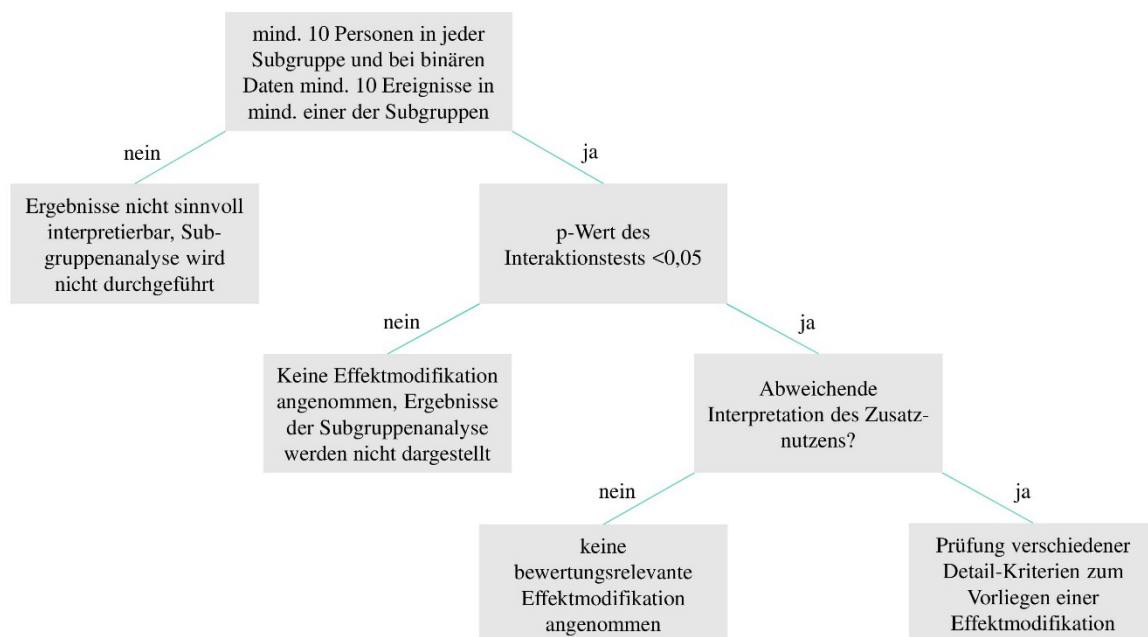


Abbildung 1: Mehrstufiges Vorgehen zur Durchführung von Subgruppenanalysen und methodisches Vorgehen zur Bewertung möglicher Effektmodifikationen (Eigene Darstellung)

Vor Durchführung des Interaktionstests wird geprüft, ob einerseits eine ausreichende Anzahl an Patient:innen in den Subgruppen eingeschlossen war und andererseits genügend Ereignisse aufgetreten waren, um das Ergebnis der Subgruppenanalysen sinnvoll interpretieren zu können. In Anlehnung an das IQWiG-Methodenpapier 7.0 wird ein Interaktionstest folglich nur dann

durchgeführt, wenn folgende Kriterien erfüllt sind (5) – sollten diese nicht erfüllt sein, erfolgt lediglich eine deskriptive Darstellung der Subgruppe:

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

	Intervention		Kontrolle	
	Anzahl der Patient:innen <sup>a</sup>	Patient:innen mit Ereignis <sup>b</sup>	Anzahl der Patient:innen <sup>a</sup>	Patient:innen mit Ereignis <sup>b</sup>
Kategorie 1	N <sub>1</sub>	n <sub>1</sub>	N <sub>2</sub>	n <sub>2</sub>
Kategorie 2	N <sub>3</sub>	n <sub>3</sub>	N <sub>4</sub>	n <sub>4</sub>

a: Number of participants: Intention-To-Treat-Population  
b: Zusätzliches Kriterium bei binären und TTE-Endpunkten  
IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; N: Anzahl der Patient:innen; n: Patient:innen mit Ereignis; TTE: Time-To-Event

- Es müssen mindestens 10 Patient:innen in jeder Kategorie enthalten sein:  $N_1 + N_2 \geq 10$  und  $N_3 + N_4 \geq 10$ .
- Des Weiteren müssen in mindestens einer Kategorie mindestens 10 Ereignisse enthalten sein:  $n_1 + n_2 \geq 10$  oder  $n_3 + n_4 \geq 10$ .

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

Die Ergebnisse der Interaktionstests werden für alle relevanten Endpunkte tabellarisch in Abschnitt 4.3.1.3.2.1 dargestellt. Für Subgruppenanalysen mit nicht signifikantem Interaktionstest ( $p \geq 0,05$ ) wird davon ausgegangen, dass kein unterschiedlicher Effekt in den Subgruppen vorliegt. Aus diesem Grund ist ausschließlich das Ergebnis der nutzenbewertungsrelevanten Population relevant. Auf eine Darstellung der jeweiligen Analysen im Ergebnisteil des Dossiers wird in diesem Fall verzichtet. Zur Sicherstellung der formalen Vollständigkeit werden die Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit nicht signifikantem Interaktionstest dem Dossier in Anhang 4-G beigelegt.

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

tatsächlichen Effektmodifikation gleichgesetzt. Vielmehr erfolgt in weiteren Schritten eine detaillierte Analyse zum Vorliegen einer tatsächlichen Effektmodifikation.

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

Aufgrund des zuvor beschriebenen Problems des multiplen Testens muss für Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest und abweichender Interpretation des Zusatznutzens abschließend eingeschätzt werden, ob es sich um eine tatsächliche Effektmodifikation oder um ein falsch positives Ergebnis des Interaktionstests handelt. Hierzu werden in Anlehnung die EMA-Leitlinien zur Untersuchung von Subgruppen in konfirmatorischen klinischen Studien sowie an ein Gutachten des medizinischen Dienstes der Spitzenverbände der Krankenkassen die folgenden Kriterien herangezogen (84, 85):

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

### **Analysierte Subgruppen**

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

- Alter (Jahre) (< 65 vs. ≥ 65)
- Krankheitsschwere (Eastern Cooperative Oncology Group [ECOG]-Leistungsstatus 0 vs. 1)
- Region (Europa/Israel/Nordamerika/Australien vs. Asien vs. Rest der Welt)

dargestellt, welche für die Studie KEYNOTE 522 gemäß Protokoll präspezifiziert sind. Da in der Studie KEYNOTE 522 nur ein männlicher Patient eingeschlossen wurde, wird auf die Auswertung der Subgruppe Geschlecht verzichtet.

Für alle patientenrelevanten Endpunkte und alle relevanten SOC/PT werden zusätzlich Subgruppenanalysen derjenigen Merkmale dargestellt, die bei Randomisierung zur Stratifizierung verwendet wurden:

- Nodalstatus (positiv vs. negativ)
- Tumorgröße (T1/T2 vs. T3/T4)
- Wahl von Carboplatin (Q3W vs. einmal wöchentlich)

Für die co-primären Endpunkte Pathologische Komplettremission (ypT0/Tis ypN0) und Ereignisfreies Überleben werden zudem folgende präspezifizierte Subgruppenanalysen durchgeführt:

- Tumor Programmed Cell Death – Ligand 1 (PD-L1)-Status (positiv vs. negativ)
- Menopausalstatus (Prämenopause vs. Postmenopause)
- Ethnie (Hispanisch vs. Nicht Hispanisch)
- Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2)-Status (Immunhistochemie [IHC] 2+ [Fluorescence In Situ Hybridization (FISH)-] vs. IHC 0-1+)
- Laktatdehydrogenase (LDH) zu Studienbeginn (> Upper Limit of Normal [ULN] vs. ≤ ULN)

#### 4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Es besteht dabei internationaler Konsens, dass Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator (häufig als nicht adjustierte indirekte Vergleiche bezeichnet) regelhaft keine valide Analysemethoden darstellen<sup>8</sup>. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche<sup>9</sup> oder komplexere Netzwerk-Meta-Analysen (auch als „Mixed Treatment Comparison [MTC] Meta-Analysen“ oder „Multiple Treatment Meta-Analysen“ bezeichnet) für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Aktuelle Verfahren wurden beispielsweise von Lu und Ades (2004)<sup>10</sup> und Rücker (2012)<sup>11</sup> vorgestellt.

<sup>8</sup> Bender R, Schwenke C, Schmoor C, Hauschke D. Stellenwert von Ergebnissen aus indirekten Vergleichen - Gemeinsame Stellungnahme von IQWiG, GMDs und IBS-DR [online]. [Zugriff: 31.10.2016]. URL: [http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202\\_IQWIG\\_GMDS\\_IBS\\_DR.pdf](http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202_IQWIG_GMDS_IBS_DR.pdf).

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

<sup>10</sup> Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med* 2004; 23(20): 3105-3124.

<sup>11</sup> Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. *Res Synth Methods* 2012; 3(4): 312-324.

Alle Verfahren für indirekte Vergleiche gehen im Prinzip von den gleichen zentralen Annahmen aus. Hierbei handelt es sich um die Annahmen der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien, der Homogenität der paarweisen Vergleiche und der Konsistenz zwischen direkter und indirekter Evidenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist<sup>12</sup>.

Das Ergebnis eines indirekten Vergleichs kann maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen. Als Brückenkomparatoren sind dabei insbesondere Interventionen zu berücksichtigen, für die sowohl zum bewertenden Arzneimittel als auch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mindestens eine direkt vergleichende Studie vorliegt (Brückenkomparatoren ersten Grades). Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik für alle relevanten Endpunkte genau und reproduzierbar zu beschreiben und die zentralen Annahmen zu untersuchen<sup>13, 14, 15</sup>

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

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

---

<sup>12</sup> Schöttker B, Lühmann D, Boukhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.

<sup>13</sup> Song F, Loke YK, Walsh T, Glennly AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. BMJ 2009; 338: b1147.

<sup>14</sup> Song F, Xiong T, Parekh-Bhurke S, Loke YK, Sutton AJ, Eastwood AJ et al. Inconsistency between direct and indirect comparisons of competing interventions: meta-epidemiological study BMJ 2011; 343 :d4909

<sup>15</sup> Donegan S, Williamson P, D'Alessandro U, Tudur Smith C. Assessing key assumptions of network meta-analysis: a review of methods. Res Synth Methods 2013; 4(4): 291-323.

- *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 für Patientengruppe a) eine geeignete Studie für einen direkten Vergleich von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie gegenüber der zVT identifiziert wurde, wird von der Durchführung eines indirekten Vergleichs im vorliegenden Dossier abgesehen. Für Patientengruppe b) liegt bereits auf Seiten der Intervention keine relevante Studie vor, somit ist auch ein indirekter Vergleich ausgeschlossen.

### 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 4-7: 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 522 NCT03036488	ja	ja	laufend	Geschätzte Studiendauer: 8 Jahre 6 Monate <u>Datenschnitte:</u> 1. Datenschnitt: 24 September 2018 (Interim-analyse 1) 2. Datenschnitt: 24 April 2019 (Interim-analyse 2) 3. Datenschnitt: 23. März 2020 (Interim-analyse 3) 4. Datenschnitt: 23. März 2021 (Interim-analyse 4) 5. Datenschnitt: 23. März 2022 (Interim-analyse 5) 6. Datenschnitt: 23. März 2023 (Interim-analyse 6) 7. Datenschnitt: 23. März 2024 (Interim-analyse 7)	<b><u>Interventionsarm:</u></b> <b>Neoadjuvante Therapie:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>4 Zyklen (je 3 Wochen)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ <b>Pembrolizumab</b> 200 mg i.v. an Tag 1</li> <li>○ <b>Paclitaxel</b> 80 mg/m<sup>2</sup> i.v. an Tag 1, 8, und 15</li> <li>○ <b>Carboplatin</b> AUC 5 i.v. an Tag 1 <b>oder</b> AUC 1,5 i.v. an Tag 1, 8 und 15</li> </ul> </li> </ul> <u>gefolgt von:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>4 Zyklen (je 3 Wochen)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ <b>Pembrolizumab</b> 200 mg i.v. an Tag 1</li> <li>○ <b>Doxorubicin</b> 60 mg/m<sup>2</sup> <b>oder</b> <b>Epirubicin</b></li> </ul> </li> </ul>

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen/abgebrochen / laufend)	Studiendauer / ggf. Datenschnitt	Therapiearme
				Finaler Datenschnitt: September 2025	<p>90 mg/m<sup>2</sup> i.v. an Tag 1</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ <b>Cyclophosphamid</b> 600 mg/m<sup>2</sup> i.v. an Tag 1</li> </ul> <p><b>Operation: 3-6 Wochen nach Ende der neoadjuvanten Phase</b></p> <p><b>Adjuvante Therapie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>9 Zyklen (je 3 Wochen)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ <b>Pembrolizumab</b> 200 mg i.v. an Tag 1 (Start 30-60 Tage nach OP)</li> </ul> </li> </ul> <p><b><u>Kontrollarm:</u></b></p> <p><b>Neoadjuvante Therapie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>4 Zyklen (je 3 Wochen)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ <b>Placebo</b> i.v. an Tag 1</li> <li>○ <b>Paclitaxel</b> 80 mg/m<sup>2</sup> i.v. an Tag 1, 8, und 15</li> <li>○ <b>Carboplatin</b> AUC 5 i.v. an Tag 1 <b>oder</b> AUC 1,5 i.v. an Tag 1, 8 und 15</li> </ul> </li> </ul> <p><b><u>gefolgt von:</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>4 Zyklen (je 3 Wochen)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ <b>Placebo</b> i.v. an Tag 1</li> <li>○ <b>Doxorubicin</b> 60 mg/m<sup>2</sup> <b>oder</b> <b>Epirubicin</b></li> </ul> </li> </ul>

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen/abgebrochen / laufend)	Studiendauer / ggf. Datenschnitt	Therapiearme
					<p>90 mg/m<sup>2</sup> i.v. an Tag 1</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Cyclophosphamid 600 mg/m<sup>2</sup> i.v. an Tag 1</li> </ul> <p><b>Operation: 3-6 Wochen nach Ende der neoadjuvanten Phase</b></p> <p><b>Adjuvante Therapie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 9 Zyklen (je 3 Wochen) <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Placebo i.v. an Tag 1 (Start 30-60 Tage nach OP)</li> </ul> </li> </ul>
P-RAD NCT04443348	nein	nein	laufend	Geschätzte Studiendauer: 3 Jahre 6 Monate <sup>a</sup>	<p><b><u>Interventionsarm A (kein Strahlentherapie (RT)-Boost)</u></b></p> <p>Kein RT-Boost + Pembrolizumab, gefolgt von Pembrolizumab + Chemotherapie mit Paclitaxel, Doxorubicin und Cyclophosphamid, optional zusätzlich Carboplatin</p> <p>4-8 Zyklen Pembrolizumab (4 Zyklen vor der OP und optional 4 Zyklen nach der OP, nach Ermessen der/des Studienärztin/Studienarztes)</p> <p><b><u>Interventionsarm B (niedrig dosierter RT-Boost)</u></b></p> <p>Niedrig dosierter RT-Boost + Pembrolizumab, gefolgt von Pembrolizumab + Chemotherapie mit Paclitaxel, Doxorubicin und Cyclophosphamid, optional zusätzlich Carboplatin</p> <p>4-8 Zyklen Pembrolizumab (4 Zyklen vor der OP und optional 4 Zyklen nach der</p>

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

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen/abgebrochen / laufend)	Studiendauer / ggf. Datenschnitt	Therapiearme
					OP, nach Ermessen der/des Studienärztin/Studienarztes) <u><b>Interventionsarm C (hoch dosierter RT-Boost)</b></u> Hochdosierter RT-Boost + Pembrolizumab, gefolgt von Pembrolizumab + Chemotherapie mit Paclitaxel, Doxorubicin und Cyclophosphamid, optional zusätzlich Carboplatin 4-8 Zyklen Pembrolizumab (4 Zyklen vor der OP und optional 4 Zyklen nach der OP, nach Ermessen der/des Studienärztin/Studienarztes)
a: Die Dauer bezieht sich auf die Zeit von Studienbeginn bis zum Erreichen des primären Studienziels/der primären Studienziele AUC: Area Under the Curve; i.v.: Intravenös; m <sup>2</sup> : Quadratmeter; mg: Milligramm; OP: Operation; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RT: Strahlentherapie					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-7 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 4-7 ist der 20.08.2024.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-7 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-8: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
P-RAD NCT04443348	Nicht E2, Nicht E3
NCT: (U. S.) National Clinical Trial; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie	

#### 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

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

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

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

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

Die in Abschnitt 4.2.3.2 beschriebene systematische bibliografische Literaturrecherche wurde am 09. Juli 2024 in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und Cochrane auf der OVID-Plattform durchgeführt. Die Suche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie als neoadjuvante und Pembrolizumab als Monotherapie als adjuvante Therapie ergab insgesamt 1.215 Treffer. Nach automatisiertem und händischem Ausschluss der Duplikate (n = 250) wurden die verbleibenden 965 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 959 Publikationen als nicht relevant eingestuft und ausgeschlossen. Die verbliebenen sechs Publikationen erfüllten die Einschlusskriterien (Tabelle 4-3) und wurden im Volltext gesichtet. Die bibliografische Literaturrecherche ergab für das zu bewertende Arzneimittel sechs relevante Treffer zur Studie KEYNOTE 522 (siehe Abbildung 2) (86-91). Die Studie KEYNOTE 522 wurde als relevant für die Beantwortung der Fragestellung zur Nutzenbewertung in Patientengruppe a) (vgl. Abschnitt 4.2.1) eingeschlossen. Für die Beantwortung der Fragestellung zur Nutzenbewertung in Patientengruppe b) konnte hingegen keine relevante Studie identifiziert werden.

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

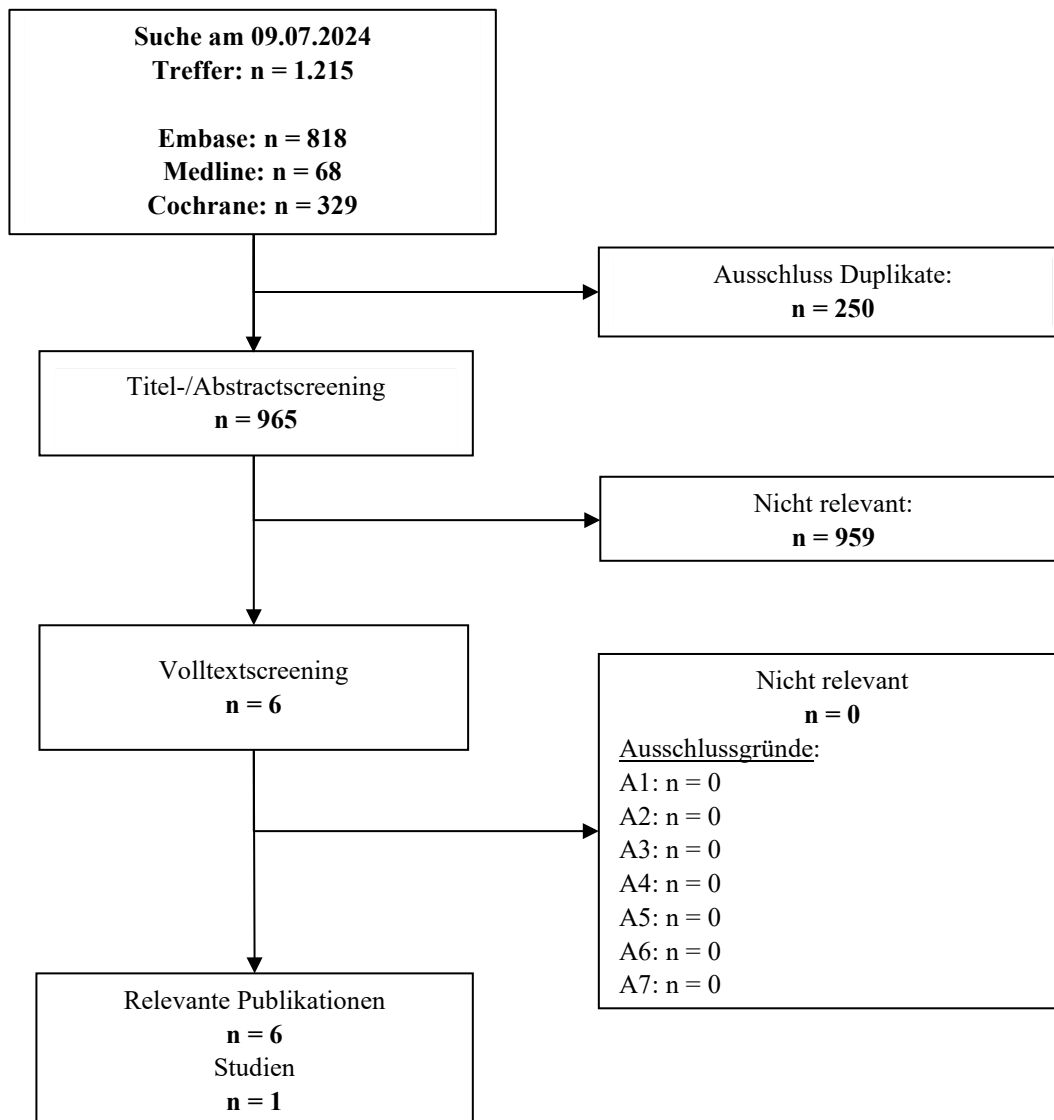


Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

#### 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 4-7) 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. Juli 2024 in den in Abschnitt 4.2.3.3 genannten, öffentlich zugänglichen Studienregistern/Studienregisterdatenbanken. Die identifizierten Studien wurden von zwei Personen unabhängig voneinander gemäß den definierten Einschlusskriterien in Abschnitt 4.2.2 (Tabelle 4-3) auf ihre Relevanz bewertet. Für die Beantwortung der Fragestellung zur Nutzenbewertung in Patientengruppe a) wurde eine relevante Studie identifiziert (siehe Tabelle 4-9). Für die Beantwortung der Fragestellung zur Nutzenbewertung in Patientengruppe b) konnte hingegen keine relevante Studie identifiziert werden. Über das Suchportal der EMA oder die AMIce-Datenbank konnten bei der Suche am 09. Juli 2024 keine zusätzlichen bewertungsrelevanten Dokumente als die bereits vorliegenden Registereinträge, die Publikation, oder der Studienbericht identifiziert werden.

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

Tabelle 4-9: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate <sup>a</sup> )	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
KEYNOTE 522	ClinicalTrials.gov: NCT03036488 (92) EU-CTR: 2016-004740-11 (93) ICTRP: NCT03036488 (94) EUCTR2016-004740-11-SE (95)	ja	ja	laufend
<p>a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse</p> <p>EudraCT: European Union Drug Regulatory Authorities; EU: Europäische Union; EU-CTR: EU Clinical Trials Register; ICTRP: International Clinical Trials Registry Platform; NCT: (U. S.) National Clinical Trial; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie</p>				

*Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-9 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 4-9 ist der 09. Juli 2024.

#### **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 4-7) 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, zur Beantwortung der Fragestellung zur Nutzenbewertung in Patientengruppe a) im vorliegenden Anwendungsgebiet relevante Studie KEYNOTE 522 erfolgte am 12. Juli 2024 eine Suche auf der Internetseite des G-BA unter Verwendung folgender Suchbegriffe:

- KEYNOTE 522
- 3475-522
- MK-3475-522
- NCT03036488 (NCT-Nummer)
- EUCTR2016-004740-11 (EU-CTR-Nummer)

Die dabei identifizierten Bewertungsverfahren mit den Verfahrensnummern:

- 2019-04-01-D-446
- 2019-10-01-D-470
- 2021-11-15-D-752
- 2022-07-01-D-830
- 2022-08-01-D-846



- 2022-08-01-D-847

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

Die Suche auf der Webseite des G-BA ergab folgende bewertungsrelevante Dokumente für die bereits zuvor als relevant identifizierte Studie KEYNOTE 522 (siehe Tabelle 4-10):

Tabelle 4-10: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Relevante Quellen <sup>a</sup>	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein)
KEYNOTE 522	Dossier, Modul 4 (Vorgangsnummer 2022-07-01-D-830) (96) IQWiG-Nutzenbewertung (A22-63) (97) Addendum zur IQWiG-Nutzenbewertung (A22-63) (98) Tragende Gründe zum Beschluss des G-BA (3) Zusammenfassende Dokumentation zum Bewertungsverfahren (99)	Ja	Ja	Ja
<p>a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie</p>				

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

Der Stand der Information in Tabelle 4-10 ist der 12. Juli 2024.

#### **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 4-11: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen <sup>a</sup>		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie <sup>b</sup> (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge <sup>c</sup> (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen <sup>d</sup> (ja/nein [Zitat])
<b>aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)</b>						
<b>KEY-NOTE 522</b>	<b>ja</b>	<b>ja</b>	<b>nein</b>	<b>ja (79, 100, 101)</b>	<b>ja (92-95)</b>	<b>ja (3, 86-91, 96-99, 102)<sup>e</sup></b>
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse</p> <p>d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA</p> <p>e: Publikation (102) wurde erst nach Abschluss der in Abschnitt 4.3.1.1.2 dokumentierten Literaturrecherche veröffentlicht</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie</p>						

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

#### **4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen**

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

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

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

Tabelle 4-12: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
KEYNOTE 522	Randomisiert, Placebo-kontrolliert, Phase III, doppelblind, multizentrisch	Erwachsene Patient:innen mit lokal fortgeschrittenem oder frühem triple-negativem Mammakarzinom mit hohem Rezidivrisiko	<p><u>Studienpopulation gesamt</u> (N<sup>a</sup> = 1.174):</p> <p><u>Interventionsarm:</u> Neoadjuvante Therapie mit Pembrolizumab + Chemotherapie<sup>b</sup> + adjuvante Therapie mit Pembrolizumab nach OP (N<sup>a</sup> = 784)</p> <p><u>Kontrollarm:</u> Neoadjuvante Therapie mit Placebo + Chemotherapie<sup>b</sup> + adjuvante Therapie mit Placebo nach OP (N<sup>a</sup> = 390)</p>	<p><u>Studiendauer:</u> Screening: Bis zu 28 Tage vor Therapiebeginn</p> <p>Behandlung: Bis alle Zyklen laut Prüfplan durchlaufen sind oder bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Auftreten unzumutbarer Toxizität<sup>c</sup>.</p> <p>Neoadjuvante Behandlungsphase: (24 Wochen / 8 Zyklen) mit anschließender OP (3-6 Wochen nach der letzten neoadjuvanten Behandlung)</p> <p>Adjuvante Behandlungsphase (27 Wochen/ 9 Zyklen)</p>	<p><u>177 Studienzentren in 21 Ländern:</u> Australien 6 Brasilien 7 Deutschland 8 Frankreich 10 Irland 2 Israel 6 Italien 6 Japan 19 Kanada 6 Kolumbien 6 Polen 8 Portugal 3 Russland 7 Singapur 1 Spanien 10 Schweden 4 Süd-Korea 4 Taiwan 6 Türkei 11 UK 6 USA 41</p>	<p><u>Primäre Endpunkte:</u> Pathologische Komplettremission (pCR) (ypT0/Tis ypN0), Ereignisfreies Überleben (EFS)</p> <p><u>Sekundäre Endpunkte:</u> Gesamtüberleben, Pathologische Komplettremission (ypT0 ypN0) und (ypT0/Tis), Krankheits-symptomatik (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-BR23) und Gesundheits-bezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-BR23), Sicherheit und Verträglichkeit</p>

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

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
					<p><u>Studienperiode:</u> 07. März 2017 – noch laufend</p>	
					<p>Nachbeobachtung 30 (UE) bzw. 90 (SUE) Tage zur Erhebung von unerwünschten Ereignissen nach neoadjuvanter Phase, OP und adjuvanter Phase</p>	
					<p><u>Datenschnitte:</u> 1. Datenschnitt: 24. September 2018 (Interimanalyse 1) 2. Datenschnitt: 24. April 2019 (Interimanalyse 2) 3. Datenschnitt: 23. März 2020 (Interimanalyse 3) 4. Datenschnitt: 23. März 2021 (Interimanalyse 4) 5. Datenschnitt<sup>d</sup> 23. März 2022 (Interimanalyse 5) 6. Datenschnitt: 23. März 2023 (Interimanalyse 6)</p>	

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

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
				7. Datenschnitt: 22. März 2024 (Interimanalyse 7) Finaler Datenschnitt: September 2025		
<p>a: Anzahl der Patient:innen: Intention-To-Treat, Studienpopulation</p> <p>b: Paclitaxel + Carboplatin x 4 Zyklen, gefolgt von Pembrolizumab + (Doxorubicin oder Epirubicin) + Cyclophosphamid x 4 Zyklen</p> <p>c: Weitere Gründe für das Ende einer Behandlung: Nicht akzeptable Nebenwirkungen, Auftreten interkurrenter Erkrankungen, die die weitere Behandlung unmöglich machen, Abbruch der Therapie aufgrund der Entscheidung der/des Ärztin/Arztes (wie Fortschreiten der Erkrankung oder Noncompliance der Studienteilnehmenden) oder der/des Patient:in, Schwangerschaft, Administrative Gründe</p> <p>d: Zum Datenschnitt wurde die Signifikanzschwelle für das Gesamtüberleben nicht unterschritten. Daher wird dieser Datenschnitt nicht ausgewertet. Die Verblindung bezüglich dieses Datenschnitts bleibt bestehen, somit werden keine Analysen durchgeführt</p> <p>EFS: Ereignisfreies Überleben; EORTC QLQ-BR23: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Breast 23; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cancer-30; N: Anzahl der Patient:innen; OP: Operation; pCR: Pathologische Komplettremission; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; UE: Unerwünschtes Ereignis; SUE: Schwerwiegendes UE; UK: Vereinigtes Königreich; USA: Vereinigte Staaten von Amerika</p>						

Tabelle 4-13: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Interventionsarm Pembrolizumab + Chemotherapie/ Pembrolizumab	Kontrollarm Placebo + Chemotherapie/ Placebo	Begleittherapien
KEYNOTE 522	<p><b>Neoadjuvante Therapie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>4 Zyklen (je 3 Wochen)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ <b>Pembrolizumab</b> 200 mg i.v. an Tag 1</li> <li>○ <b>Paclitaxel</b> 80 mg/m<sup>2</sup> i.v. an Tag 1, 8, und 15</li> <li>○ <b>Carboplatin</b> AUC 5 i.v. an Tag 1 <b>oder</b> AUC 1,5 i.v. an Tag 1, 8 und 15</li> </ul> </li> </ul> <p><u>gefolgt von:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>4 Zyklen (je 3 Wochen)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ <b>Pembrolizumab</b> 200 mg i.v. an Tag 1</li> <li>○ <b>Doxorubicin</b> 60 mg/m<sup>2</sup> <b>oder</b> <b>Epirubicin</b> 90 mg/m<sup>2</sup> i.v. an Tag 1</li> <li>○ <b>Cyclophosphamid</b> 600 mg/m<sup>2</sup> i.v. an Tag 1</li> </ul> </li> </ul> <p><b>Operation: 3-6 Wochen nach Ende der neoadjuvanten Phase</b></p> <p><b>Adjuvante Therapie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>9 Zyklen (je 3 Wochen)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ <b>Pembrolizumab</b> 200 mg i.v. an Tag 1 (Start 30-60 Tage nach OP)</li> </ul> </li> </ul>	<p><b>Neoadjuvante Therapie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>4 Zyklen (je 3 Wochen)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ <b>Placebo</b> i.v. an Tag 1</li> <li>○ <b>Paclitaxel</b> 80 mg/m<sup>2</sup> i.v. an Tag 1, 8, und 15</li> <li>○ <b>Carboplatin</b> AUC 5 i.v. an Tag 1 <b>oder</b> AUC 1,5 i.v. an Tag 1, 8 und 15</li> </ul> </li> </ul> <p><u>gefolgt von:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>4 Zyklen (je 3 Wochen)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ <b>Placebo</b> i.v. an Tag 1</li> <li>○ <b>Doxorubicin</b> 60 mg/m<sup>2</sup> <b>oder</b> <b>Epirubicin</b> 90 mg/m<sup>2</sup> i.v. an Tag 1</li> <li>○ <b>Cyclophosphamid</b> 600 mg/m<sup>2</sup> i.v. an Tag 1</li> </ul> </li> </ul> <p><b>Operation: 3-6 Wochen nach Ende der neoadjuvanten Phase</b></p> <p><b>Adjuvante Therapie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>9 Zyklen (je 3 Wochen)</b> <b>Placebo</b> i.v. an Tag 1 (Start 30-60 Tage nach OP)</li> </ul>	<p><u>Erlaubte Begleittherapien:</u> Die für das Wohlergehen der Patient:innen notwendig sind</p> <p><u>Nicht erlaubte Begleittherapien</u> während der Screening- und Behandlungsphase:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Chemotherapien oder Immuntherapien, die nicht im Protokoll vordefiniert wurden</li> <li>• Andere klinische Prüfmedikationen als Pembrolizumab</li> <li>• Strahlentherapie (ausgenommen postoperativ laut Protokoll entsprechend der Standardbehandlung des Landes)</li> <li>• Lebendimpfstoffe innerhalb von 30 Tagen vor der ersten Dosis der Studienmedikation und während der Studienbehandlung</li> <li>• Glukokortikoide für andere Zwecke als die im Protokoll vordefinierten</li> <li>• Jegliche Therapie, die in der Kombination mit Paclitaxel, Carboplatin, Cyclophosphamid, Doxorubicin oder Epirubicin verboten sind (entsprechend dem jeweiligen Produktlabel)</li> </ul>
AUC: Area Under the Curve; i.v. Intravenös; m <sup>2</sup> : Quadratmeter; mg: Milligramm, OP: Operation; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie			

*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 522 identifiziert.

Bei der Studie KEYNOTE 522 handelt es sich um eine randomisierte, multizentrische, Placebo-kontrollierte, doppelblinde Phase-III-Studie zur Untersuchung der neoadjuvanten Therapie von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie gefolgt von Pembrolizumab als adjuvante Monotherapie gegenüber Placebo in Kombination mit Chemotherapie gefolgt von Placebo als adjuvante Therapie bei erwachsenen Patient:innen mit lokal fortgeschrittenem oder frühem triple-negativem Mammakarzinom mit hohem Rezidivrisiko.

Die Patient:innen wurden in einem Verhältnis 2 : 1 in einen der zwei Studienarme randomisiert:

- Interventionsarm:
  - Neoadjuvante Phase: Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie (Paclitaxel + Carboplatin über 4 Zyklen, gefolgt von [Doxorubicin oder Epirubicin] + Cyclophosphamid über 4 Zyklen)
  - Operation
  - Adjuvante Phase: Pembrolizumab über 9 Zyklen
- Kontrollarm:
  - Neoadjuvante Phase: Placebo in Kombination mit Chemotherapie (Paclitaxel + Carboplatin über 4 Zyklen, gefolgt von [Doxorubicin oder Epirubicin] + Cyclophosphamid über 4 Zyklen)
  - Operation
  - Adjuvante Phase: Placebo über 9 Zyklen

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 für die Gesamtpopulation stratifiziert nach Nodalstatus (positiv vs. negativ), Tumorgöße (T1/T2 vs. T3/T4) und Wahl von Carboplatin (Q3W vs. einmal wöchentlich) in die zwei Studienarme.



Primäre Ziele der Studie waren, herauszufinden, ob der Interventionsarm im Vergleich zum Kontrollarm einen Vorteil hinsichtlich der pathologischen Komplettremission (ypT0/Tis ypN0) zeigt und das ereignisfreie Überleben verlängert ist.

### **Behandlungsdauer und Beobachtungsdauer**

Die Studie umfasst eine Screeningphase (bis zu 28 Tage vor Therapiebeginn) und eine Behandlungsphase von bis zu 51 Wochen (8 Zyklen neoadjuvante Therapie + 9 Zyklen adjuvante Therapie). Nach der neoadjuvanten Behandlungsphase ist eine Therapiepause vorgesehen, in der die Operation zur Tumorresektion stattfinden soll.

Die mediane Behandlungsdauer betrug 13,3 Monate im Interventionsarm und 13,6 Monate im Kontrollarm.

Die mediane Beobachtungsdauer des Endpunkts Gesamtüberleben betrug 72,9 Monate im Interventionsarm und 72,2 Monate im Kontrollarm. Die mediane Beobachtungsdauer des Endpunkts Ereignisfreies Überleben betrug 72,4 Monate im Interventionsarm und 71,8 Monate im Kontrollarm.

Die mediane Beobachtungsdauer der Endpunkte Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand sowie Gesundheitsbezogene Lebensqualität betrug 21,7 Monate im Interventionsarm. Die mediane Beobachtungsdauer im Kontrollarm betrug beim EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23 21,4 Monate und 21,6 Monate bei der EQ-5D VAS.

Die mediane Beobachtungsdauer des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse gesamt betrug 14,3 Monate im Interventionsarm und 14,6 Monate im Kontrollarm. Die mediane Beobachtungsdauer des Endpunkts Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse betrug 16,2 Monate im Interventionsarm und 16,6 Monate im Kontrollarm.

Eine Nachbeobachtungsphase der Patient:innen erfolgt jeweils 30 Tage (unerwünschte Ereignisse) bzw. 90 Tage (schwerwiegende unerwünschte Ereignisse) nach Abschluss der neoadjuvanten Therapie, nach Operation sowie nach adjuvanter Therapie zur Erhebung von unerwünschten Ereignissen und von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen.

### **Datenschnitte**

Für die Studie KEYNOTE 522 sind zum Zeitpunkt der Einreichung sieben Datenschnitte erfolgt:

#### ***Erster Datenschnitt vom 24. September 2018 (Interimanalyse 1 – präspezifiziert)***

Die erste Interimanalyse wurde am 24. September 2018 durchgeführt und war präspezifiziert. Primäres Ziel der Interimanalyse war die Zwischenauswertung des Endpunkts Pathologische Komplettremission (ypT0/Tis ypN0). Die erste Interimanalyse erfolgte, nachdem die ersten 602 (> 500) randomisierten Patient:innen etwa 6 Monate neoadjuvanter Therapie erhalten hatten und die Tumorresektion stattgefunden hatte.

Für den ersten Datenschnitt wurde kein Studienbericht erstellt.

***Zweiter Datenschnitt vom 24. April 2019 (Interimanalyse 2 – präspezifiziert)***

Die zweite Interimanalyse wurde am 24. April 2019 durchgeführt und war präspezifiziert. Primäres Ziel der Interimanalyse war die finale Auswertung des Endpunkts Pathologische Komplettremission (ypT0/Tis ypN0) und eine Zwischenauswertung des Endpunkts Ereignisfreies Überleben.

Die Interimanalyse war etwa 24 Monate nach Randomisierung der:des ersten Patient:in geplant, nachdem ca. 93 Ereignisse im Endpunkt Ereignisfreies Überleben beobachtet werden. Für den Endpunkt Pathologische Komplettremission (ypT0/Tis ypN0) wurde angenommen, dass etwa 1.000 Patient:innen ihre Operation ca. 6 Monate nach der adjuvanten Therapie erhalten haben.

Für den ersten und zweiten Datenschnitt wurde nach Durchführung des zweiten Datenschnitts ein Studienbericht erstellt.

***Dritter Datenschnitt vom 23. März 2020 (Interimanalyse 3 – präspezifiziert)***

Die dritte Interimanalyse wurde am 23. März 2020 durchgeführt und war präspezifiziert. Primäres Ziel der Interimanalyse war die Zwischenauswertung des Endpunkts Ereignisfreies Überleben.

Die Interimanalyse war 36 Monate nach Randomisierung der:s ersten Patient:in geplant, nach schätzungsweise 154 Ereignissen im Endpunkt Ereignisfreies Überleben.

Für den dritten Datenschnitt wurde kein Studienbericht erstellt.

***Vierter Datenschnitt vom 23. März 2021 (Interimanalyse 4 – präspezifiziert)***

Die vierte Interimanalyse wurde am 23. März 2021 durchgeführt und war präspezifiziert. Primäres Ziel der Interimanalyse war die Auswertung des Endpunkts Ereignisfreies Überleben.

Die Interimanalyse war etwa 48 Monate nach Randomisierung der:des ersten Patient:in geplant, nach schätzungsweise 201 Ereignissen im Endpunkt Ereignisfreies Überleben.

Die Zulassung basiert auf den Ergebnissen des vierten Datenschnitts.

***Fünfter Datenschnitt vom 23. März 2022 (Interimanalyse 5 – präspezifiziert)***

Der Datenschnitt für die fünfte Interimanalyse wurde wie geplant durchgeführt. Zum Datenschnitt wurde die Signifikanzschwelle für das Gesamtüberleben nicht unterschritten. Daher wird dieser Datenschnitt nicht ausgewertet. Die Verblindung bezüglich dieses Datenschnitts bleibt bestehen, somit wurden keine Analysen durchgeführt.

***Sechster Datenschnitt vom 23. März 2023 (Interimanalyse 6 – präspezifiziert)***

Der Datenschnitt für die sechste Interimanalyse wurde wie geplant durchgeführt. Zum Datenschnitt wurde die Signifikanzschwelle für das Gesamtüberleben nicht unterschritten. Daher wird dieser Datenschnitt nicht ausgewertet. Die Verblindung bezüglich dieses Datenschnitts bleibt bestehen, somit wurden keine Analysen durchgeführt.

***Siebter Datenschnitt vom 22. März 2024 (Interimanalyse 7 – präspezifiziert)***

Der Datenschnitt für die siebte Interimanalyse wurde wie geplant durchgeführt. Zum Datenschnitt wurde die Signifikanzschwelle für das Gesamtüberleben unterschritten. Da damit alle präspezifizierten Endpunkte erfolgreich getestet wurden, ist dies zugleich der finale Datenschnitt der Studie. Die vorliegende Nutzenbewertung basiert gemäß der Befristungsaufgaben auf diesem Datenschnitt. Für einzelne Endpunkte war die Datenerhebung schon beim vierten Datenschnitt abgeschlossen und wurden daher auf dessen Basis ausgewertet.

Die Studie läuft noch weiter, es erfolgt jedoch keine Testung statistischer Hypothesen mehr.

Tabelle 4-14 Übersicht zu den erfolgten Datenschnitten für KEYNOTE 522

<b>Datenschnitt</b>	<b>Zeitpunkt des Datenschnitts</b>	<b>Endpunkte/ Endpunktkategorien</b>	<b>Relevanz für Zusatznutzenableitung</b>
Erster Datenschnitt: Interimanalyse 1 <sup>a</sup> (präspezifiziert)	24. September 2018	Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen	Nicht relevant
Zweiter Datenschnitt: Interimanalyse 2 (präspezifiziert)	24. April 2019	Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen	Nicht relevant
Dritter Datenschnitt: Interimanalyse 3 <sup>a</sup> (präspezifiziert)	23. März 2020	Es liegen keine Analysen vor	Nicht relevant
Vierter Datenschnitt: Interimanalyse 4 (präspezifiziert)	23. März 2021	Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen	<u>Primärer Datenschnitt</u> für die Endpunkte pCR, BCS und UE für die vorliegende Nutzenbewertung, da die Beobachtung für diese Endpunkte zu diesem Zeitpunkt abgeschlossen war
Fünfter Datenschnitt: Interimanalyse 5 <sup>a</sup> (präspezifiziert)	23. März 2022	Es liegen keine Analysen vor	Nicht relevant
Sechster Datenschnitt: Interimanalyse 6 <sup>a</sup> (präspezifiziert)	23. März 2023	Es liegen keine Analysen vor	Nicht relevant
Siebter Datenschnitt: Interimanalyse 7 (präspezifiziert)	22. März 2024	Mortalität	<u>Primärer Datenschnitt</u> für alle Endpunkte, deren Beobachtung nicht bereits zu IA4 abgeschlossen war, für die vorliegende Nutzenbewertung, da dieser aufgrund der längsten Beobachtungsdauer den höchsten Informationsgehalt bietet
a: Für die Interimanalysen 1,3, 5 und 6 wurde kein Studienbericht erstellt BCS: Brusterhaltende Operation; IA: Interimanalyse; pCR: Pathologische Komplettremission; UE: Unerwünschtes Ereignis			

**Patientencharakteristika****Charakterisierung der Studienpopulation**

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

Charakteristikum	Studie: KEYNOTE 522 <sup>a</sup>	
	Pembrolizumab + Chemotherapie <sup>b</sup> / Pembrolizumab N <sup>d</sup> = 784	Placebo + Chemotherapie <sup>c</sup> / Placebo N <sup>d</sup> = 390
<b>Geschlecht, n (%)</b>		
Männlich	1 (0,1)	0 (0,0)
Weiblich	783 (99,9)	390 (100,0)
<b>Alter (Jahre), n (%)</b>		
< 65	700 (89,3)	342 (87,7)
≥ 65	84 (10,7)	48 (12,3)
<b>Alter (Jahre)</b>		
Mittelwert (SD)	49,2 (11,8)	49,1 (11,9)
Median (Q1; Q3)	49,0 (40,0; 57,0)	48,0 (41,0; 57,0)
Min, Max	22,0; 80,0	24,0; 79,0
<b>Abstammung, n (%)</b>		
Indigene Bevölkerung Nordamerikas oder indigene Bevölkerung Alaskas	14 (1,8)	7 (1,8)
Asiatisch	149 (19,0)	89 (22,8)
Schwarz oder Afroamerikaner	38 (4,8)	15 (3,8)
Mehrere	13 (1,7)	6 (1,5)
Indigene Bevölkerung Hawaiis oder anderer pazifischer Inseln	1 (0,1)	0 (0,0)
Weiß	504 (64,3)	242 (62,1)
Fehlend	65 (8,3)	31 (7,9)
<b>Ethnie, n (%)</b>		
Hispanisch oder Latino	85 (10,8)	39 (10,0)
Nicht Hispanisch oder Latino	616 (78,6)	307 (78,7)
Nicht berichtet	46 (5,9)	28 (7,2)
Unbekannt	19 (2,4)	11 (2,8)
Fehlend	18 (2,3)	5 (1,3)
<b>Geografische Region, n (%)</b>		
Nordamerika	166 (21,2)	78 (20,0)
Europa	388 (49,5)	180 (46,2)
Australien	23 (2,9)	16 (4,1)
Asien	166 (21,2)	91 (23,3)
Rest der Welt	41 (5,2)	25 (6,4)
<b>ECOG-Leistungsstatus, n (%)</b>		
0	678 (86,5)	341 (87,4)
1	106 (13,5)	49 (12,6)
<b>Lactatdehydrogenase zu Studienbeginn, n (%)</b>		
≤ ULN	631 (80,5)	309 (79,2)
> ULN	149 (19,0)	80 (20,5)
Fehlend	4 (0,5)	1 (0,3)
<b>Menopausalstatus, n (%)</b>		
Prämenopause	438 (55,9)	221 (56,7)
Postmenopause	345 (44,0)	169 (43,3)
Fehlend	1 (0,1)	0 (0,0)

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

Charakteristikum	Studie: KEYNOTE 522 <sup>a</sup>	
	Pembrolizumab + Chemotherapie <sup>b</sup> / Pembrolizumab N <sup>d</sup> = 784	Placebo + Chemotherapie <sup>c</sup> / Placebo N <sup>d</sup> = 390
<b>Wahl von Carboplatin (tatsächlich erhalten), n (%)</b>		
Q3W	334 (42,6)	167 (42,8)
einmal wöchentlich	444 (56,6)	220 (56,4)
Fehlend	6 (0,8)	3 (0,8)
<b>Wahl von Carboplatin (geplant), n (%)</b>		
Q3W	335 (42,7)	167 (42,8)
einmal wöchentlich	449 (57,3)	223 (57,2)
<b>Größe des Primärtumors (tatsächlich), n (%)</b>		
T1	53 (6,8)	24 (6,2)
T2	527 (67,2)	266 (68,2)
T3	146 (18,6)	73 (18,7)
T4	58 (7,4)	27 (6,9)
<b>Größe des Primärtumors (geplant), n (%)</b>		
Tumorgröße: T1/T2	580 (74,0)	290 (74,4)
Tumorgröße: T2/T3	204 (26,0)	100 (25,6)
<b>Lymphknotenbeteiligung (tatsächlich), n (%)</b>		
N0	376 (48,0)	194 (49,7)
N1	322 (41,1)	153 (39,2)
N2	85 (10,8)	42 (10,8)
N3	1 (0,1)	1 (0,3)
<b>Lymphknotenbeteiligung (geplant), n (%)</b>		
Nodalstatus: positiv	405 (51,7)	200 (51,3)
Nodalstatus: negativ	379 (48,3)	190 (48,7)
<b>Metastasen, n(%)</b>		
M0	784 (100,0)	390 (100,0)
<b>Krankheitsstadium, n (%)</b>		
Stadium I	0 (0,0)	1 (0,3)
Stadium II	590 (75,3)	291 (74,6)
Stadium III	194 (24,7)	98 (25,1)
<b>PD-L1 CPS 1 Schwellenwert, n (%)</b>		
PD-L1 CPS ≥ 1	656 (83,7)	317 (81,3)
PD-L1 CPS < 1	128 (16,3)	69 (17,7)
Unbekannt	0 (0,0)	4 (1,0)
<b>PD-L1 CPS 10 Schwellenwert, n (%)</b>		
PD-L1 CPS ≥ 10	393 (50,1)	177 (45,4)
PD-L1 CPS < 10	391 (49,9)	209 (53,6)
Unbekannt	0 (0,0)	4 (1,0)
<b>PD-L1 CPS 20 Schwellenwert, n (%)</b>		
PD-L1 CPS ≥ 20	247 (31,5)	121 (31,0)
PD-L1 CPS < 20	537 (68,5)	265 (67,9)
Unbekannt	0 (0,0)	4 (1,0)
<b>HER2 Status, n (%)</b>		
IHC: 0-1+	595 (75,9)	286 (73,3)
IHC: 2+ (aber FISH-)	188 (24,0)	104 (26,7)
Fehlend	1 (0,1)	0 (0,0)
a: Datenschnitt: 22. März 2024		
b: Pembrolizumab + Paclitaxel + Carboplatin x 4 Zyklen, gefolgt von Pembrolizumab + [Doxorubicin oder Epirubicin] + Cyclophosphamid x 4 Zyklen		

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

Charakteristikum	Studie: KEYNOTE 522 <sup>a</sup>	
	Pembrolizumab + Chemotherapie <sup>b</sup> / Pembrolizumab N <sup>d</sup> = 784	Placebo + Chemotherapie <sup>c</sup> / Placebo Pembrolizumab N <sup>d</sup> = 390
c: Placebo + Paclitaxel + Carboplatin x 4 Zyklen, gefolgt von Placebo + [Doxorubicin oder Epirubicin] + Cyclophosphamid x 4 Zyklen d: Anzahl der Patient:innen: Intention-To-Treat-Population CPS: Combined Positive Score; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; FISH: Fluorescence In Situ Hybridization; HER2: Human Epidermal Growth Factor Receptor 2; IHC: Immunhistochemie; Max: Maximum; Min: Minimum; n: Patient:innen mit Ereignis; N: Anzahl der Patient:innen; PD-L1: Programmed Cell Death–Ligand 1; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; Q3W: Alle drei Wochen; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; ULN: Upper Limit of Normal		

Tabelle 4-16: Charakterisierung der Studienpopulation (Therapieabbrecher, Studienabbrecher) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Teil 1)

Studie: KEYNOTE 522 <sup>a</sup>	Pembrolizumab + Chemotherapie <sup>b</sup> / Pembrolizumab		Placebo + Chemotherapie <sup>c</sup> / Placebo	
	n	(%)	n	(%)
Patient:innen in der Population <sup>d</sup>	784		390	
<b>Status der Studie</b>				
Abgebrochen	127	(16,2)	91	(23,3)
Todesfall	114	(14,5)	82	(21,0)
Lost to follow-up	2	(0,3)	1	(0,3)
Nicht mit COVID-19 assoziiert, keine weiteren Informationen	2	(0,3)	1	(0,3)
Rücknahme der Einverständniserklärung	11	(1,4)	8	(2,1)
Nicht mit COVID-19 assoziiert, keine weiteren Informationen	10	(1,3)	5	(1,3)
Nicht mit COVID-19 assoziiert, im Anschluss verstorben	1	(0,1)	3	(0,8)
Laufend	657	(83,8)	299	(76,7)
<b>Status der Studienmedikation in der neoadjuvanten Behandlung 1</b>				
Begonnen <sup>e</sup>	778		389	
Vollständig	684	(87,9)	356	(91,5)
Abgebrochen	94	(12,1)	33	(8,5)
Unerwünschtes Ereignis	72	(9,3)	21	(5,4)
Klinische Progression	0	(0,0)	3	(0,8)
Entscheidung des:der Prüfarztes:Prüfärztin	12	(1,5)	3	(0,8)
Krankheitsprogression	3	(0,4)	5	(1,3)
Rücknahme der Einverständniserklärung	7	(0,9)	1	(0,3)
<b>Status der Studienmedikation in der neoadjuvanten Behandlung 2</b>				
Begonnen <sup>e</sup>	726		369	
Vollständig	660	(90,9)	343	(93,0)
Abgebrochen	66	(9,1)	26	(7,0)
Unerwünschtes Ereignis	46	(6,3)	14	(3,8)
Klinische Progression	2	(0,3)	1	(0,3)
Entscheidung des:der Prüfarztes:Prüfärztin	9	(1,2)	5	(1,4)
Krankheitsprogression	5	(0,7)	2	(0,5)
Rücknahme der Einverständniserklärung	4	(0,6)	4	(1,1)
<b>Status der Studienmedikation in der adjuvanten Behandlung</b>				
Begonnen <sup>e</sup>	588		331	
Vollständig	487	(82,8)	283	(85,5)
Abgebrochen	101	(17,2)	48	(14,5)
<b>Status der Studienmedikation in der adjuvanten Behandlung</b>				
Unerwünschtes Ereignis	42	(7,1)	11	(3,3)
Entscheidung des:der Prüfarztes:Prüfärztin	17	(2,9)	3	(0,9)

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

Studie: KEYNOTE 522 <sup>a</sup>	Pembrolizumab + Chemotherapie <sup>b</sup> / Pembrolizumab		Placebo + Chemotherapie <sup>c</sup> / Placebo	
	n	(%)	n	(%)
Rückfall/Rezidiv	20	(3,4)	18	(5,4)
Rücknahme der Einverständniserklärung	22	(3,7)	16	(4,8)

a: Datenschnitt: 22. März 2024  
b: Pembrolizumab + Paclitaxel + Carboplatin x 4 Zyklen, gefolgt von Pembrolizumab + [Doxorubicin oder Epirubicin] + Cyclophosphamid x 4 Zyklen  
c: Placebo + Paclitaxel + Carboplatin x 4 Zyklen, gefolgt von Placebo + [Doxorubicin oder Epirubicin] + Cyclophosphamid x 4 Zyklen  
d: Anzahl der Patient:innen: Intention-To-Treat-Population  
e: Anzahl der Patient:innen: All-Participants-as-Treated-Population  
Wenn die Gesamtzahl der Patient:innen in der ersten Zeile eines Abschnitts angezeigt wird, wird sie als Nenner der folgenden prozentualen Berechnungen verwendet. Andernfalls werden die Patient:innen in der Population als Nenner verwendet  
Die Ursache, dass Patient:innen keine neoadjuvante Behandlung 1 erhalten haben, obwohl sie randomisiert wurden, ist auf eine irrtümliche Randomisierung oder eine Rücknahme der Einverständniserklärung durch den Patient:innen vor der Dosierung zurückzuführen  
Patient:innen, die die neoadjuvante Behandlung 1 abgeschlossen oder abgebrochen haben, dürfen die neoadjuvante Behandlung 2 beginnen oder sich der Operation unterziehen und Patient:innen, die die neoadjuvante Behandlung 2 abgeschlossen oder abgebrochen haben, dürfen sich der Operation unterziehen  
COVID-19: Coronavirus-Krankheit-2019; n: Patient:innen mit Ereignis; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

Tabelle 4-17: Charakterisierung der Studienpopulation (Therapieabbrecher, Studienabbrecher) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Teil 2)

Studie: KEYNOTE 522 <sup>a</sup>	Pembrolizumab + Chemotherapie <sup>b</sup> / Pembrolizumab		Placebo + Chemotherapie <sup>c</sup> / Placebo		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Gescreente Patienten					1606	
Patienten, bei denen das Screening fehlgeschlagen ist					432	(26,9)
Randomisierte Patienten	784		390		1174	
Unbehandelte Patienten	1	(0,1)	1	(0,3)	2	(0,2)
Behandelte Patienten	783	(99,9)	389	(99,7)	1172	(99,8)
Patienten, die operiert wurden, aber keine Studienmedikation erhalten haben	5	(0,6)	0	(0,0)	5	(0,4)
Patienten, die sich in Behandlung befinden	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)
Patienten, die alle Behandlungen abgeschlossen haben	487	(62,1)	283	(72,6)	770	(65,6)
Patienten, die alle Behandlungen abgebrochen haben	291	(37,1)	106	(27,2)	397	(33,8)
Abgebrochen in der neoadjuvanten Phase <sup>d</sup>	190	(24,2)	58	(14,9)	248	(21,1)
Unerwünschtes Ereignis	112	(14,3)	20	(5,1)	132	(11,2)
Klinische Progression	2	(0,3)	3	(0,8)	5	(0,4)
Entscheidung des:der Prüfarztes:Prüfärztin	32	(4,1)	15	(3,8)	47	(4,0)
Krankheitsprogression	8	(1,0)	7	(1,8)	15	(1,3)
Rückfall/Rezidiv <sup>e</sup>	7	(0,9)	3	(0,8)	10	(0,9)
Rücknahme der Einverständniserklärung	29	(3,7)	10	(2,6)	39	(3,3)
Abgebrochen in der adjuvanten Phase <sup>f</sup>	101	(12,9)	48	(12,3)	149	(12,7)
Unerwünschtes Ereignis	42	(5,4)	11	(2,8)	53	(4,5)
Entscheidung des:der Prüfarztes:Prüfärztin	17	(2,2)	3	(0,8)	20	(1,7)
Rückfall/Rezidiv	20	(2,6)	18	(4,6)	38	(3,2)
Rücknahme der Einverständniserklärung	22	(2,8)	16	(4,1)	38	(3,2)
Patient:innen mit Operation	768	(98,0)	381	(97,7)	1149	(97,9)
Patient:innen ohne Operation	16	(2,0)	9	(2,3)	25	(2,1)

a: Datenschnitt: 22. März 2024  
b: Pembrolizumab + Paclitaxel + Carboplatin x 4 Zyklen, gefolgt von Pembrolizumab + [Doxorubicin oder Epirubicin] +



Studie: KEYNOTE 522 <sup>a</sup>	Pembrolizumab + Chemotherapie <sup>b/</sup> Pembrolizumab		Placebo + Chemotherapie <sup>c/</sup> Placebo		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Cyclophosphamid x 4 Zyklen						
c: Placebo + Paclitaxel + Carboplatin x 4 Zyklen, gefolgt von Placebo + [Doxorubicin oder Epirubicin] + Cyclophosphamid x 4 Zyklen						
d: Zu den Patient:innen, die in der neoadjuvanten Phase abgebrochen haben, gehören Patient:innen, die während oder nach der neoadjuvante Behandlung 1, der neoadjuvante Behandlung 2 oder der definitiven Operation abgebrochen haben						
e: Bei Patient:innen, die aufgrund eines Rezidivs die neoadjuvante Phase abgebrochen haben, handelt es sich um Patient:innen, die sich einer Operation unterzogen haben, aber keine adjuvante Behandlung erhalten haben						
f: Zu den Patient:innen, die in der adjuvanten Phase abgebrochen haben, gehören Patient:innen, die während/nach einer adjuvanten Bestrahlung oder während einer adjuvanten Behandlung abgebrochen haben						
n: Patient:innen mit Ereignis; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie						

Insgesamt wurden 1.174 Patient:innen in die Studie KEYNOTE 522 eingeschlossen, wovon 784 Patient:innen in den Interventionsarm (Pembrolizumab + neoadjuvante Chemotherapie gefolgt von Pembrolizumab als adjuvante Monotherapie) und 390 Patient:innen in den Kontrollarm (Placebo + neoadjuvante Chemotherapie gefolgt von Placebo als adjuvante Therapie) randomisiert wurden.

768 (98,0 %) Patient:innen im Interventionsarm haben sich einer Operation zur Tumorresektion unterzogen.

Im Interventionsarm haben 783 Patient:innen mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten. 487 (62,1 %) Patient:innen haben die Behandlung (neoadjuvant + adjuvant) abgeschlossen. Zum Datenschnitt hatten alle Patient:innen im Interventionsarm die Behandlung beendet.

Die häufigsten Gründe für den Abbruch der Therapie in der neoadjuvanten Phase waren unerwünschte Ereignisse (112 Patient:innen, 14,3 %), Prüfarztentscheidung (32 Patient:innen, 4,1 %) und Rücknahme der Einverständniserklärung (29 Patient:innen, 3,7 %). In der adjuvanten Phase waren unerwünschte Ereignisse (42 Patient:innen, 5,4 %), Rücknahme der Einverständniserklärung (22 Patient:innen, 2,8 %) und Rückfall/Rezidiv (20 Patient:innen, 2,6 %) die häufigsten Gründe für einen Therapieabbruch.

Im Kontrollarm haben 389 Patient:innen mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten. 381 (97,7 %) Patient:innen haben sich einer Operation unterzogen. 283 (72,6 %) Patient:innen haben die Behandlung (neoadjuvant + adjuvant) abgeschlossen. Zum Datenschnitt hatten alle Patient:innen im Kontrollarm die Behandlung beendet.

Die häufigsten Gründe für den Abbruch der Therapie in der neoadjuvanten Phase waren unerwünschte Ereignisse (20 Patient:innen, 5,1 %), Prüfarztentscheidung (15 Patient:innen, 3,8 %), oder Rücknahme der Einverständniserklärung (10 Patient:innen, 2,6 %). In der adjuvanten Phase waren unerwünschte Ereignisse (11 Patient:innen, 2,8 %), Rücknahme der Einverständniserklärung (16 Patient:innen, 4,1 %) oder Rückfall/Rezidiv (18 Patient:innen, 4,6 %) die häufigsten Gründe für einen Therapieabbruch.

Detaillierte Informationen zum Patientenfluss der Studienpopulation der Studie KEYNOTE 522 sind Anhang 4-E zu entnehmen.

Das mediane Alter der Patient:innen war 49,0 Jahre im Interventionsarm und 48,0 Jahre im Kontrollarm. Es wurde ein Mann eingeschlossen, dieser wurde in den Interventionsarm randomisiert. In Bezug auf die Region waren die Patient:innen in den beiden Behandlungsgruppen vergleichbar (Nordamerika: 21,2 % im Interventionsarm und 20,0 % im Kontrollarm; Europa: 49,5 % im Interventionsarm und 46,2 % im Kontrollarm; Australien: 2,9 % im Interventionsarm und 4,1 % im Kontrollarm; Asien: 21,2 % im Interventionsarm und 23,3 % im Kontrollarm; Rest der Welt: 5,2 % im Interventionsarm und 6,4 % im Kontrollarm). Entsprechend war der Anteil an Patient:innen mit weißer Hautfarbe 64,3 % im Interventionsarm und 62,1 % im Kontrollarm. Auch beim ECOG-Leistungsstatus zeigt sich kein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (ECOG-Leistungsstatus von 0: 86,5 % im Interventionsarm und 87,4 % im Kontrollarm; ECOG-Leistungsstatus von 1: 13,5 % im Interventionsarm und 12,6 % im Kontrollarm).

Insgesamt betrachtet zeigen sich keine wesentlichen Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsgruppen in Bezug auf die untersuchten Patientenmerkmale (siehe Tabelle 4-15 bis Tabelle 4-17). Eine Verzerrung der Ergebnisse durch ungleiche Verteilung von Patient:innen unterschiedlicher Merkmalsausprägung in die beiden Behandlungsgruppen kann daher ausgeschlossen werden.

### **Bewertung auf Grundlage der Studienpopulation**

Da im Rahmen der Zulassung keine Einschränkungen hinsichtlich der Studienpopulation der Studie KEYNOTE 522 erfolgt sind, die Verwendung des zu bewertenden Arzneimittels zulassungskonform erfolgte und die zVT adäquat abgebildet wird, wird die gesamte Studienpopulation als Grundlage für den Nachweis des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens im vorliegenden Anwendungsgebiet herangezogen.

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

Die Ergebnisse der Studie KEYNOTE 522 lassen sich aufgrund der Charakteristika des untersuchten Patientenkollektivs, des Studiendesigns und der zulassungskonformen Anwendung von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie in der Neoadjuvanz gefolgt von Pembrolizumab als adjuvante Monotherapie auf den deutschen Versorgungskontext übertragen.

#### **4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene**

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

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

Tabelle 4-18: 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 522	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
RCT: Randomisierte kontrollierte Studie							

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials der Zulassungsstudie KEYNOTE 522 basiert auf den Ergebnissen der unter Anhang 4-F durchgeführten und durch Quellen belegten Einschätzung. Die Erzeugung der Randomisierungssequenz wurde in der Studie KEYNOTE 522 adäquat durchgeführt, die Gruppenzuteilung fand verdeckt statt. In dieser doppelblinden Studie waren sowohl die Patient:innen als auch das Prüfpersonal über den gesamten Behandlungsverlauf verblindet. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren wurden nicht identifiziert.

Somit wird das Verzerrungspotenzial für die Studie KEYNOTE 522 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 4-19: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Mortalität <sup>a</sup>	Morbidität <sup>b</sup>	Gesundheitsbezogene Lebensqualität <sup>c</sup>	Nebenwirkungen <sup>d</sup>
KEYNOTE 522	ja	ja	ja	ja
a: Mortalität: Gesamtüberleben b: Morbidität: Ereignisfreies Überleben, Pathologische Komplettremission (ypT0/Tis ypN0), Brusterhaltende Operation, Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-BR23) und Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) c: Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-BR23) d: Nebenwirkungen: Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten <sup>e</sup> sowie die weiteren ergänzenden Endpunkte Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT) und AEOSI e: Der Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt wird in der vorliegenden Nutzenbewertung ergänzend dargestellt AEOSI: Adverse Events of Special Interest; EORTC QLQ-BR23: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Breast 23; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Cancer 30; EQ-5D: EuroQoL-5 Dimensions; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; PT: Preferred Terms; 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 Anhangenannten Kategorien (UE ohne weitere Differenzierung, SUE, UE differenziert nach Schweregrad) soll zusätzlich zu den Gesamtraten die Darstellung nach Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Class [SOCs] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA) jeweils nach folgenden Kriterien erfolgen:
  - UE (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
  - Schwere UE (z.B. CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) und SUE: Ereignisse, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
  - zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.
6. A priori definierte UE von besonderem Interesse [AESI]) sowie prädefinierte SOC-übergreifende UE-Auswertungen (z.B. als Standardised MedDRA Queries, SMQs) sollen unabhängig von der Ereignisrate dargestellt werden und zwar differenziert nach Schweregrad (dargestellt als Gesamtrate und differenziert nach Schweregrad, nicht schwer, schwer, schwerwiegend).
7. zu Kategorie 3: Die Abbruchgründe auf SOC/PT-Ebene müssen vollständig, jedoch nur deskriptiv dargestellt werden.

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

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

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

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

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

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

Tabelle 4-20: Operationalisierung des Endpunkts Gesamtüberleben

Studie	Operationalisierung
KEYNOTE 522	<p>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, werden zum Zeitpunkt des letzten Studienkontakts zensiert. Patient:innen, die zum Datenschnitt noch lebten, werden zum Zeitpunkt des Datenschnitts zensiert. Die Erhebung erfolgt innerhalb der ersten zwei Jahre nach Randomisierung alle drei Monate, ab dem dritten bis zum Ende des fünften Jahres nach Randomisierung alle sechs Monate und danach jährlich. Bei Widerruf der Einwilligung oder dem Studienende endet die Nachbeobachtung.</p> <p>Für die Auswertungen wurde der siebte Datenschnitt (22. März 2024) verwendet.</p> <p>Alle Auswertungen erfolgen auf Grundlage der ITT-Population.</p>
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 4-21: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesamtüberleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<b>KEYNOTE 522</b>						
Gesamtüberleben	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ITT: Intention-To-Treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.



Da es sich bei der Studie KEYNOTE 522 um eine doppelblinde Studie handelt, waren sowohl die Patient:innen als auch das Prüfpersonal über den gesamten Behandlungsverlauf verblindet. Der Endpunkt Gesamtüberleben wurde innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die alle randomisierten Patient:innen einschloss, unabhängig davon, ob sie die Studienmedikation erhalten haben oder nicht. Die Folgetherapien, die die Patient:innen erhielten, entsprechen den im deutschen Versorgungskontext in der jeweiligen Therapielinie gebräuchlichen Therapien und weisen keine relevanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsarmen auf (Vergleiche tabellarische Übersicht in Anhang 4-G). Daher ist von keiner potenziellen Verzerrung des Ergebnisses auszugehen. Sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren liegen nicht vor. Auch gibt es 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 4-22: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

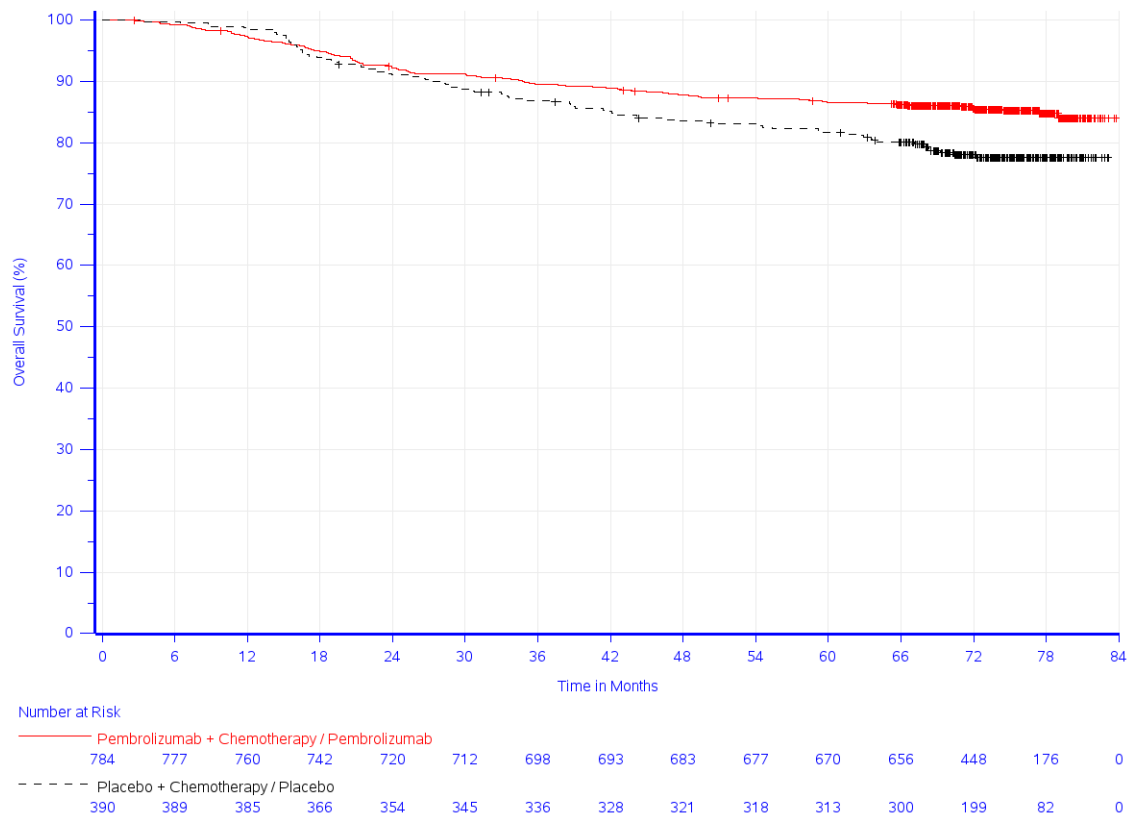
Studie: KEYNOTE 522 <sup>a</sup>	Pembrolizumab + Chemotherapie <sup>b</sup> / Pembrolizumab		Placebo + Chemotherapie <sup>c</sup> / Placebo		Pembrolizumab + Chemotherapie <sup>b</sup> / Pembrolizumab vs. Placebo + Chemotherapie <sup>c</sup> / Placebo		
	N <sup>d</sup>	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>e</sup> in Monaten [95 %-KI]	N <sup>d</sup>	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>e</sup> in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] <sup>f</sup> p-Wert <sup>f,g</sup>
Gesamtüberleben	784	115 (14,7)	Nicht erreicht [-; -]	390	85 (21,8)	Nicht erreicht [-; -]	0,66 [0,50; 0,87] 0,003

a: Datenschnitt: 22. März 2024  
b: Pembrolizumab + Paclitaxel + Carboplatin x 4 Zyklen, gefolgt von Pembrolizumab + [Doxorubicin oder Epirubicin] + Cyclophosphamid x 4 Zyklen  
c: Placebo + Paclitaxel + Carboplatin x 4 Zyklen, gefolgt von Placebo + [Doxorubicin oder Epirubicin] + Cyclophosphamid x 4 Zyklen  
d: Anzahl der Patient:innen: Intention-To-Treat-Population  
e: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten  
f: Cox-Regressions-Modell mit Behandlung als Kovariate, stratifiziert nach Nodalstatus (positiv vs. negativ), Tumorgröße (T1/T2 vs. T3/T4) und Wahl von Carboplatin (Q3W vs. einmal wöchentlich)  
g: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme)  
KI: Konfidenzintervall; n: Patient:innen mit Ereignis; N: Anzahl der Patient:innen; Q3W: Alle drei Wochen; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

Tabelle 4-23: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben (Kaplan-Meier Raten zu ausgewählten Zeitpunkten) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Gesamtüberleben	Studie: KEYNOTE 522 <sup>a</sup>	
	Pembrolizumab + Chemotherapie <sup>b</sup> / Pembrolizumab N <sup>d</sup> = 784	Placebo + Chemotherapie <sup>c</sup> / Placebo N <sup>d</sup> = 390
<b>Kaplan-Meier Rate zu einem spezifischen Zeitpunkt, % [95%-KI]<sup>e</sup></b>		
Monat 12	97,2 [95,8; 98,1]	98,7 [96,9; 99,5]
Monat 24	92,2 [90,1; 93,9]	91,0 [87,7; 93,5]
Monat 36	89,5 [87,1; 91,5]	86,9 [83,1; 89,9]
Monat 48	87,8 [85,3; 89,9]	83,5 [79,4; 86,9]
Monat 60	86,6 [84,0; 88,8]	81,7 [77,5; 85,2]
Monat 72	85,7 [83,0; 88,0]	78,0 [73,5; 81,9]
Monat 78	84,8 [81,9; 87,3]	77,6 [73,1; 81,5]
a: Datenschnitt: 22. März 2024 b: Pembrolizumab + Paclitaxel + Carboplatin x 4 Zyklen, gefolgt von Pembrolizumab + [Doxorubicin oder Epirubicin] + Cyclophosphamid x 4 Zyklen c: Placebo + Paclitaxel + Carboplatin x 4 Zyklen, gefolgt von Placebo + [Doxorubicin oder Epirubicin] + Cyclophosphamid x 4 Zyklen d: Anzahl der Patient:innen: Intention-To-Treat-Population e: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patient:innen; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie		

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,66 [0,50; 0,87]; p = 0,003) zwischen dem Interventions- und dem Kontrollarm zugunsten des Interventionsarms. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wurde in beiden Armen nicht erreicht (Tabelle 4-22; Abbildung 3). Die Überlebensrate nach 5 Jahren beträgt 86,6 % im Interventionsarm und 81,7 % im Kontrollarm. Die Kaplan-Meier-Kurve zeigt einen über die Zeit zunehmenden Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.



Database Cutoff Date: 22MAR2024  
Overall Survival

Abbildung 3: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesamtüberleben

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

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

**4.3.1.3.1.2 Morbidität – RCT****4.3.1.3.1.2.1 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 4-24: Operationalisierung des Endpunkts Ereignisfreies Überleben

Studie	Operationalisierung
KEYNOTE 522	<p>Das Ereignisfreie Überleben (EFS) war ein primärer Endpunkt der Studie KEYNOTE 522. Das EFS ist definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten eines der folgenden Ereignisse:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Lokale Progression, die eine definitive Operation verhindert</li> <li>• Lokale Progression, die eine Operation verhindert</li> <li>• Positiver Resektionsrand bei der letzten Operation</li> <li>• Lokalrezidiv</li> <li>• Fernrezidiv</li> <li>• Fernmetastasen</li> <li>• Zweiter primärer Tumor</li> <li>• Tod unabhängig von der Ursache,</li> </ul> <p>was immer zuerst auftritt. Die Beurteilung von lokaler Progression, Lokal- und Fernrezidiv und zweiter primärer Tumor erfolgte durch die/den Prüfer:innen/Prüfer:innen.</p> <p>Patient:innen, die zum Datenschnitt noch lebten und kein Ereignis haben, werden zum Zeitpunkt des Datenschnitts zensiert.</p> <p>Für die Auswertungen wurde der siebte Datenschnitt (22. März 2024) verwendet. Alle Auswertungen erfolgen auf Grundlage der ITT-Population.</p>
EFS: Ereignisfreies Überleben; 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 4-25: 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
<b>KEYNOTE 522</b>						
Ereignisfreies Überleben (EFS)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
EFS: Ereignisfreies Überleben; ITT: Intention-To-Treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie						

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Der Endpunkt Ereignisfreies Überleben wurde innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die alle randomisierten Patient:innen einschloss, unabhängig davon, ob sie die Studienmedikation erhalten haben oder nicht. Da es sich bei der Studie KEYNOTE 522 um eine doppelblinde Studie handelt, waren sowohl die Patient:innen als auch das Prüfpersonal über den gesamten Behandlungsverlauf verblindet. Sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren liegen nicht vor. Auch gibt es keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

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

Tabelle 4-26: Ergebnisse für den Endpunkt Ereignisfreies Überleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 522 <sup>a</sup>	Pembrolizumab + Chemotherapie <sup>b</sup> / Pembrolizumab		Placebo + Chemotherapie <sup>c</sup> / Placebo		Pembrolizumab + Chemotherapie <sup>b</sup> / Pembrolizumab vs. Placebo + Chemotherapie <sup>c</sup> / Placebo	
	Patient:innen mit Ereignis N <sup>d</sup>	Mediane Ereigniszeit <sup>e</sup> in Monaten [95 %-KI]	Patient:innen mit Ereignis N <sup>d</sup>	Mediane Ereigniszeit <sup>e</sup> in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] <sup>f</sup>	p-Wert <sup>f,g</sup>
Ereignisfreies Überleben	784 159 (20,3)	Nicht erreicht [-; -]	390 114 (29,2)	Nicht erreicht [-; -]	0,65 [0,51; 0,83]	< 0,001

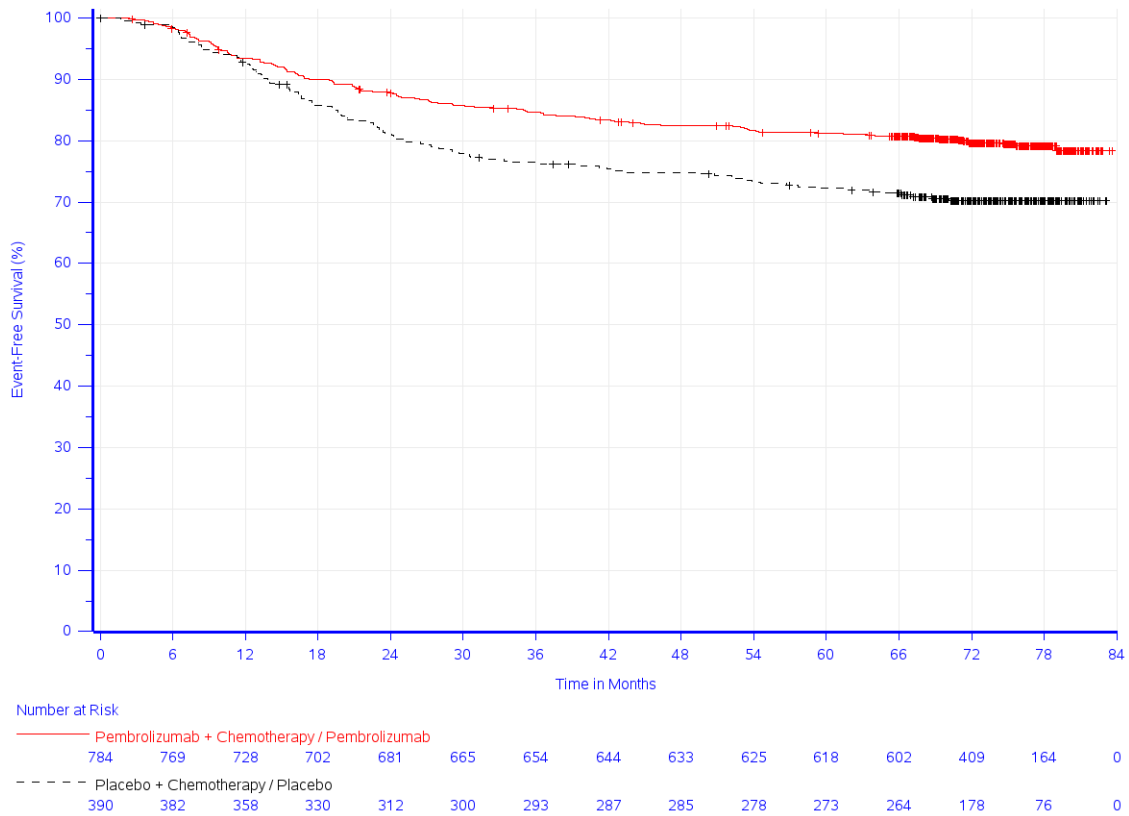
a: Datenschnitt: 22. März 2024  
b: Pembrolizumab + Paclitaxel + Carboplatin x 4 Zyklen, gefolgt von Pembrolizumab + [Doxorubicin oder Epirubicin] + Cyclophosphamid x 4 Zyklen  
c: Placebo + Paclitaxel + Carboplatin x 4 Zyklen, gefolgt von Placebo + [Doxorubicin oder Epirubicin] + Cyclophosphamid x 4 Zyklen  
d: Anzahl der Patient:innen: Intention-To-Treat-Population  
e: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten  
f: Cox-Regressions-Modell mit Behandlung als Kovariate, stratifiziert nach Nodalstatus (positiv vs. negativ), Tumorgröße (T1/T2 vs. T3/T4) und Wahl von Carboplatin (Q3W vs. einmal wöchentlich)  
g: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme)  
KI: Konfidenzintervall; n: Patient:innen mit Ereignis; N: Anzahl der Patient:innen; Q3W: Alle drei Wochen; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

Für den Endpunkt Ereignisfreies Überleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,65 [0,51; 0,83];  $p < 0,001$ ) zugunsten des Interventionsarms gegenüber dem Kontrollarm. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wurde in beiden Behandlungsarmen nicht erreicht.

Tabelle 4-27: Art des ersten Ereignisses für den Endpunkt Ereignisfreies Überleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ergänzende Darstellung

Studie: KEYNOTE 522 <sup>a</sup>	Pembrolizumab + Chemotherapie <sup>b</sup> / Pembrolizumab N <sup>d</sup> = 784	Placebo + Chemotherapie <sup>c</sup> / Placebo N <sup>d</sup> = 390
<b>Art des ersten Ereignisses bei dem Endpunkt Ereignisfreies Überleben, n (%)</b>		
Kein Ereignis	625 (79,7)	276 (70,8)
Ereignis	159 (20,3)	114 (29,2)
Todesfall	19 (2,4)	13 (3,3)
Fernmetastasen	4 (0,5)	1 (0,3)
Fernrezidiv	77 (9,8)	56 (14,4)
Lokale Progression, die eine definitive Operation verhindert	1 (0,1)	0 (0,0)
Lokale Progression, die eine Operation verhindert	3 (0,4)	4 (1,0)
Lokalrezidiv	33 (4,2)	20 (5,1)
Positiver Resektionsrand bei der letzten Operation	6 (0,8)	10 (2,6)
Zweiter primärer Tumor	16 (2,0)	10 (2,6)
a: Datenschnitt: 22. März 2024 b: Pembrolizumab + Paclitaxel + Carboplatin x 4 Zyklen, gefolgt von Pembrolizumab + [Doxorubicin oder Epirubicin] + Cyclophosphamid x 4 Zyklen c: Placebo + Paclitaxel + Carboplatin x 4 Zyklen, gefolgt von Placebo + [Doxorubicin oder Epirubicin] + Cyclophosphamid x 4 Zyklen d: Anzahl der Patient:innen: Intention-To-Treat-Population n: Patient:innen mit Ereignis; N: Anzahl der Patient:innen; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie		

Im Interventionsarm treten nicht nur wesentlich seltener Ereignisse auf (20,2% vs. 29,2%), es bestehen auch Unterschiede hinsichtlich der Art des Ereignisses. Fernrezidive, welche mit einer besonders schlechten Prognose für die Patient:innen einhergehen, treten häufiger im Kontrollarm auf (9,8% vs. 14,4%).



Database Cutoff Date: 22MAR2024  
Event-Free Survival

Abbildung 4: Ereigniszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Ereignisfreies Überleben

**4.3.1.3.1.2 Pathologische Komplettremission – RCT**

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

Tabelle 4-28: Operationalisierung des Endpunkts Pathologische Komplettremission (pCR)

Studie	Operationalisierung
KEYNOTE 522	<p><b>Hauptanalyse</b></p> <p>Pathologische Komplettremission (pCR) in der Definition ypT0/Tis ypN0 ist einer der primären Endpunkte der Studie KEYNOTE 522.</p> <p>Die pCR (ypT0/Tis ypN0) ist definiert als der Anteil der Patient:innen, bei denen keine invasiven Tumorzellen in Brust und regionalen Lymphknoten nachgewiesen werden. Die Beurteilung erfolgt im Resektat mittels Hämatoxylin- und Eosin-Färbung nach neoadjuvanter Therapie basierend auf den AJCC Staging-Kriterien durch die/den lokale(n) Patholog:in zum Zeitpunkt der maßgeblichen Operation.</p> <p>Patient:innen, die keine Studienmedikation erhalten haben und Patient:innen, die in der neoadjuvanen Phase die Studienmedikation zu einer nicht vorgesehenen Therapie wechselten, wurden als non-Responder gewertet. Ebenso wurden Patient:innen, die nicht operiert werden konnten und alle anderen Patient:innen mit fehlenden Angaben als non-Responder gewertet, es wurde also eine non-Responder-Imputation bei fehlenden Werten vorgenommen.</p> <p>Eine weitere Definition der pCR wird ergänzend dargestellt. Hier ist die Definition ypT0 ypN0, also der Anteil der Patient:innen, bei denen keine invasiven Tumorzellen in Brust und regionalen Lymphknoten nachgewiesen werden und weiterhin in der Brust kein in situ Tumor vorliegt. Die Beurteilung erfolgt mittels Hämatoxylin- und Eosin-Färbung nach neoadjuvanter Therapie basierend auf den AJCC Staging-Kriterien durch die/den lokale(n) Patholog:in zum Zeitpunkt der maßgeblichen Operation.</p> <p>Patient:innen, die keine Studienmedikation erhalten haben und Patient:innen, die in der neoadjuvanen Phase die Studienmedikation zu einer nicht vorgesehenen Therapie wechselten, wurden als non-Responder gewertet. Ebenso wurden Patient:innen, die nicht operiert werden konnten und alle anderen Patient:innen mit fehlenden Angaben als non-Responder gewertet, es wurde also eine non-Responder-Imputation bei fehlenden Werten vorgenommen.</p> <p>Als ergänzender Endpunkt wird die Resttumorlast dargestellt. Die Resttumorlast (RCB) wird definiert als Resterkrankung in entweder der Brust oder allen regionalen Lymphknoten. Die Beurteilung erfolgte durch die/den lokale(n) Pathologen:in zum Zeitpunkt der maßgeblichen Operation.</p> <p>Für die Auswertungen wurde der vierte Datenschnitt (23. März 2021) verwendet.</p> <p>Alle Auswertungen erfolgen auf Grundlage der ITT-Population.</p>
<p>AJCC: American Joint Committee on Cancer; ITT: Intention-To-Treat; pCR: Pathologische Komplettremission; RCB: Resttumorlast</p>	

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



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

Tabelle 4-29: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Endpunkte Pathologische Komplettremission (pCR) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<b>KEYNOTE 522</b>						
Pathologische Komplettremission (pCR)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ITT: Intention-To-Treat; pCR: Pathologische Komplettremission; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Der Endpunkt Pathologische Komplettremission wurde innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die alle randomisierten Patient:innen einschloss, unabhängig davon, ob sie die Studienmedikation erhalten haben oder nicht. Da es sich bei der Studie KEYNOTE 522 um eine doppelblinde Studie handelt, waren sowohl die Patient:innen als auch das Prüfpersonal über den gesamten Behandlungsverlauf verblindet. Sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren liegen nicht vor. Auch gibt es keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

Somit wird das Verzerrungspotenzial des Endpunkts Pathologische Komplettremission als niedrig bewertet.

Tabelle 4-30: Ergebnisse für den Endpunkt Pathologische Komplettremission (ypT0/Tis ypN0) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 522 <sup>a</sup>	Pembrolizumab + Chemotherapie <sup>b</sup>		Placebo + Chemotherapie <sup>c</sup>		Pembrolizumab + Chemotherapie <sup>b</sup> vs. Placebo + Chemotherapie <sup>c</sup>		
	N <sup>d</sup>	Patient:innen mit Ereignis n (%)	N <sup>d</sup>	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio <sup>e</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>f</sup>	Adjustierte Risikodifferenz <sup>g</sup> [95 %-KI]
Pathologische Komplettremission (ypT0/Tis ypN0) <sup>h</sup>	784	494 (63,0)	390	217 (55,6)	1,13 [1,02; 1,26]	0,016	7,46 [1,58; 13,38]

a: Datenschnitt: 23. März 2021  
b: Pembrolizumab + Paclitaxel + Carboplatin x 4 Zyklen, gefolgt von Pembrolizumab + [Doxorubicin oder Epirubicin] + Cyclophosphamid x 4 Zyklen  
c: Placebo + Paclitaxel + Carboplatin x 4 Zyklen, gefolgt von Placebo + [Doxorubicin oder Epirubicin] + Cyclophosphamid x 4 Zyklen  
d: Anzahl der Patienten: Intention-To-Treat-Population  
e: Berechnung des Peto-OR statt des Mantel-Haenszel-RR, wenn Ereignisraten von  $\leq 1\%$  oder  $\geq 99\%$  in mindestens einer Zelle vorliegen, stratifiziert nach Nodalstatus (positiv vs. negativ), Tumorgröße (T1/T2 vs. T3/T4) und Wahl von Carboplatin (Q3W vs. einmal wöchentlich)  
f: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test)  
g: Miettinen und Nurminen Methode, stratifiziert nach Nodalstatus (positiv vs. negativ), Tumorgröße (T1/T2 vs. T3/T4) und Wahl von Carboplatin (Q3W vs. einmal wöchentlich)  
h: Abwesenheit invasiver Tumorzellen in Brust und Lymphknoten  
KI: Konfidenzintervall; n: Patient:innen mit Ereignis; N: Anzahl der Patient:innen; OR: Odds Ratio; Q3W: Alle drei Wochen;  
RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RR: Relatives Risiko

Für den Endpunkt Pathologische Komplettremission (ypT0/Tis ypN0) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied (RR [95 %-KI]: 1,13 [1,02; 1,26]; p = 0,016) zugunsten des Interventionsarms gegenüber dem Kontrollarm. Aufgrund der wesentlich besseren Prognose, die Patient:innen mit einer pCR haben, ist dies für die Patient:innen von besonderer Relevanz.

Tabelle 4-31: Ergebnisse für den Endpunkt Pathologische Komplettremission (ypT0 ypN0) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ergänzende Darstellung

Studie: KEYNOTE 522 <sup>a</sup>	Pembrolizumab + Chemotherapie <sup>b</sup>		Placebo + Chemotherapie <sup>c</sup>		Pembrolizumab + Chemotherapie <sup>b</sup> vs. Placebo + Chemotherapie <sup>c</sup>		
	N <sup>d</sup>	Patient:innen mit Ereignis n (%)	N <sup>d</sup>	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio <sup>e</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>f</sup>	Adjustierte Risikodifferenz <sup>g</sup> [95 %-KI]
Pathologische Komplettremission (ypT0 ypN0) <sup>h</sup>	784	453 (57,8)	390	196 (50,3)	1,15 [1,03; 1,29]	0,016	7,60 [1,60; 13,58]

a: Datenschnitt: 23. März 2021  
b: Pembrolizumab + Paclitaxel + Carboplatin x 4 Zyklen, gefolgt von Pembrolizumab + [Doxorubicin oder Epirubicin] + Cyclophosphamid x 4 Zyklen  
c: Placebo + Paclitaxel + Carboplatin x 4 Zyklen, gefolgt von Placebo + [Doxorubicin oder Epirubicin] + Cyclophosphamid x 4 Zyklen  
d: Anzahl der Patienten: Intention-To-Treat-Population  
e: Berechnung des Peto-OR statt des Mantel-Haenszel-RR, wenn Ereignisraten von  $\leq 1\%$  oder  $\geq 99\%$  in mindestens einer Zelle vorliegen, stratifiziert nach Nodalstatus (positiv vs. negativ), Tumorgröße (T1/T2 vs. T3/T4) und Wahl von Carboplatin (Q3W vs. einmal wöchentlich)  
f: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test)  
g: Miettinen und Nurminen Methode, stratifiziert nach Nodalstatus (positiv vs. negativ), Tumorgröße (T1/T2 vs. T3/T4) und Wahl von Carboplatin (Q3W vs. einmal wöchentlich)  
h: Abwesenheit jeglicher Tumorzellen in Brust und Lymphknoten  
KI: Konfidenzintervall; n: Patient:innen mit Ereignis; N: Anzahl der Patient:innen; OR: Odds Ratio; Q3W: Alle drei Wochen;  
RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RR: Relatives Risiko

Die Ergebnisse für den Endpunkt Pathologischen Komplettremission (ypT0 ypN0) sind konsistent mit den Ergebnissen der primären Analyse.

Tabelle 4-32: Ergebnisse für den Endpunkt Resttumorlast aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ergänzende Darstellung

Charakteristikum	Studie: KEYNOTE 522 <sup>a</sup>	
	Pembrolizumab + Chemotherapie <sup>b</sup> N <sup>d</sup> = 784	Placebo + Chemotherapie <sup>c</sup> N <sup>d</sup> = 390
<b>Resttumorlast Kategorien, n (%)</b>		
RCB-0	497 (63,4)	219 (56,2)
RCB-I	69 (8,8)	45 (11,5)
RCB-II	145 (18,5)	79 (20,3)
RCB-III	40 (5,1)	26 (6,7)
Fehlend	33 (4,2)	21 (5,4)
<b>Resttumorlast</b>		
Patienten mit Daten	750	368
Mittelwert (SD)	0,7 (1,2)	0,9 (1,2)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 1,3)	0,0 (0,0; 1,6)
Min, Max	0,0; 5,2	0,0; 4,9
a: Datenschnitt: 23. März 2021 b: Pembrolizumab + Paclitaxel + Carboplatin x 4 Zyklen, gefolgt von Pembrolizumab + [Doxorubicin oder Epirubicin] + Cyclophosphamid x 4 Zyklen c: Placebo + Paclitaxel + Carboplatin x 4 Zyklen, gefolgt von Placebo + [Doxorubicin oder Epirubicin] + Cyclophosphamid x 4 Zyklen d: Anzahl der Patienten: Intention-To-Treat-Population Max: Maximum; Min: Minimum; n: Patient:innen mit Ereignis; N: Anzahl der Patient:innen; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; RCB: Resttumorlast; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung		

Die Resttumorlast ist bei Patient:innen im Interventionsarm tendenziell geringer als im Kontrollarm.

**4.3.1.3.1.2.3 Brusterhaltende Operation – RCT**

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

Tabelle 4-33: Operationalisierung des Endpunkts Brusterhaltende Operation

Studie	Operationalisierung
KEYNOTE 522	<p>Die Brusterhaltende Operation (BCS) ist definiert als Rate derjenigen Patient:innen, die brusterhaltend operiert werden konnten. Die Angabe beruht auf der Beurteilung der/des Prüfarztin/Prüfarztes. Falls keine Operation durchgeführt wurde, erfolgte keine Beurteilung des Endpunkts, daher gelten die Werte in diesem Fall als fehlend. Patient:innen mit fehlender Beurteilung (z. B. aufgrund nicht erfolgter Operation) wurden als non-Responder imputiert.</p> <p>Für die Auswertungen wurde der vierte Datenschnitt (23. März 2021) verwendet.</p> <p>Alle Auswertungen erfolgen auf Grundlage der ITT-Population.</p>
BCS: Brusterhaltende Operation; 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 4-34: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Brusterhaltende Operation in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<b>KEYNOTE 522</b>						
Brusterhaltende Operation	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ITT: Intention-To-Treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Der Endpunkt Brusterhaltende Operation wurde innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die alle randomisierten Patient:innen einschloss, unabhängig davon, ob sie die Studienmedikation erhalten haben oder nicht. Da es sich bei der Studie KEYNOTE 522 um eine doppelblinde Studie handelt, waren sowohl die Patient:innen als auch das Prüfpersonal über den gesamten

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

Behandlungsverlauf verblindet. Sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren liegen nicht vor. Auch gibt es keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

Somit wird das Verzerrungspotenzial des Endpunkts Brusterhaltende Operation als niedrig bewertet.

Tabelle 4-35: Ergebnisse für den Endpunkt Brusterhaltende Operation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 522 <sup>a</sup>	Pembrolizumab + Chemotherapie <sup>b</sup>		Placebo + Chemotherapie <sup>c</sup>		Pembrolizumab + Chemotherapie <sup>b</sup> vs. Placebo + Chemotherapie <sup>c</sup>		
	N <sup>d</sup>	Patient:innen mit Ereignis n (%)	N <sup>d</sup>	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio <sup>e</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>f</sup>	Differenz <sup>g</sup> [95 %-KI]
Brusterhalt ende Operation	784	354 (45,2)	390	178 (45,6)	0,99 [0,87; 1,13]	0,889	-0,43 [-6,32; 5,42]

a: Datenschnitt: 23. März 2021  
b: Pembrolizumab + Paclitaxel + Carboplatin x 4 Zyklen, gefolgt von Pembrolizumab + [Doxorubicin oder Epirubicin] + Cyclophosphamid x 4 Zyklen  
c: Placebo + Paclitaxel + Carboplatin x 4 Zyklen, gefolgt von Placebo + [Doxorubicin oder Epirubicin] + Cyclophosphamid x 4 Zyklen  
d: Anzahl der Patienten: Intention-To-Treat-Population  
e: Berechnung des Peto-OR statt des Mantel-Haenszel-RR, wenn Ereignisraten von  $\leq 1\%$  oder  $\geq 99\%$  in mindestens einer Zelle vorliegen, stratifiziert nach Nodalstatus (positiv vs. negativ), Tumorgröße (T1/T2 vs. T3/T4) und Wahl von Carboplatin (Q3W vs. einmal wöchentlich)  
f: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test)  
g: Miettinen und Nurminen Methode, stratifiziert nach Nodalstatus (positiv vs. negativ), Tumorgröße (T1/T2 vs. T3/T4) und Wahl von Carboplatin (Q3W vs. einmal wöchentlich)  
KI: Konfidenzintervall; n: Patient:innen mit Ereignis; N: Anzahl der Patient:innen; OR: Odds Ratio; Q3W: Alle drei Wochen;  
RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RR: Relatives Risiko

Der Anteil an brusterhaltenden Operationen ist in beiden Behandlungsarmen vergleichbar.

#### 4.3.1.3.1.2.4 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 4-36: Operationalisierung der Endpunkte Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand

Studie	Operationalisierung
KEYNOTE 522	<p><b>Krankheitssymptomatik:</b></p> <p>Zur Einschätzung der Krankheitssymptomatik werden die 8<sup>a</sup> Symptomskalen des eEORTC QLQ-C30-Fragebogens Version 3.0 und die 4 Symptomskalen des eEORTC QLQ-BR23-Fragebogens Version 1.0 herangezogen.</p> <p>Der <u>EORTC QLQ-C30</u> umfasst 30 Fragen, von denen bis zu 5 verschiedene Fragen zu Funktions- bzw. Symptomskalen und zum globalen Gesundheitsstatus zusammengefasst werden. Keine der Fragen ist dabei in mehreren Skalen enthalten. Zu den Symptomskalen gehören: Erschöpfung, Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen, Atemnot (Dyspnoe), Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Verstopfung, Diarrhö und finanzielle Schwierigkeiten<sup>a</sup>.</p> <p>Zur Beantwortung der Fragen, die in die Symptomskalen eingehen, stehen die Antwortkategorien „Überhaupt nicht“ (= 1), „Wenig“ (= 2), „Mäßig“ (= 3) und „Sehr“ (= 4) zur Verfügung.</p> <p>Der krankheitsspezifische <u>EORTC QLQ-BR23</u> ist ein validiertes Instrument (24) und umfasst 23 Fragen, von denen bis zu 7 verschiedene Fragen zusammengefasst werden. Keine der Fragen ist dabei in mehreren Skalen enthalten. Zu den Symptomskalen gehören: Nebenwirkungen der systemischen Therapie, Symptome im Brustbereich, Symptome im Armbereich (Multi-Items) sowie Belastung durch Haarausfall (Einzel-Item).</p> <p>Zur Beantwortung der 15 einzelnen Fragen, die in die Symptomskalen eingehen, stehen die Antwortkategorien „Überhaupt nicht“ (= 1), „Wenig“ (= 2), „Mäßig“ (= 3) und „Sehr“ (= 4) zur Verfügung.</p> <p>Für die Fragebögen EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23 werden zur Auswertung gemäß Scoring Manual (50) 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.</p> <p><b>Gesundheitszustand:</b></p> <p>Zur Einschätzung des Gesundheitszustandes wird die VAS des elektronischen EQ-5D Version 2.0 herangezogen.</p> <p>Der <u>EuroQoL-5D (EQ-5D)</u> ist ein krankheitsübergreifender, validierter Fragebogen zur Erfassung des Gesundheitszustandes (25). Er besteht aus 2 Teilen – dem deskriptiven System und der <u>VAS</u>.</p> <p>Dimensionen: Beweglichkeit/Mobilität, Für sich selbst sorgen, Alltägliche Tätigkeiten, Schmerzen/körperliche Beschwerden und Angst/Niedergeschlagenheit. Jede Dimension lässt sich über 3 Kategorien „keine Probleme“, „mäßige Probleme“ und „extreme Probleme“ beantworten. Der über die 5 Dimensionen des EQ-5D beschriebene Gesundheitsstatus kann unter Verwendung einer repräsentativen Bevölkerungsstichprobe über den Time-Trade-Off-Ansatz in einen gemeinsamen Nutzwert, der zwischen 0 und 1 liegt, konvertiert werden (103).</p>

Studie	Operationalisierung
	<p>Anhand der VAS schätzt die/der Patient:in ihren/seinen Gesundheitszustand auf einer Skala von 0 (schlechtestmöglicher aktueller Gesundheitszustand) bis 100 (bestmöglicher aktueller Gesundheitszustand) ein.</p> <p><b>Hauptanalyse</b></p> <p>Es werden cLDA-Modelle dargestellt. Das cLDA-Modell mit dem jeweiligen Score als Zielgröße beinhaltet die Stratifikationsfaktoren als Kovariablen und die Interaktion zwischen Behandlung und Zeitpunkt. Der geschätzte Behandlungseffekt wird als mittlere Veränderung gegenüber dem Wert zu Baseline dargestellt. Die Unterschiede zwischen den Studienarmen werden durch eine Mittelwertdifferenz inklusive dem zugehörigen 95 %-KI angegeben. Bei signifikanten Effekten zwischen den Interventionen (KI schließt die 0 nicht ein) wird darüber hinaus die standardisierte Mittelwertdifferenz (SMD) in Form von Hedges' g inklusive dem zugehörigen 95 %-KI gezeigt.</p> <p><b>Auswertung über den Studienverlauf</b></p> <p>In der vorliegenden Nutzenbewertung wird eine Auswertung über den Studienverlauf der einzelnen Symptomskalen und der VAS dargestellt. Hierzu werden zu jedem Erhebungszeitpunkt die Anzahl an verfügbaren Daten, der Mittelwert (inkl. Standardabweichung), der Median (inkl. Q1; Q3) und Minimum und Maximum zum jeweiligen Zeitpunkt tabellarisch dargestellt. Zusätzlich erfolgt eine grafische Darstellung des Mittelwerts und des Standardfehlers über den Zeitverlauf.</p> <p>Die EORTC QLQ-C30-, EORTC QLQ-BR23- und EQ-5D-Fragebögen wurden gemäß Studienprotokoll zu Studienbeginn, zu Beginn der Zyklen 5 und 8 in der neoadjuvanten Phase, zu Beginn der Zyklen 1, 5 und 9 der adjuvanten Phase sowie im Rahmen des Long-Term-Follow-up innerhalb der ersten 2 Jahre alle 12 Monate oder bis zum Auftreten einer Rezidiv erhoben.</p> <p>Für die Auswertungen wurde der siebte Datenschnitt (22. März 2024) verwendet.</p> <p>Alle Auswertungen erfolgen auf Grundlage der FAS-Population. Diese beinhaltet alle Patient:innen, bei denen mindestens eine Messung erfolgt ist.</p>
a:	<p>Die Skala Finanzielle Schwierigkeiten wird als nicht patientenrelevant erachtet und nicht herangezogen, da deren Ergebnis von lokalen Gegebenheiten der Patientenversorgung und des jeweiligen Lebensstandards abhängt und dadurch die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext nicht gewährleistet ist (8). Auf die Darstellung im vorliegenden Dossier wird daher verzichtet</p> <p>cLDA: Constrained Longitudinal Data Analysis; (e)EORTC QLQ-BR23: (Electronic) European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Breast 23; (e)EORTC QLQ-C30: (Electronic) European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Cancer 30; EQ-5D: EuroQoL-5 Dimensions; FAS: Full-Analysis-Set; KI: Konfidenzintervall; SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; VAS: Visuelle Analogskala</p>

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

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

Tabelle 4-37: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Endpunkte Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23) und Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des FAS-Prinzips <sup>a</sup>	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<b>KEYNOTE 522</b>						
EORTC QLQ-C30 <sup>b</sup>	niedrig	ja	ja	ja	ja	hoch
EORTC QLQ-BR23 <sup>c</sup>	niedrig	ja	ja	ja	ja	hoch
EQ-5D VAS	niedrig	ja	ja	ja	ja	hoch
<p>a: Die Auswertung wurde in der FAS-Population gemäß ITT-Prinzip und ICH E9 Richtlinien durchgeführt. Diese umfasst alle Patient:innen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation verabreicht bekommen hatten und für die mindestens eine Erhebung patientenberichteter Endpunkte vorlag</p> <p>b: Dies umfasst die Darstellung der acht Symptomskalen</p> <p>c: Dies umfasst die Darstellung der vier Symptomskalen</p> <p>EORTC QLQ-BR23: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Breast 23; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Cancer 30; EQ-5D: EuroQoL-5 Dimensions; FAS: Full-Analysis-Set; ICH: International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use; ITT: Intention-To-Treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; VAS: Visuelle Analogskala</p>						

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Da es sich bei der Studie KEYNOTE 522 um eine doppelblinde Studie handelt, waren sowohl die Patient:innen als auch das Prüfpersonal über den gesamten Behandlungsverlauf verblindet. 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.

Die Rücklaufquoten betragen bei allen drei Fragebögen (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-BR23 und EQ-5D VAS) in der neoadjuvanten Phase über 70 %. In der adjuvanten Phase betrug die Rücklaufquote zu Beginn etwas über 60 % im Interventionsarm und etwas über 70 % im Kontrollarm. Über den weiteren Verlauf nimmt die Rücklaufquote weiter ab.

Nach einem Jahr Nachbeobachtung ist wiederum eine Rücklaufquote von fast 70 % in beiden Behandlungsarmen zu verzeichnen, nach 2 Jahren Nachbeobachtung beträgt die Rücklaufquote nur noch etwas über 30 % in beiden Behandlungsarmen. Gemäß statistischem Analyseplan



werden daher in die Analyse mittels cLDA nur Beobachtungen bis ein Jahr Nachbeobachtung verwendet, vergleiche hierzu auch Abschnitt 4.2.5.2.3.

In der kurativen Behandlungssituation ist eine vorübergehende Verschlechterung der Symptomatik und des Gesundheitszustandes zu erwarten, besonders relevant ist für die Patient:innen, dass nach erfolgter Therapie keine Einschränkungen durch die Erkrankung zu verzeichnen sind. Da zu diesen späten Zeitpunkten, die für die Patient:innen in der kurativen Behandlungssituation von besonderer Relevanz sind, die Rücklaufquoten unter 70 % liegen, wird hier von einem hohen Verzerrungspotenzial ausgegangen.

Eine detaillierte Übersicht der Gründe für das Fehlen von Werten, getrennt nach Behandlungsgruppen und Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-BR23 und der EQ-5D VAS befindet sich in Anhang 4-G.

Das Verzerrungspotenzial für die Endpunktkategorie Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand (anhand der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 sowie des EORTC QLQ-BR23 und der EQ-5D VAS) ist somit als hoch anzusehen.

*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

**Hauptanalyse**

Tabelle 4-38: Ergebnisse für den Endpunkt Krankheitssymptomatik aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 522 <sup>a</sup>	Baseline in der neoadjuvanten Phase		LTFU Jahr 1		Änderung von Baseline zu LTFU Jahr 1		Pembrolizumab + Chemotherapie <sup>b</sup> / Pembrolizumab vs. Placebo + Chemotherapie <sup>c</sup> / Placebo		
							Mittelwertdifferenz zu LTFU Jahr 1		Standardisierte Mittelwertdifferenz zu LTFU Jahr 1
	N <sup>d</sup>	Mittelwert (SD)	N <sup>d</sup>	Mittelwert (SD)	N <sup>e</sup>	Mittelwert [95 %-KI] <sup>f</sup>	[95 %-KI] <sup>f</sup>	p-Wert	[95 %-KI] <sup>g</sup>
<b>EORTC QLQ-C30 Symptomskalen (10 Punkte)</b>									
<b>Erschöpfung</b>									
Pembrolizumab + Chemotherapie <sup>b</sup> / Pembrolizumab	701	19,04 (19,96)	522	26,59 (22,98)	772	7,53 [5,55; 9,51]	0,74	0,642	-
Placebo + Chemotherapie <sup>c</sup> / Placebo	367	19,38 (19,73)	264	25,55 (22,59)	385	6,79 [4,13; 9,44]	[-2,38; 3,86]		-
<b>Übelkeit und Erbrechen</b>									
Pembrolizumab + Chemotherapie <sup>b</sup> / Pembrolizumab	701	2,78 (9,83)	522	4,57 (11,95)	772	1,92 [0,77; 3,07]	0,73	0,418	-
Placebo + Chemotherapie <sup>c</sup> / Placebo	367	3,09 (10,14)	264	3,91 (12,31)	385	1,19 [-0,34; 2,72]	[-1,04; 2,50]		-
<b>Schmerzen</b>									
Pembrolizumab + Chemotherapie <sup>b</sup> / Pembrolizumab	701	16,10 (20,09)	522	20,15 (22,79)	772	4,41 [2,41; 6,41]	0,17	0,914	-
Placebo + Chemotherapie <sup>c</sup> / Placebo	367	16,35 (18,70)	264	20,27 (22,25)	385	4,24 [1,57; 6,91]	[-2,94; 3,29]		-
<b>Dyspnoe</b>									
Pembrolizumab + Chemotherapie <sup>b</sup> / Pembrolizumab	701	5,85 (14,77)	522	12,84 (21,93)	772	6,79 [5,01; 8,56]	1,50	0,310	-
Placebo + Chemotherapie <sup>c</sup> / Placebo	367	6,09 (16,04)	264	11,62 (19,92)	385	5,29 [2,87; 7,71]	[-1,40; 4,39]		-
<b>Schlaflosigkeit</b>									
Pembrolizumab + Chemotherapie <sup>b</sup> / Pembrolizumab	701	24,25 (26,99)	522	25,67 (27,95)	772	1,25 [-1,33; 3,83]	-1,50	0,460	-
Placebo + Chemotherapie <sup>c</sup> / Placebo	367	25,43 (27,46)	264	27,15 (30,89)	385	2,75 [-0,68; 6,19]	[-5,49; 2,48]		-
<b>Appetitverlust</b>									
Pembrolizumab + Chemotherapie <sup>b</sup> / Pembrolizumab	701	8,27 (17,22)	522	8,62 (19,60)	772	0,10 [-1,73; 1,93]	0,78	0,579	-
Placebo + Chemotherapie <sup>c</sup> / Placebo	367	8,90 (18,26)	264	7,83 (17,85)	385	-0,68 [-3,09; 1,73]	[-1,98; 3,53]		-

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

Studie: KEYNOTE 522 <sup>a</sup>	Baseline in der neoadjuvanten Phase		LTFU Jahr 1		Änderung von Baseline zu LTFU Jahr 1		Pembrolizumab + Chemotherapie <sup>b</sup> / Pembrolizumab vs. Placebo + Chemotherapie <sup>c</sup> / Placebo		
	N <sup>d</sup>	Mittelwert (SD)	N <sup>d</sup>	Mittelwert (SD)	N <sup>e</sup>	Mittelwert [95 %-KI] <sup>f</sup>	Mittelwertdifferenz zu LTFU Jahr 1		Standardisierte Mittelwertdifferenz zu LTFU Jahr 1
							[95 %-KI] <sup>f</sup>	p-Wert	[95 %-KI] <sup>g</sup>
Verstopfung									
Pembrolizumab + Chemotherapie <sup>b</sup> / Pembrolizumab	701	7,04 (17,12)	522	12,64 (23,13)	772	4,97 [3,05; 6,89]	2,22	0,155	-
Placebo + Chemotherapie <sup>c</sup> / Placebo	367	9,63 (18,88)	264	10,73 (21,32)	385	2,74 [0,15; 5,33]	[-0,84; 5,29]		-
Diarrhö									
Pembrolizumab + Chemotherapie <sup>b</sup> / Pembrolizumab	701	5,33 (13,46)	522	5,75 (15,49)	772	0,72 [-0,70; 2,14]	1,83	0,094	-
Placebo + Chemotherapie <sup>c</sup> / Placebo	367	4,90 (13,04)	264	4,04 (12,69)	385	-1,11 [-2,98; 0,76]	[-0,31; 3,97]		-
<b>EORTC QLQ-BR23 Symptomskalen (10 Punkte)</b>									
Nebenwirkungen der systemischen Therapie									
Pembrolizumab + Chemotherapie <sup>b</sup> / Pembrolizumab	695	8,11 (10,73)	520	14,51 (14,00)	770	6,64 [5,44; 7,84]	0,53	0,600	-
Placebo + Chemotherapie <sup>c</sup> / Placebo	362	7,95 (10,72)	263	13,89 (15,50)	385	6,11 [4,47; 7,75]	[-1,44; 2,50]		-
Symptome im Brustbereich									
Pembrolizumab + Chemotherapie <sup>b</sup> / Pembrolizumab	695	18,67 (20,36)	520	15,58 (17,92)	770	-2,87 [-4,63; -1,10]	0,05	0,971	-
Placebo + Chemotherapie <sup>c</sup> / Placebo	362	18,44 (19,30)	263	14,73 (19,23)	385	-2,91 [-5,21; -0,62]	[-2,54; 2,64]		-
Symptome im Armbereich									
Pembrolizumab + Chemotherapie <sup>b</sup> / Pembrolizumab	695	10,52 (16,40)	520	17,67 (21,22)	770	7,35 [5,61; 9,08]	1,36	0,345	-
Placebo + Chemotherapie <sup>c</sup> / Placebo	362	10,01 (15,07)	263	15,93 (20,87)	385	5,98 [3,62; 8,35]	[-1,47; 4,19]		-
Belastung durch Haarausfall <sup>h</sup>									
Pembrolizumab + Chemotherapie <sup>b</sup> / Pembrolizumab	695	2,21 (10,95)	520	3,78 (16,31)	770	1,63 [0,14; 3,13]	-0,99	0,420	-
Placebo + Chemotherapie <sup>c</sup> / Placebo	362	2,49 (12,53)	263	4,94 (17,13)	385	2,62 [0,59; 4,65]	[-3,40; 1,42]		-

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

Studie: KEYNOTE 522 <sup>a</sup>	Baseline in der neoadjuvanten Phase		LTFU Jahr 1		Änderung von Baseline zu LTFU Jahr 1		Pembrolizumab + Chemotherapie <sup>b</sup> / Pembrolizumab vs. Placebo + Chemotherapie <sup>c</sup> / Placebo		
	N <sup>d</sup>	Mittelwert (SD)	N <sup>d</sup>	Mittelwert (SD)	N <sup>e</sup>	Mittelwert [95 %-KI] <sup>f</sup>	Mittelwertdifferenz zu LTFU Jahr 1		Standardisierte Mittelwertdifferenz zu LTFU Jahr 1
							[95 %-KI] <sup>f</sup>	p-Wert	[95 %-KI] <sup>g</sup>
<b>EQ-5D</b>									
VAS									
Pembrolizumab + Chemotherapie <sup>b</sup> / Pembrolizumab	707	81,10 (18,07)	522	78,31 (16,78)	772	-3,08 [-4,67; -1,49]	-0,86	0,466	-
Placebo + Chemotherapie <sup>c</sup> / Placebo	370	82,59 (16,96)	265	80,03 (16,35)	385	-2,22 [-4,28; -0,16]	[-3,17; 1,45]		-
<p>a: Datenschnitt: 22. März 2024</p> <p>b: Pembrolizumab + Paclitaxel + Carboplatin x 4 Zyklen, gefolgt von Pembrolizumab + [Doxorubicin oder Epirubicin] + Cyclophosphamid x 4 Zyklen</p> <p>c: Placebo + Paclitaxel + Carboplatin x 4 Zyklen, gefolgt von Placebo + [Doxorubicin oder Epirubicin] + Cyclophosphamid x 4 Zyklen</p> <p>d: Anzahl der Patient:innen im Full-Analysis-Set für die Daten zum entsprechenden Zeitpunkt vorliegen</p> <p>e: Anzahl der Patient:innen im Full-Analysis-Set für die Daten verfügbar sind zur kombinierten Analyse der beiden Phasen</p> <p>f: Basierend auf einem Constrained Longitudinal Data Modell mit dem jeweiligen PRO-Score als Zielgröße und der Interaktion zwischen Behandlung und Zeitpunkt sowie den Stratifikationsmerkmalen Nodalstatus (positiv vs. negativ), Tumorgöße (T1/T2 vs. T3/T4) und Wahl von Carboplatin (Q3W vs. einmal wöchentlich) als Kovariaten</p> <p>g: Die standardisierte Mittelwertdifferenz (Hedges' g) wird nur berechnet, wenn das Konfidenzintervall für die Mittelwertdifferenz die Null ausschließt</p> <p>h: Bei Patient:innen ohne Haarausfall wurde die Frage "Nur bei Haarausfall ausfüllen: Hat Sie der Haarausfall belastet?" imputiert</p> <p>EORTC QLQ-BR23: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Breast Cancer 23; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Cancer 30; EQ-5D: European Quality of Life 5 Dimensions; KI: Konfidenzintervall; LTFU: Long-Term Follow-up; n: Patient:innen mit Ereignis; N: Anzahl der Patient:innen; PRO: Patientenberichtete Endpunkte; Q3W: Alle drei Wochen; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; VAS: Visuelle Analogskala</p>									

Für die Endpunkte zur Krankheitssymptomatik besteht kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt.

**Auswertung über den Studienverlauf**

Nachfolgend werden die Verläufe über den Studienverlauf grafisch dargestellt. Die tabellarische Darstellung findet sich in Anhang 4-G.

EORTC QLQ-C30

*EORTC QLQ-C30: Symptomskala Erschöpfung*

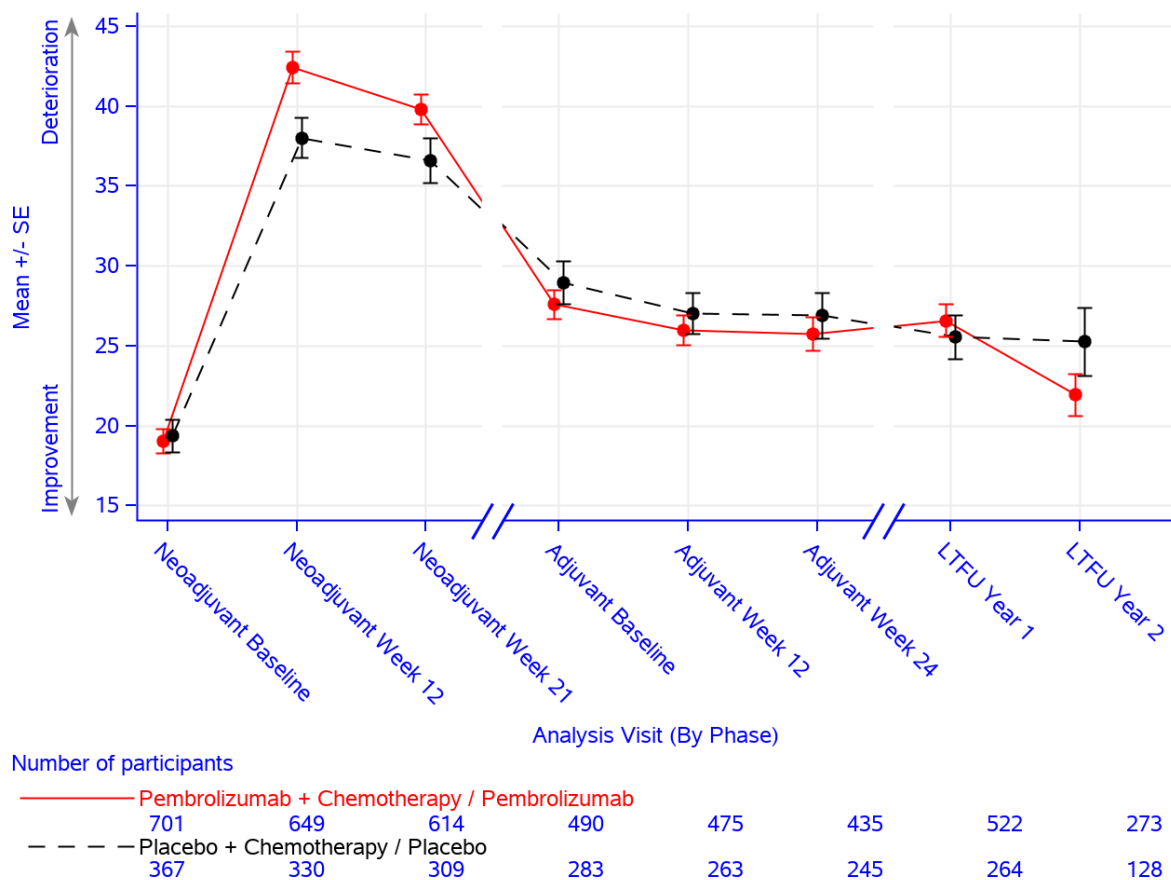


Abbildung 5: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Erschöpfung zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cancer-30; LTFU: Long-Term Follow-up; SE: Standardfehler

*EORTC-QLQ-C30: Symptomskala Übelkeit und Erbrechen*

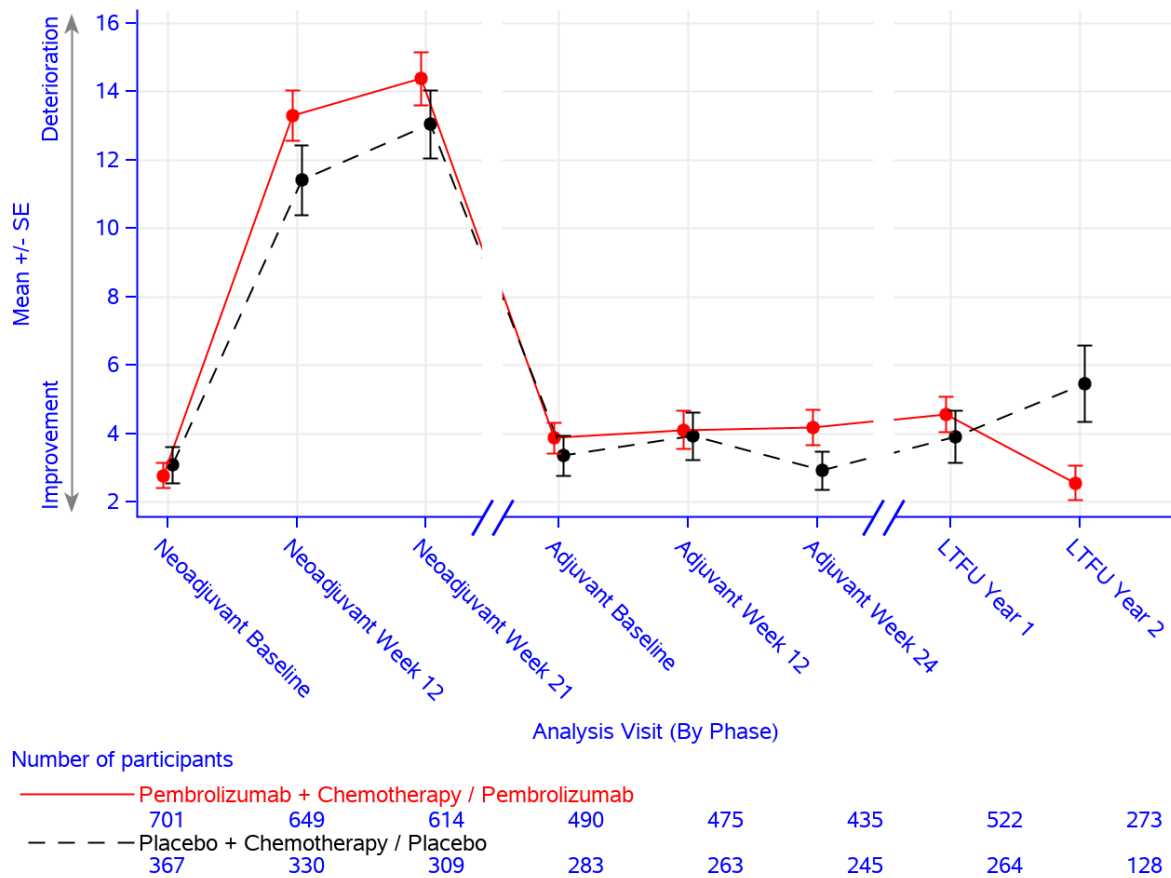


Abbildung 6: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Übelkeit und Erbrechen zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cancer-30; LTFU: Long-Term Follow-up; SE: Standardfehler

EORTC-QLQ-C30: Symptomskala Schmerzen

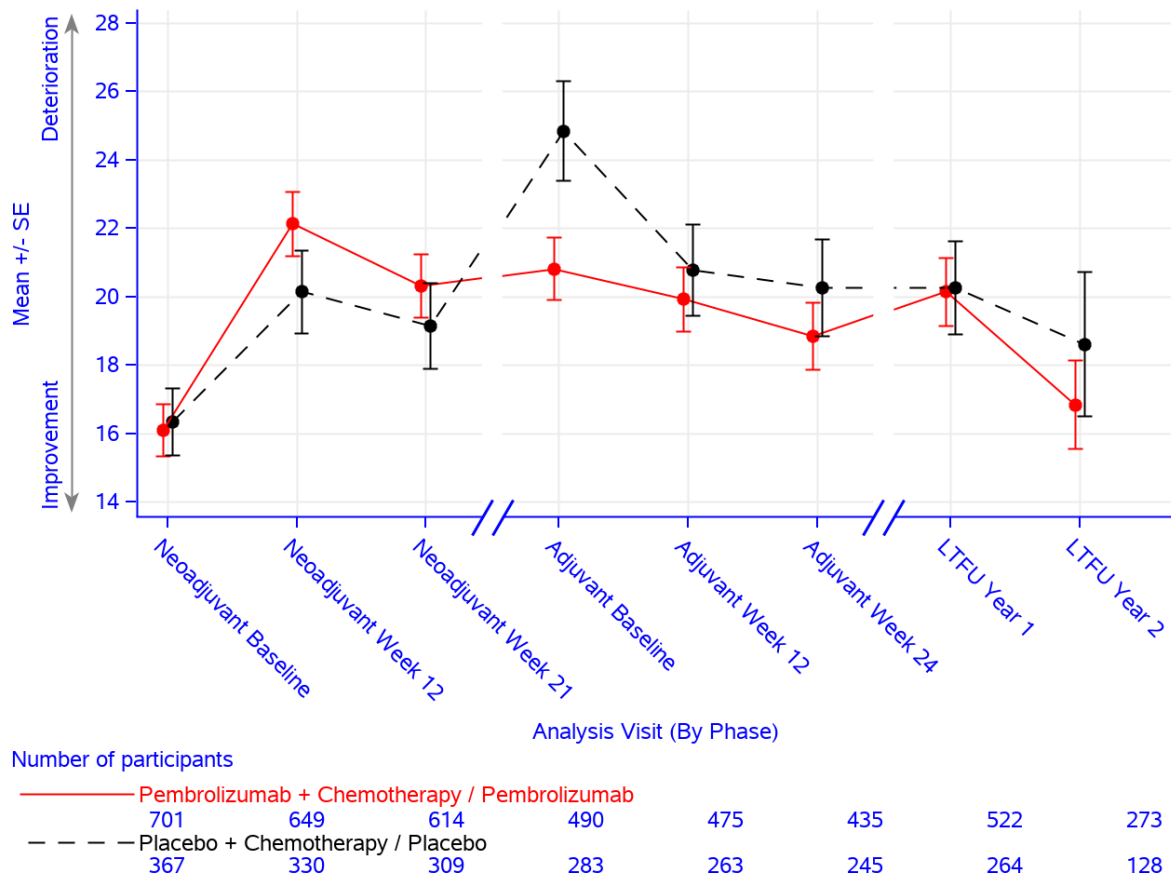


Abbildung 7: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Schmerzen zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cancer-30; LTFU: Long-Term Follow-up; SE: Standardfehler

EORTC-QLQ-C30: Symptomskala Dyspnoe

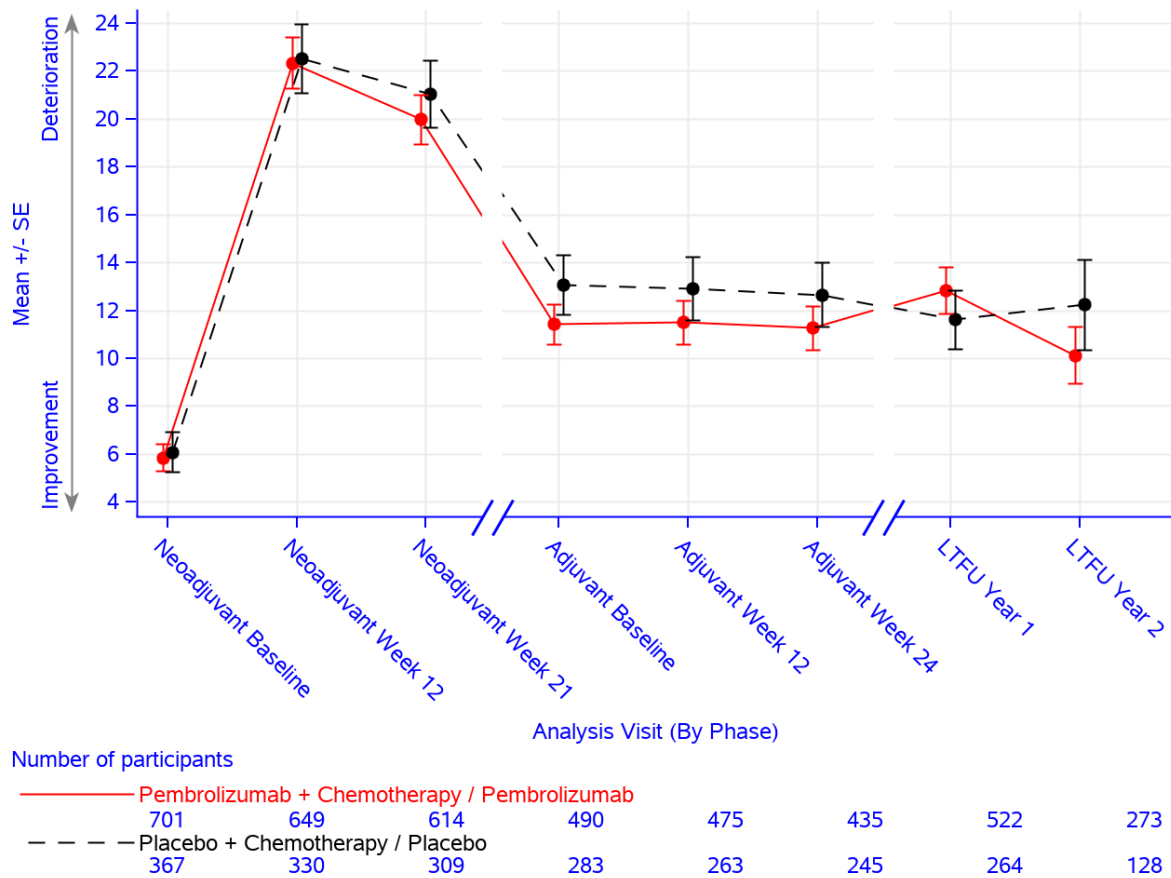


Abbildung 8: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Dyspnoe zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cancer-30; LTFU: Long-Term Follow-up; SE: Standardfehler



EORTC-QLQ-C30: Symptomskala Schlaflosigkeit

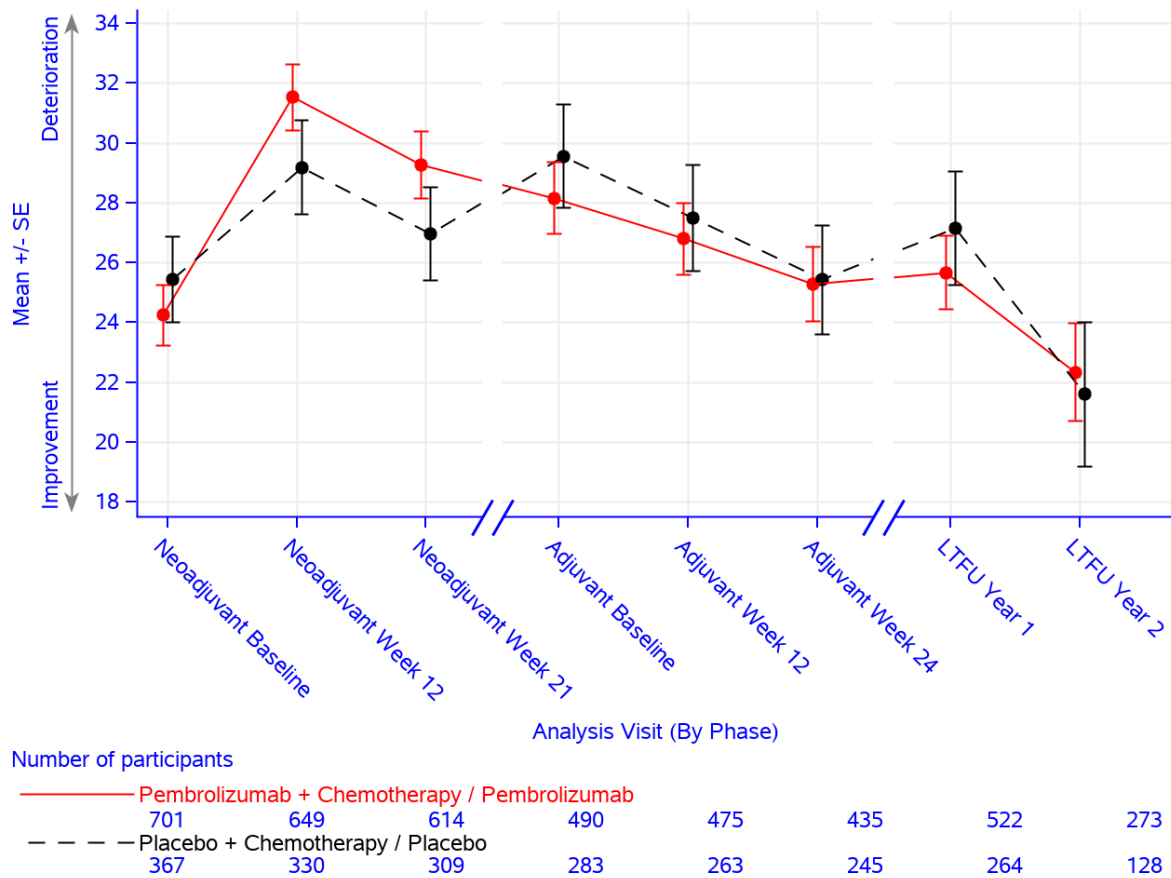


Abbildung 9: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der für die Symptomskala Schlaflosigkeit zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cancer-30; LTFU: Long-Term Follow-up; SE: Standardfehler

EORTC-QLQ-C30: Symptomskala Appetitverlust

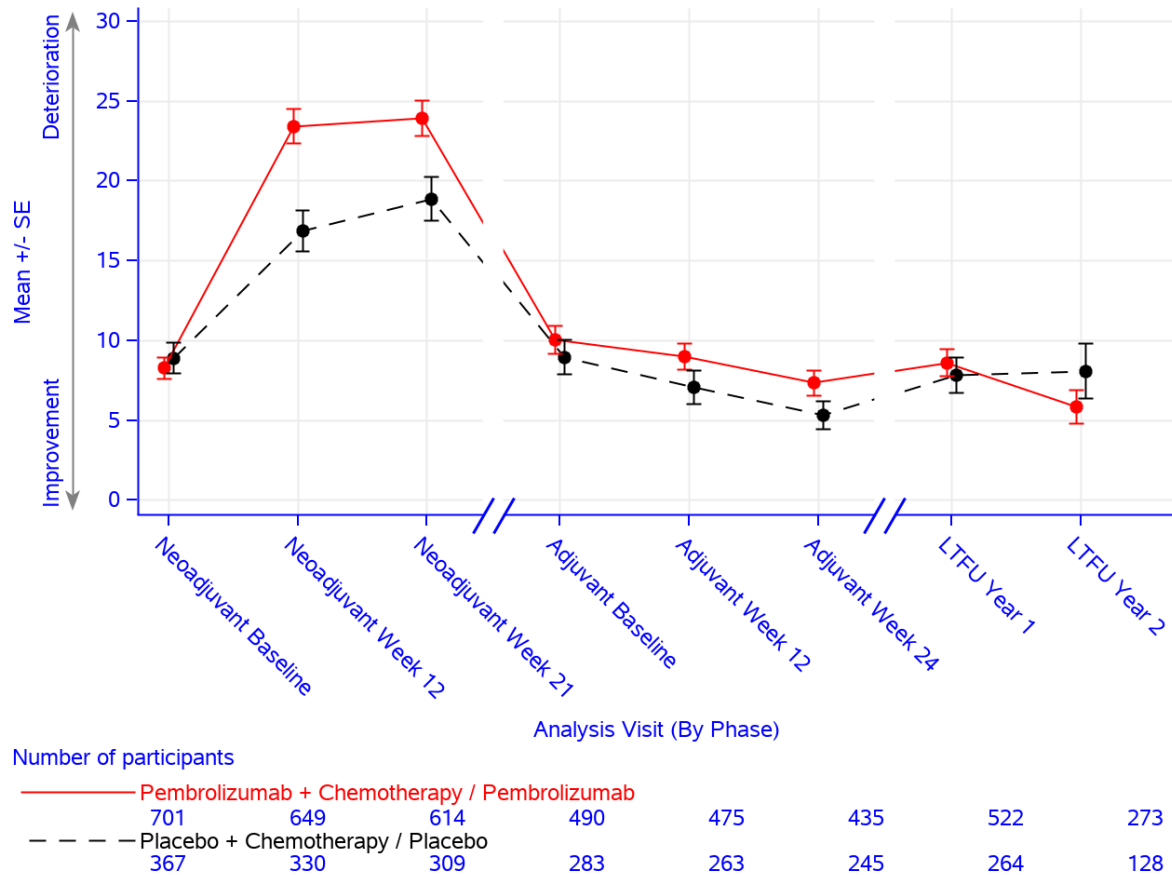


Abbildung 10: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Appetitverlust zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cancer-30; LTFU: Long-Term Follow-up; SE: Standardfehler

EORTC-QLQ-C30: Symptomskala Verstopfung

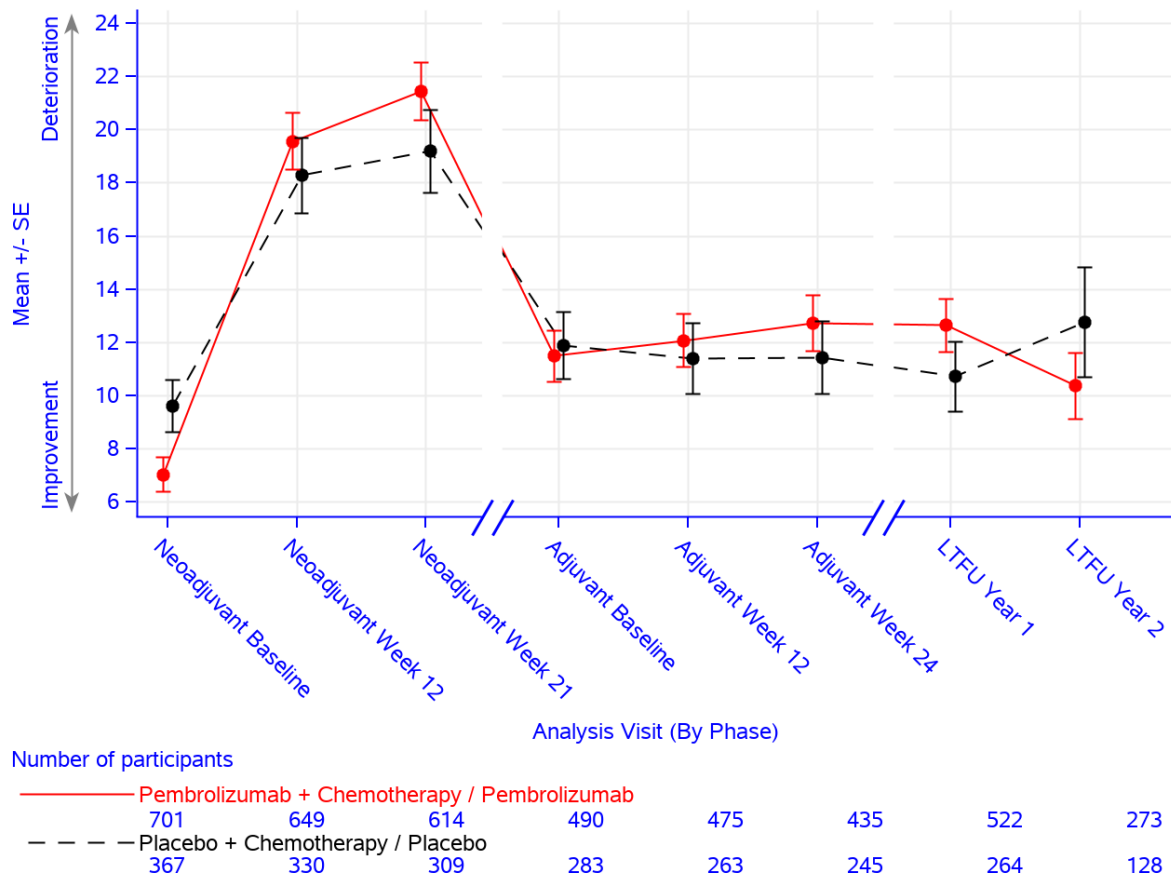


Abbildung 11: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Verstopfung zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cancer-30; LTFU: Long-Term Follow-up; SE: Standardfehler

*EORTC-QLQ-C30: Symptomskala Diarrhö*

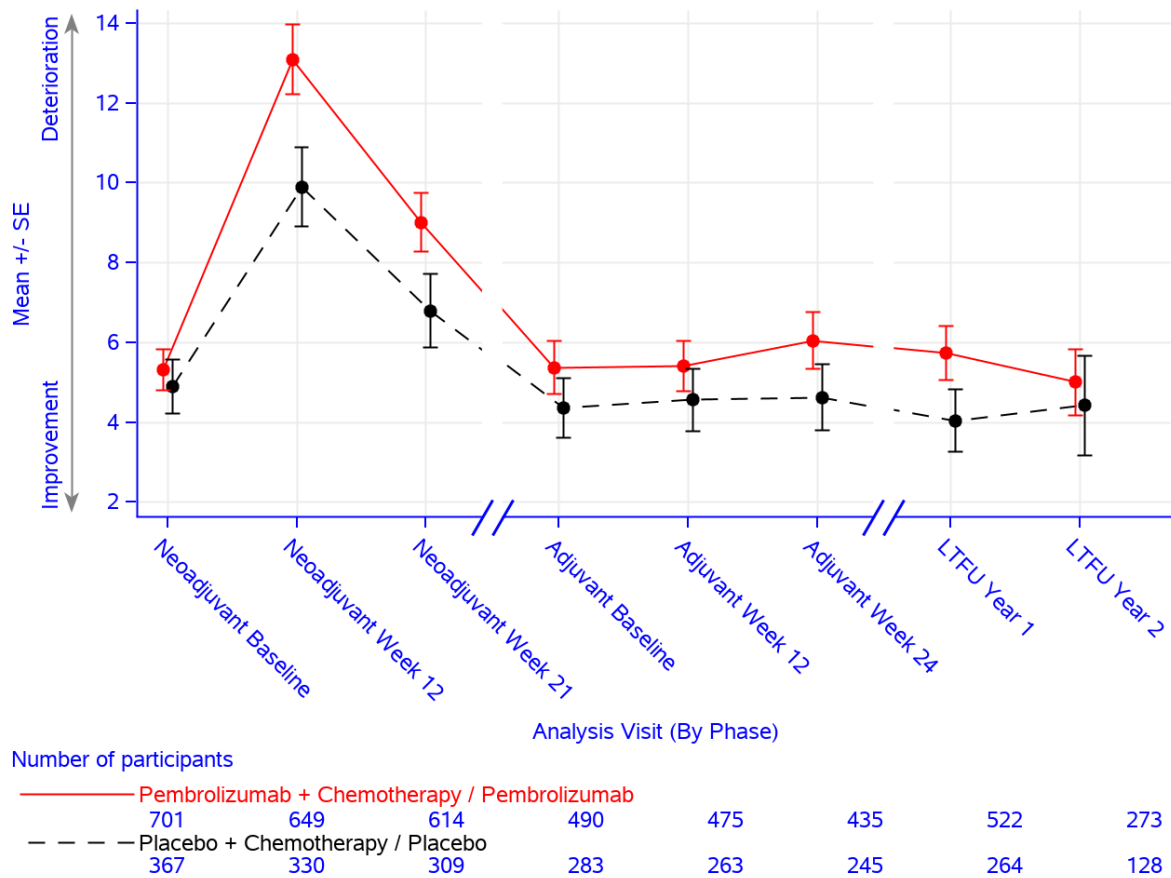


Abbildung 12: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Diarrhö zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cancer-30; LTFU: Long-Term Follow-up; SE: Standardfehler

EORTC QLQ-BR23

*EORTC-QLQ-BR23: Symptomskala Nebenwirkungen der systemischen Therapie*

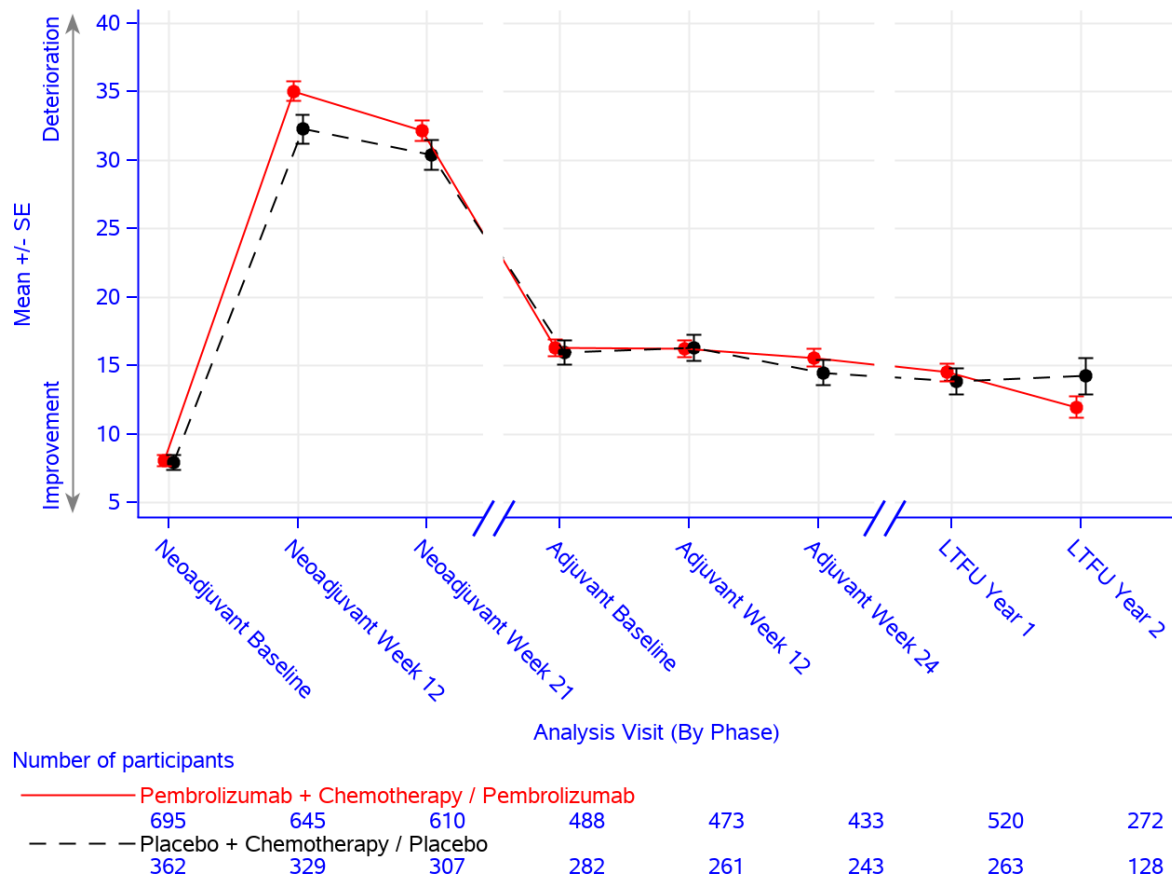


Abbildung 13: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Nebenwirkungen der systemischen Therapie zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-BR23 mit dem zu bewertenden Arzneimittel  
 EORTC QLQ-BR23: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Breast 23; LTFU: Long-Term Follow-up; SE: Standardfehler

*EORTC-QLQ-BR23: Symptomskala Symptome im Brustbereich*

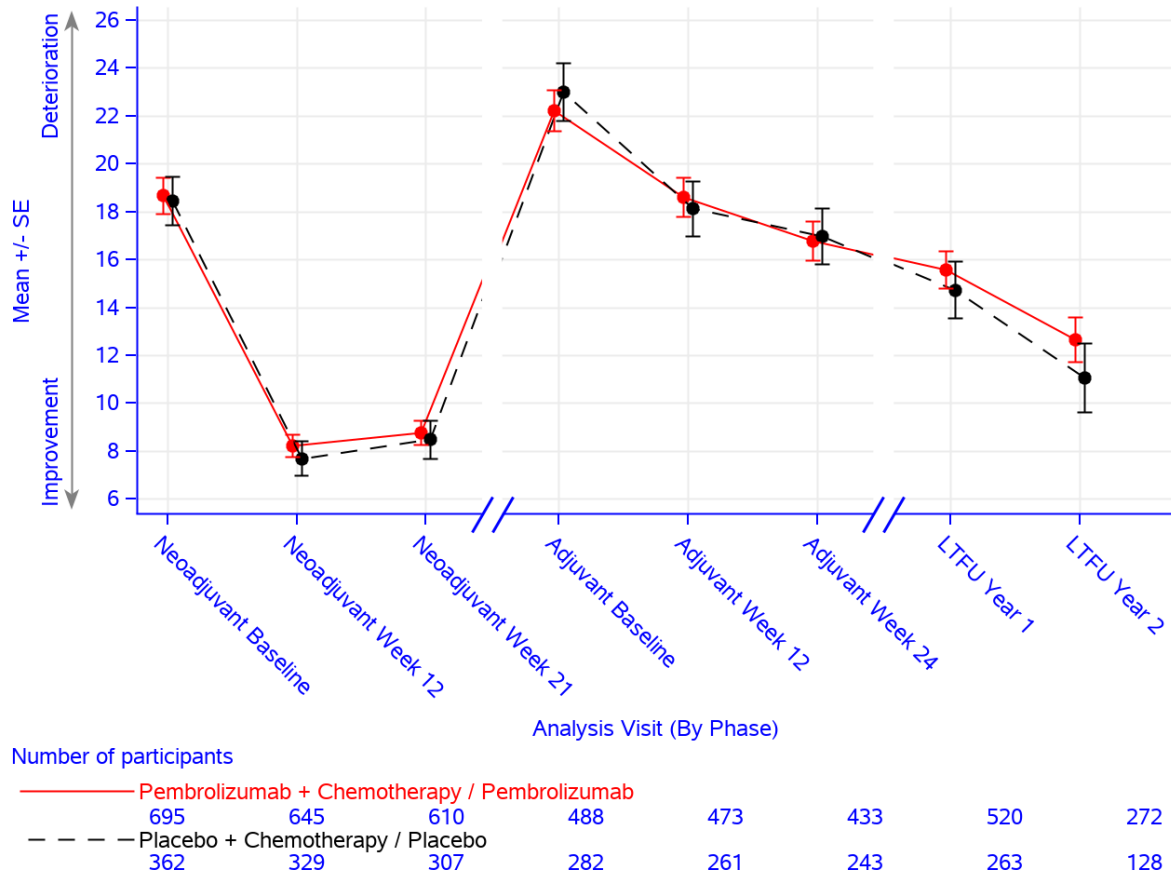


Abbildung 14: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Symptome im Brustbereich zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-BR23 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EORTC QLQ-BR23: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Breast 23; LTFU: Long-Term Follow-up; SE: Standardfehler

*EORTC-QLQ-BR23: Symptomskala Symptome im Armbereich*

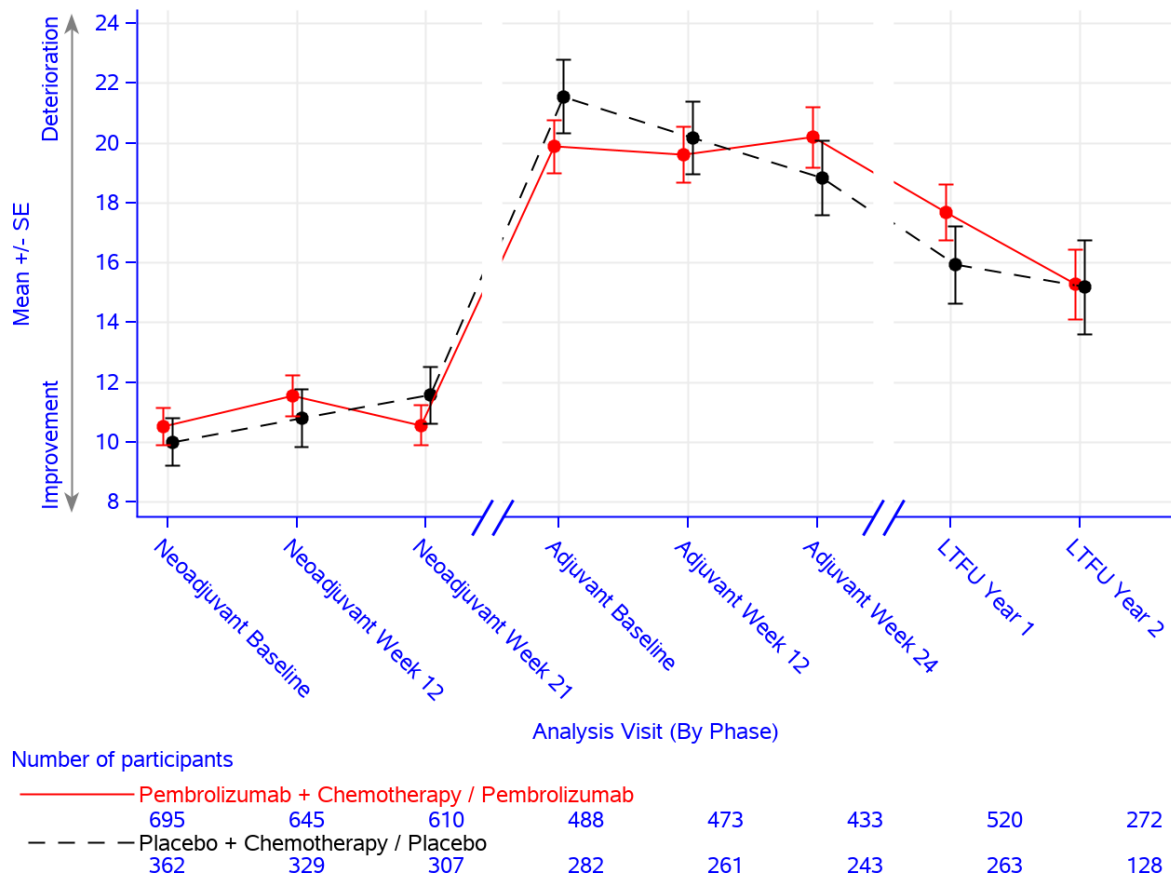


Abbildung 15: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Symptome im Armbereich zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-BR23 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EORTC QLQ-BR23: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Breast 23; LTFU: Long-Term Follow-up; SE: Standardfehler

*EORTC-QLQ-BR23: Symptomskala Belastung durch Haarausfall*

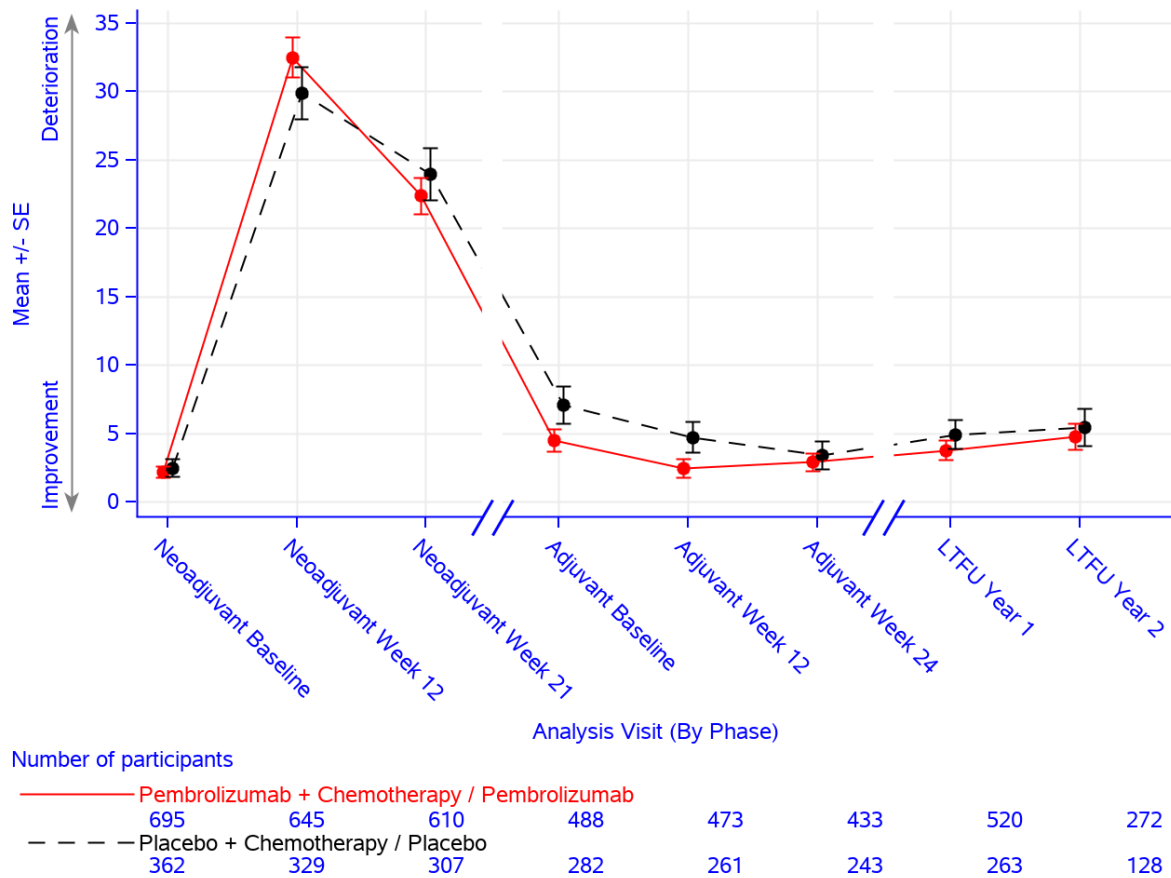


Abbildung 16: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Belastung durch Haarausfall zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-BR23 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EORTC QLQ-BR23: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Breast 23; LTFU: Long-Term Follow-up; SE: Standardfehler



EQ-5D VAS

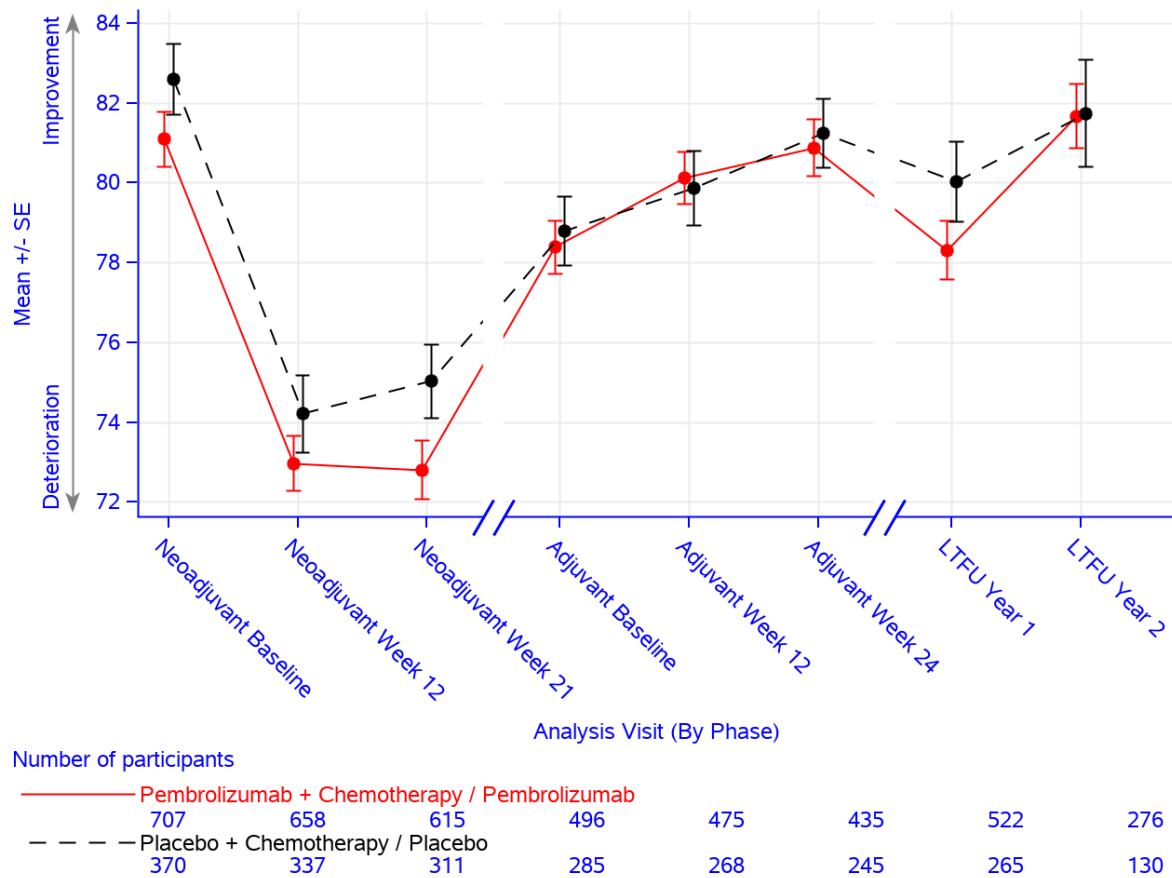


Abbildung 17: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der VAS des EQ-5D zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten mit dem zu bewertenden Arzneimittel EQ-5D: EuroQoL-5 Dimensions; LTFU: Long-Term Follow-up; SE: Standardfehler; VAS: Visuelle Analogskala

### 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 4-39: Operationalisierung des Endpunkts Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Studie	Operationalisierung
KEYNOTE 522	<p>Zur Einschätzung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität werden der globale Gesundheitsstatus und die 5 Funktionsskalen des eEORTC QLQ-C30-Fragebogens Version 3.0 und die 4 Funktionsskalen des eEORTC QLQ-BR23-Fragebogens Version 1.0 herangezogen.</p> <p>Der <u>EORTC QLQ-C30</u> umfasst 30 Fragen, von denen bis zu 5 verschiedene Fragen zu Funktionsskalen und zum globalen Gesundheitsstatus zusammengefasst werden. Keine der Fragen ist dabei in mehreren Skalen enthalten. Zu den Funktionsskalen gehören: Körperliche Funktion, Rollenfunktion, Emotionale Funktion, Kognitive Funktion und Soziale Funktion.</p> <p>Zur Beantwortung der Fragen, die in die Funktionsskalen eingehen, stehen die Antwortkategorien „Überhaupt nicht“ (= 1), „Wenig“ (= 2), „Mäßig“ (= 3) und „Sehr“ (= 4) zur Verfügung. Die Einschätzung des globalen Gesundheitsstatus erfolgt auf einer 7-stufigen Skala, die von „sehr schlecht“ (= 1) bis „ausgezeichnet“ (= 7) reicht.</p> <p>Der krankheitsspezifische <u>EORTC QLQ-BR23</u> ist ein validiertes Instrument (24) und umfasst 23 Fragen, von denen bis zu 7 verschiedene Fragen zusammengefasst werden. Keine der Fragen ist dabei in mehreren Skalen enthalten. Zu den Funktionsskalen gehören: Körperbild, Sexuelle Aktivität (Multi-Items), Sexueller Genuss, sowie Zukunftsperspektive (Einzel-Items).</p> <p>Zur Beantwortung der 8 einzelnen Fragen, die in die Funktionsskalen eingehen, stehen die Antwortkategorien „Überhaupt nicht“ (= 1), „Wenig“ (= 2), „Mäßig“ (= 3) und „Sehr“ (= 4) zur Verfügung.</p> <p>Für die Fragebögen EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23 werden zur Auswertung gemäß Scoring Manual (50) 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 gesundheitsbezogene Lebensqualität.</p> <p><b>Hauptanalyse</b></p> <p>Es werden cLDA-Modelle dargestellt. Das cLDA-Modell mit dem jeweiligen Score als Zielgröße beinhaltet die Stratifikationsfaktoren als Kovariablen und die Interaktion zwischen Behandlung und Zeitpunkt. Der geschätzte Behandlungseffekt wird als mittlere Veränderung gegenüber dem Wert zu Baseline dargestellt. Die Unterschiede zwischen den Studienarmen werden durch eine Mittelwertdifferenz inklusive dem zugehörigen 95 %-KI angegeben. Bei signifikanten Effekten zwischen den Interventionen (KI schließt die 0 nicht ein) wird darüber hinaus die standardisierte Mittelwertdifferenz (SMD) in Form von Hedges' g inklusive dem zugehörigen 95 %-KI gezeigt.</p>

Studie	Operationalisierung
	<p><b>Auswertung über den Studienverlauf</b></p> <p>In der vorliegenden Nutzenbewertung wird eine Auswertung über den Studienverlauf des globalen Gesundheitsstatus und der einzelnen Funktionskalen dargestellt. Hierzu werden zu jedem Erhebungszeitpunkt die Anzahl an verfügbaren Daten, der Mittelwert (inkl. Standardabweichung), der Median (inkl. Q1; Q3) und Minimum und Maximum zum jeweiligen Zeitpunkt tabellarisch dargestellt. Die tabellarische Darstellung erfolgt in Anhang 4-G. Zusätzlich erfolgt eine grafische Darstellung des Mittelwerts und des Standardfehlers über den Zeitverlauf.</p> <p>Die EORTC QLQ-C30- und EORTC QLQ-BR23-Fragebögen wurden gemäß Studienprotokoll zu Studienbeginn, zu Beginn der Zyklen 5 und 8 in der neoadjuvanten Phase, zu Beginn der Zyklen 1, 5 und 9 der adjuvanten Phase sowie im Rahmen des Long-Term-Follow-up innerhalb der ersten 2 Jahre alle 12 Monate oder bis zum Auftreten einer Rezidiv erhoben.</p> <p>Für die Auswertungen wurde der siebte Datenschnitt (22. März 2024) verwendet.</p> <p>Alle Auswertungen erfolgen auf Grundlage der FAS-Population. Diese beinhaltet alle Patient:innen, bei denen mindestens eine Messung erfolgt ist.</p>
	<p>cLDA: Constrained Longitudinal Data Analysis; (e)EORTC QLQ-BR23: (Electronic) European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Breast 23; (e)EORTC QLQ-C30: (Electronic) European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Cancer 30; FAS: Full-Analysis-Set; KI: Konfidenzintervall; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz</p>

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

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

Tabelle 4-40: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips <sup>a</sup>	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<b>KEYNOTE 522</b>						
EORTC QLQ-C30 <sup>b</sup>	niedrig	ja	ja	ja	ja	hoch
EORTC QLQ-BR23 <sup>c</sup>	niedrig	ja	ja	ja	ja	hoch
<p>a: Die Auswertung wurde in der FAS-Population gemäß ITT-Prinzip und ICH E9 Richtlinien durchgeführt. Diese umfasst alle Patient:innen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation verabreicht bekommen hatten und für die mindestens eine Erhebung patientenberichteter Endpunkte vorlag</p> <p>b: Dies umfasst die Darstellung des globalen Gesundheitsstatus und der fünf Funktionsskalen</p> <p>c: Dies umfasst die Darstellung der vier Funktionsskalen</p> <p>EORTC QLQ-BR23: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Breast 23; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Cancer 30; FAS: Full-Analysis-Set; ICH: International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use; ITT: Intention-To-Treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie</p>						

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Da es sich bei der Studie KEYNOTE 522 um eine doppelblinde Studie handelt, waren sowohl die Patient:innen als auch das Prüfpersonal über den gesamten Behandlungsverlauf verblindet. 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.

Die Rücklaufquoten betragen bei beiden Fragebögen (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-BR23) in der neoadjuvanten Phase über 70 %. In der adjuvanten Phase betrug die Rücklaufquote zu Beginn etwas über 60 % im Interventionsarm und etwas über 70 % im Kontrollarm. Über den weiteren Verlauf nimmt die Rücklaufquote weiter ab. In der kurativen Behandlungssituation ist eine vorübergehende Abnahme der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zu erwarten, besonders relevant ist für die Patient:innen, dass nach erfolgter Therapie keine Einschränkungen durch die Erkrankung zu verzeichnen sind.

Nach einem Jahr Nachbeobachtung ist wiederum eine Rücklaufquote von fast 70 % in beiden Behandlungsarmen zu verzeichnen, nach 2 Jahren Nachbeobachtung beträgt die Rücklaufquote nur noch etwas über 30 % in beiden Behandlungsarmen. Gemäß statistischem Analyseplan

werden daher in die Analyse mittels cLDA nur Beobachtungen bis ein Jahr Nachbeobachtung verwendet, vergleiche hierzu auch Abschnitt 4.2.5.2.3.

Da zu diesen späten Zeitpunkten, die für die Patient:innen in der kurativen Behandlungssituation von besonderer Relevanz sind, die Rücklaufquoten unter 70 % liegen, wird hier von einem hohen Verzerrungspotenzial ausgegangen.

Eine detaillierte Übersicht der Gründe für das Fehlen von Werten, getrennt nach Behandlungsgruppen und Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23 befindet sich in Anhang 4-G.

Das Verzerrungspotenzial für die Endpunktkategorie Gesundheitsbezogene Lebensqualität (anhand des globalen Gesundheitsstatus und der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 sowie der Funktionsskalen des EORTC QLQ-BR23) ist somit als hoch anzusehen.

*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

**Hauptanalyse**

Tabelle 4-41: Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 522 <sup>a</sup>	Baseline in der neoadjuvanten Phase		LTFU Jahr 1		Änderung von Baseline zu LTFU Jahr 1		Pembrolizumab + Chemotherapie <sup>b</sup> / Pembrolizumab vs. Placebo + Chemotherapie <sup>c</sup> / Placebo		
	N <sup>d</sup>	Mittelwert (SD)	N <sup>d</sup>	Mittelwert (SD)	N <sup>e</sup>	Mittelwert [95 %-KI] <sup>f</sup>	Mittelwertdifferenz zu LTFU Jahr 1		Standardisierte Mittelwertdifferenz zu LTFU Jahr 1
							[95 %-KI] <sup>f</sup>	p-Wert	[95 %-KI] <sup>g</sup>
<b>EORTC QLQ-C30 Globaler Gesundheitsstatus (10 Punkte)</b>									
Globaler Gesundheitsstatus									
Pembrolizumab + Chemotherapie <sup>b</sup> / Pembrolizumab	701	77,08 (18,49)	522	74,27 (18,83)	772	-3,36 [-5,05; -1,66]	-0,56	0,665	-
Placebo + Chemotherapie <sup>c</sup> / Placebo	367	78,93 (17,11)	264	76,23 (17,47)	385	-2,79 [-5,02; -0,56]	[-3,12; 1,99]		-
<b>EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen (10 Punkte)</b>									
Körperliche Funktion									
Pembrolizumab + Chemotherapie <sup>b</sup> / Pembrolizumab	701	91,89 (12,80)	522	84,25 (17,87)	772	-7,54 [-8,99; -6,10]	-1,26	0,300	-
Placebo + Chemotherapie <sup>c</sup> / Placebo	367	91,35 (13,46)	264	85,33 (18,51)	385	-6,28 [-8,26; -4,30]	[-3,65; 1,12]		-
Rollenfunktion									
Pembrolizumab + Chemotherapie <sup>b</sup> / Pembrolizumab	701	90,92 (18,36)	522	81,86 (24,57)	772	-8,56 [-10,75; -6,38]	-2,23	0,209	-
Placebo + Chemotherapie <sup>c</sup> / Placebo	367	88,96 (20,02)	264	83,96 (25,04)	385	-6,34 [-9,29; -3,39]	[-5,70; 1,25]		-
Emotionale Funktion									
Pembrolizumab + Chemotherapie <sup>b</sup> / Pembrolizumab	701	76,14 (19,49)	522	78,64 (21,30)	772	3,30 [1,46; 5,14]	1,63	0,272	-
Placebo + Chemotherapie <sup>c</sup> / Placebo	367	75,20 (20,67)	264	77,90 (22,85)	385	1,68 [-0,79; 4,15]	[-1,28; 4,53]		-
Kognitive Funktion									
Pembrolizumab + Chemotherapie <sup>b</sup> / Pembrolizumab	701	88,28 (17,73)	522	81,23 (21,08)	772	-7,20 [-8,97; -5,42]	0,02	0,988	-
Placebo + Chemotherapie <sup>c</sup> / Placebo	367	88,60 (18,01)	264	81,69 (21,69)	385	-7,22 [-9,61; -4,83]	[-2,80; 2,85]		-
Soziale Funktion									
Pembrolizumab + Chemotherapie <sup>b</sup> / Pembrolizumab	701	87,42 (20,00)	522	84,51 (23,69)	772	-2,69 [-4,80; -0,58]	0,53	0,754	-
Placebo + Chemotherapie <sup>c</sup> / Placebo	367	86,83 (20,96)	264	84,03 (24,50)	385	-3,22 [-6,05; -0,39]	[-2,79; 3,86]		-

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

Studie: KEYNOTE 522 <sup>a</sup>	Baseline in der neoadjuvanten Phase		LTFU Jahr 1		Änderung von Baseline zu LTFU Jahr 1		Pembrolizumab + Chemotherapie <sup>b</sup> / Pembrolizumab vs. Placebo + Chemotherapie <sup>c</sup> / Placebo		
							Mittelwertdifferenz zu LTFU Jahr 1		Standardisierte Mittelwertdifferenz zu LTFU Jahr 1
	N <sup>d</sup>	Mittelwert (SD)	N <sup>d</sup>	Mittelwert (SD)	N <sup>e</sup>	Mittelwert [95 %-KI] <sup>f</sup>	[95 %-KI] <sup>f</sup>	p-Wert	[95 %-KI] <sup>g</sup>
<b>EORTC QLQ-BR23 Funktionsskalen (10 Punkte)</b>									
Körperbild									
Pembrolizumab + Chemotherapie <sup>b</sup> / Pembrolizumab	695	90,84 (16,12)	520	80,27 (24,87)	770	-10,41 [-12,37; -8,44]	0,30	0,856	-
Placebo + Chemotherapie <sup>c</sup> / Placebo	362	90,81 (16,25)	263	80,83 (23,37)	385	-10,71 [-13,42; -8,00]	[-2,98; 3,59]		-
Sexuelle Aktivität									
Pembrolizumab + Chemotherapie <sup>b</sup> / Pembrolizumab	678	21,80 (24,13)	515	20,45 (24,50)	766	-0,91 [-2,83; 1,02]	0,13	0,932	-
Placebo + Chemotherapie <sup>c</sup> / Placebo	353	21,77 (25,23)	262	20,67 (24,28)	385	-1,04 [-3,61; 1,54]	[-2,90; 3,16]		-
Sexueller Genuss <sup>h</sup>									
Pembrolizumab + Chemotherapie <sup>b</sup> / Pembrolizumab	321	57,01 (28,26)	239	50,21 (25,72)	489	-7,51 [-11,06; -3,97]	3,22	0,220	-
Placebo + Chemotherapie <sup>c</sup> / Placebo	160	57,92 (32,05)	127	47,77 (27,73)	246	-10,74 [-15,31; -6,17]	[-1,94; 8,39]		-
Zukunftsperspektive									
Pembrolizumab + Chemotherapie <sup>b</sup> / Pembrolizumab	695	53,67 (31,34)	520	59,62 (31,47)	770	6,02 [3,19; 8,84]	-0,65	0,768	-
Placebo + Chemotherapie <sup>c</sup> / Placebo	362	54,33 (31,60)	263	61,09 (31,14)	385	6,66 [2,92; 10,40]	[-4,95; 3,65]		-
<p>a: Datenschnitt: 22. März 2024</p> <p>b: Pembrolizumab + Paclitaxel + Carboplatin x 4 Zyklen, gefolgt von Pembrolizumab + [Doxorubicin oder Epirubicin] + Cyclophosphamid x 4 Zyklen</p> <p>c: Placebo + Paclitaxel + Carboplatin x 4 Zyklen, gefolgt von Placebo + [Doxorubicin oder Epirubicin] + Cyclophosphamid x 4 Zyklen</p> <p>d: Anzahl der Patient:innen im Full-Analysis-Set für die Daten zum entsprechenden Zeitpunkt vorliegen</p> <p>e: Anzahl der Patient:innen im Full-Analysis-Set für die Daten verfügbar sind zur kombinierten Analyse der beiden Phasen</p> <p>f: Basierend auf einem Constrained Longitudinal Data Modell mit dem jeweiligen PRO-Score als Zielgröße und der Interaktion zwischen Behandlung und Zeitpunkt sowie den Stratifikationsmerkmalen Nodalstatus (positiv vs. negativ), Tumorgöße (T1/T2 vs. T3/T4) und Wahl von Carboplatin (Q3W vs. einmal wöchentlich) als Kovariaten</p> <p>g: Die standardisierte Mittelwertdifferenz (Hedges' g) wird nur berechnet, wenn das Konfidenzintervall für die Mittelwertdifferenz die Null ausschließt</p> <p>h: Bei Patient:innen, die nicht sexuell aktiv waren, wurde auf das Item "Sexueller Genuss" keine Antwort gegeben</p> <p>EORTC QLQ-BR23: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Breast 23; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Cancer 30; KI: Konfidenzintervall; LTFU: Long-Term Follow-up; n: Patient:innen mit Ereignis; N: Anzahl der Patient:innen; PRO: Patient Reported Outcome; Q3W: Alle drei Wochen; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung</p>									

Für die Endpunkte zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität besteht kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt.

**Auswertung über den Studienverlauf**

Nachfolgend werden die Verläufe über den Studienverlauf grafisch dargestellt. Die tabellarische Darstellung findet sich in Anhang 4-G.

EORTC QLQ-C30

*EORTC QLQ-C30: Globaler Gesundheitsstatus*

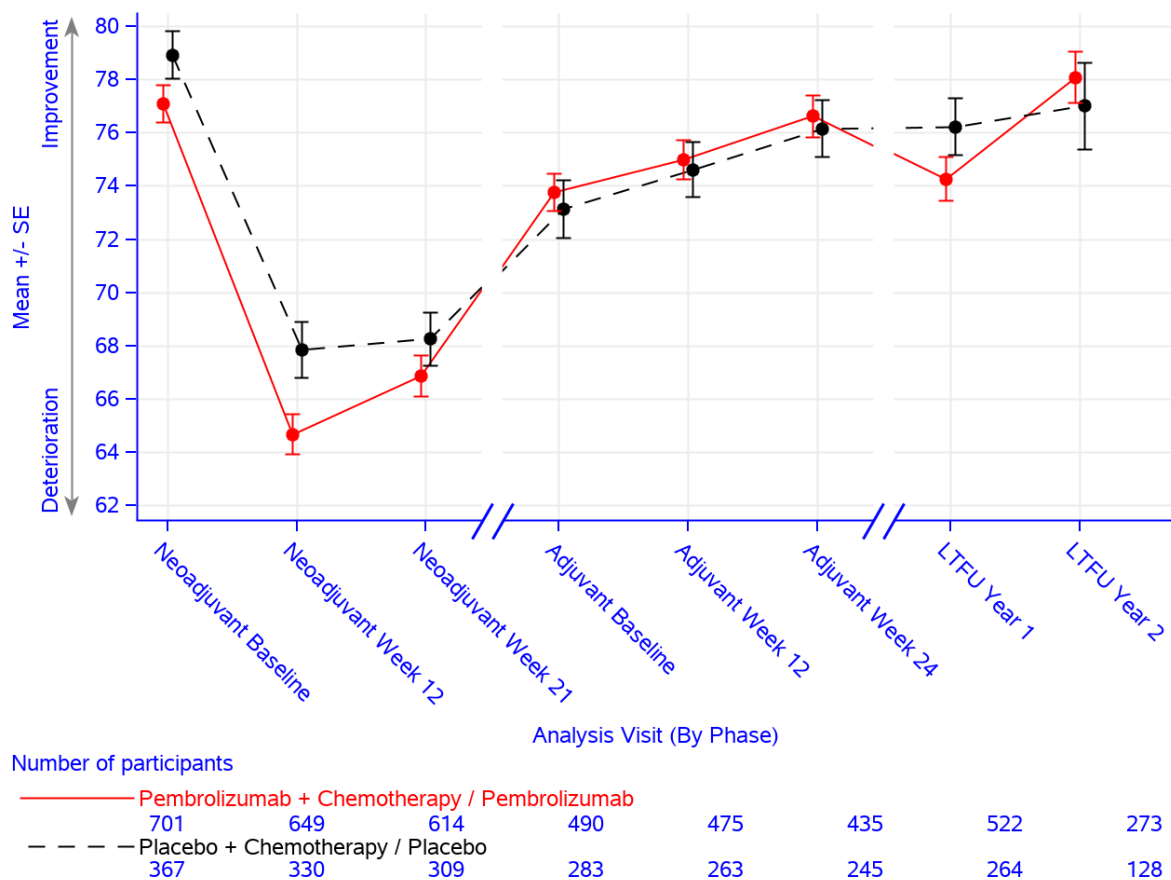


Abbildung 18: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler des globalen Gesundheitsstatus zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cancer-30; LTFU: Long-Term Follow-up; SE: Standardfehler



*EORTC-QLQ-C30: Funktionsskala Körperliche Funktion*

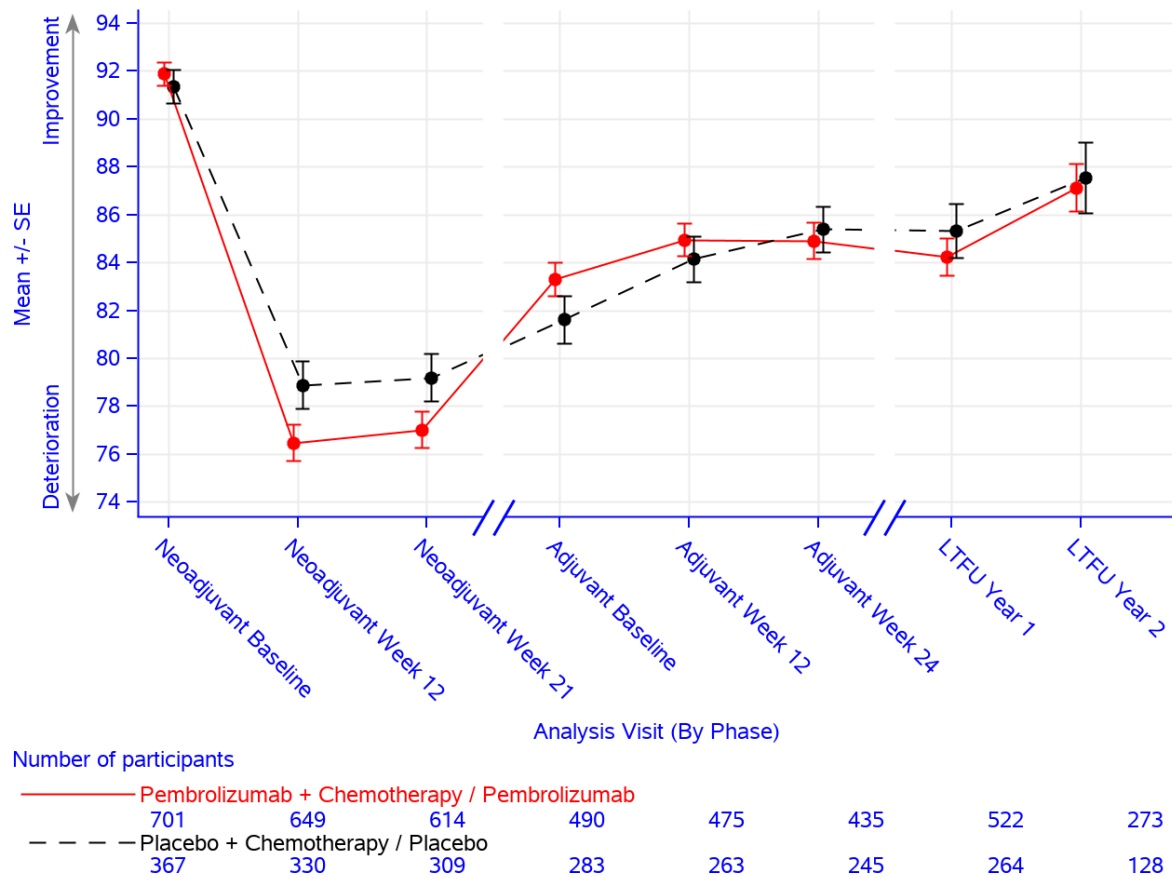


Abbildung 19: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Funktionsskala Körperliche Funktion zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cancer-30; LTFU: Long-Term Follow-up; SE: Standardfehler

EORTC-QLQ-C30: Funktionsskala Rollenfunktion

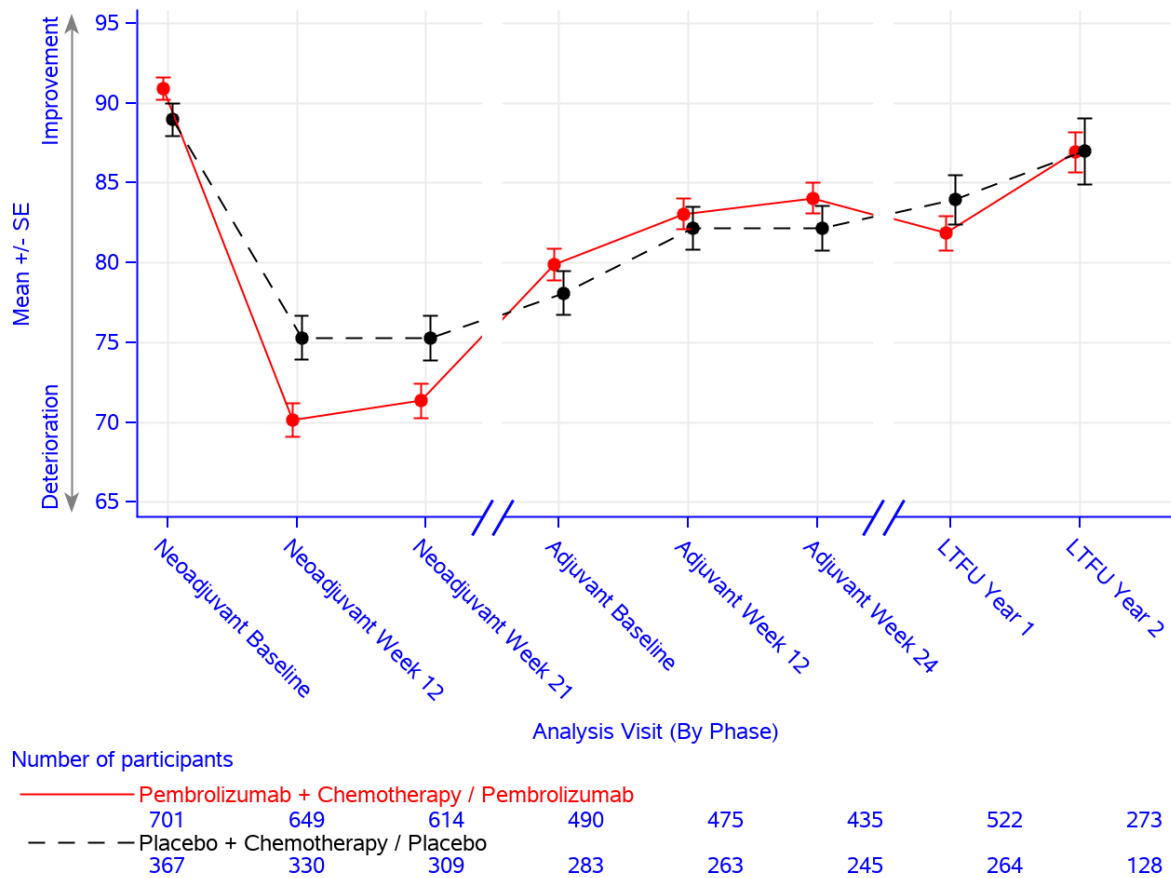


Abbildung 20: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Funktionsskala Rollenfunktion zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cancer-30; LTFU: Long-Term Follow-up; SE: Standardfehler

*EORTC-QLQ-C30: Funktionsskala Emotionale Funktion*

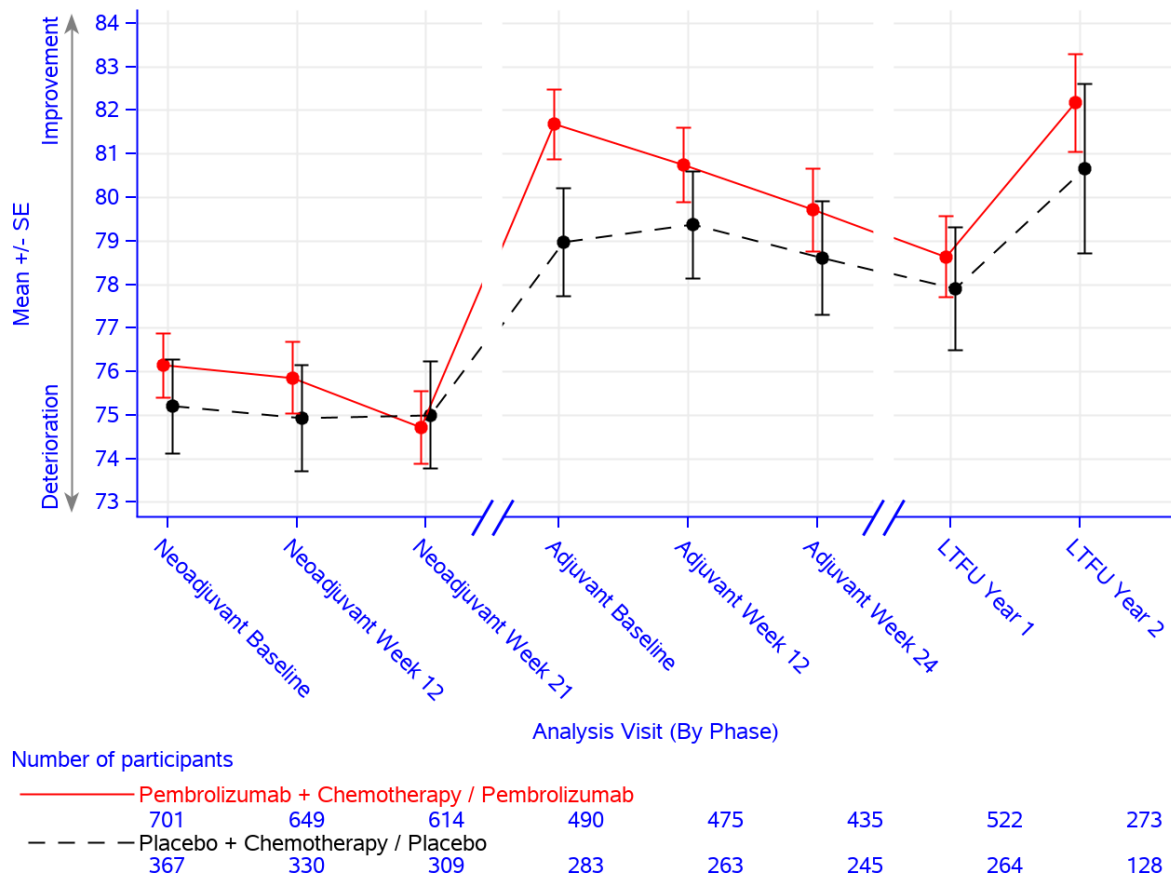


Abbildung 21: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Funktionsskala Emotionale Funktion zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cancer-30; LTFU: Long-Term Follow-up; SE: Standardfehler

*EORTC-QLQ-C30: Funktionsskala Kognitive Funktion*

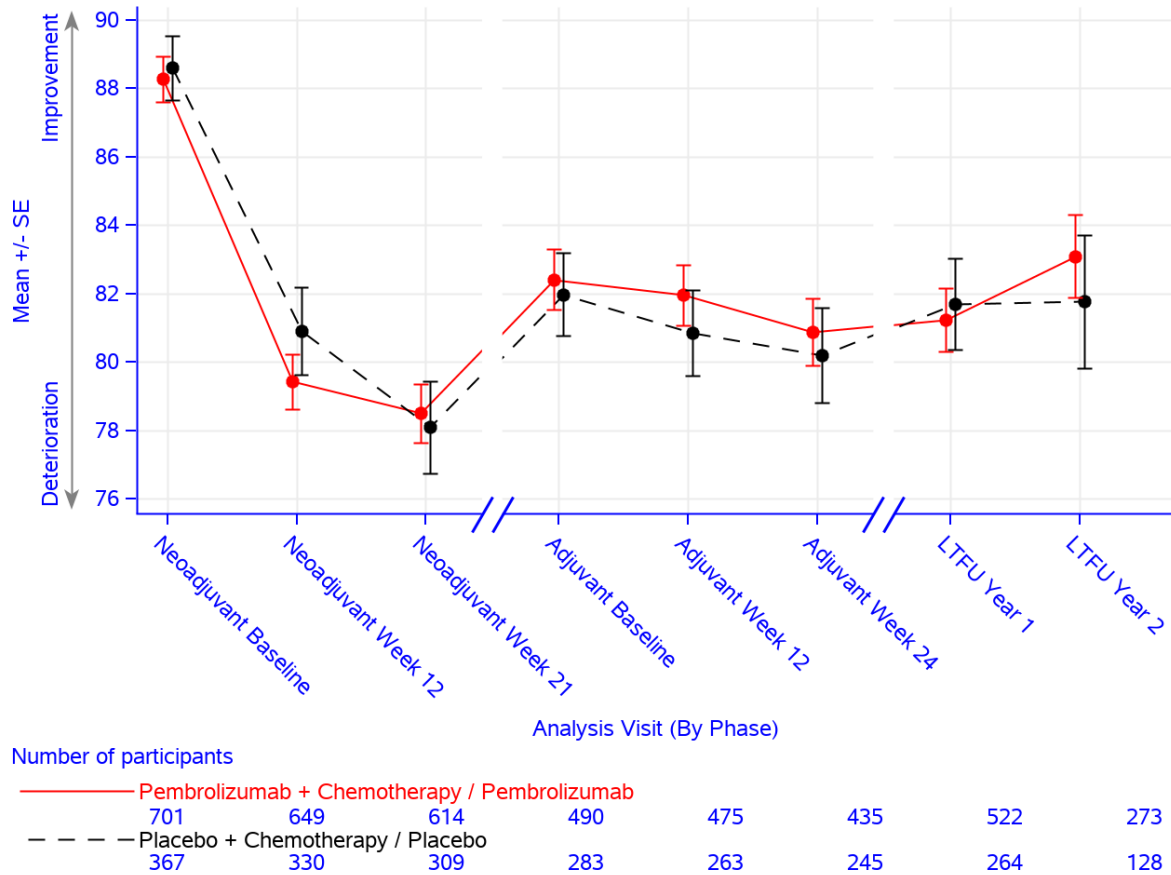


Abbildung 22: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Funktionsskala Kognitive Funktion zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cancer-30; LTFU: Long-Term Follow-up; SE: Standardfehler

EORTC-QLQ-C30: Funktionsskala Soziale Funktion

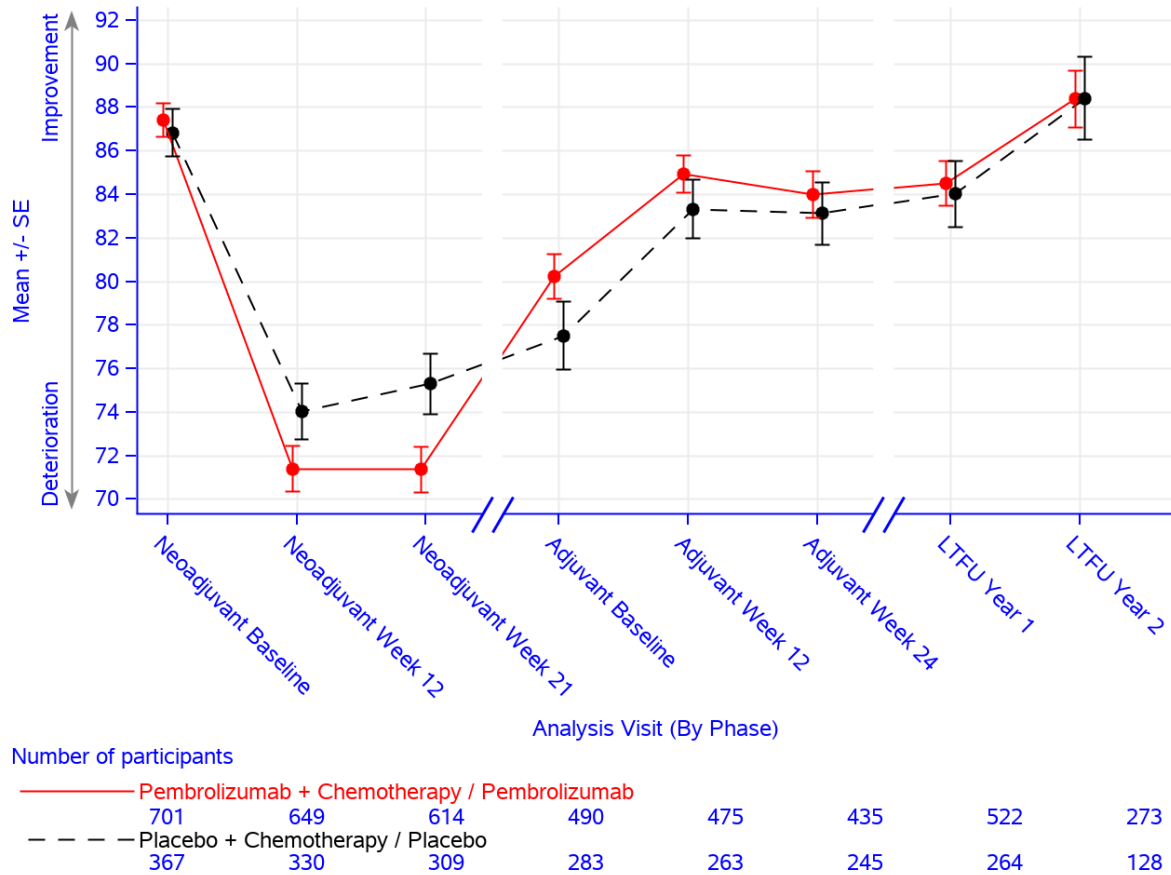


Abbildung 23: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Funktionsskala Soziale Funktion zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cancer-30; LTFU: Long-Term Follow-up; SE: Standardfehler

EORTC QLQ-BR23

*EORTC-QLQ-BR23: Funktionsskala Körperbild*

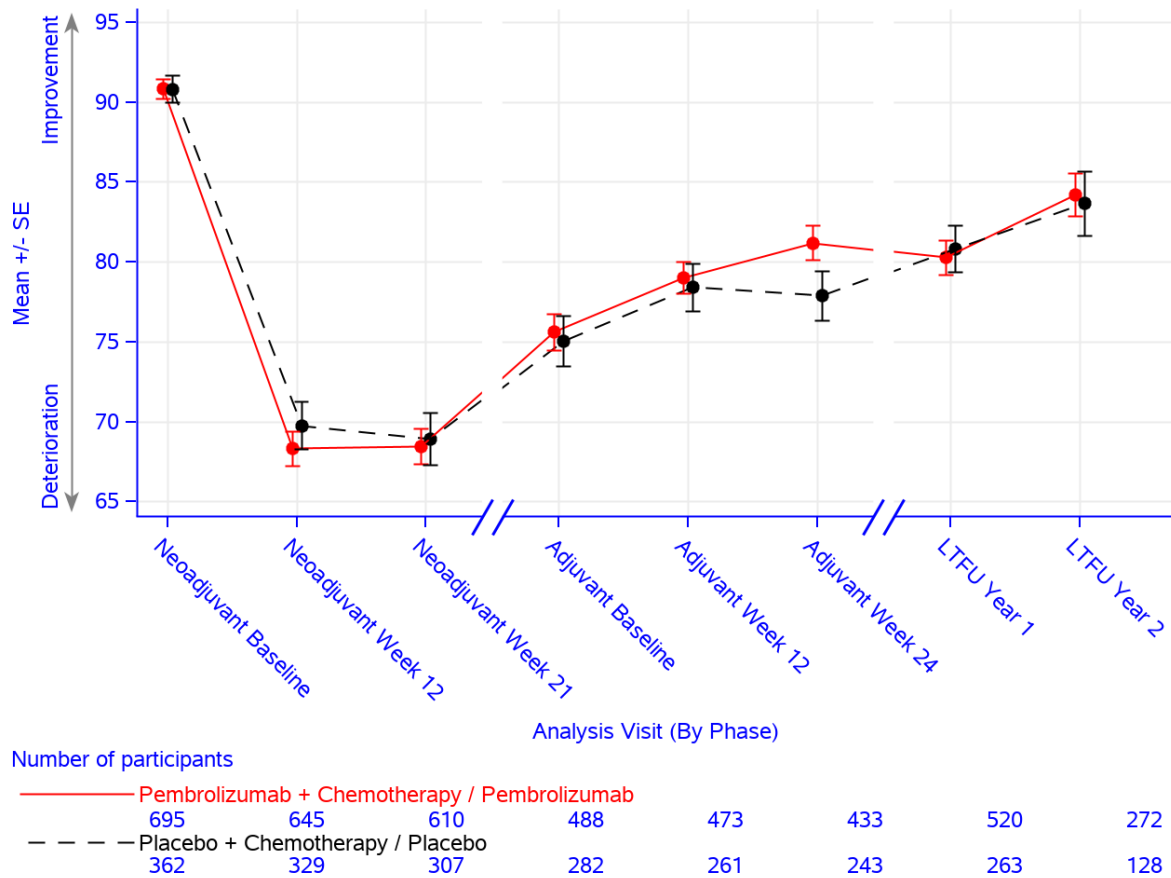


Abbildung 24: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Funktionsskala Körperbild zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-BR23 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EORTC QLQ-BR23: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Breast 23; LTFU: Long-Term Follow-up; SE: Standardfehler

*EORTC-QLQ-BR23: Funktionsskala Sexuelle Aktivität*

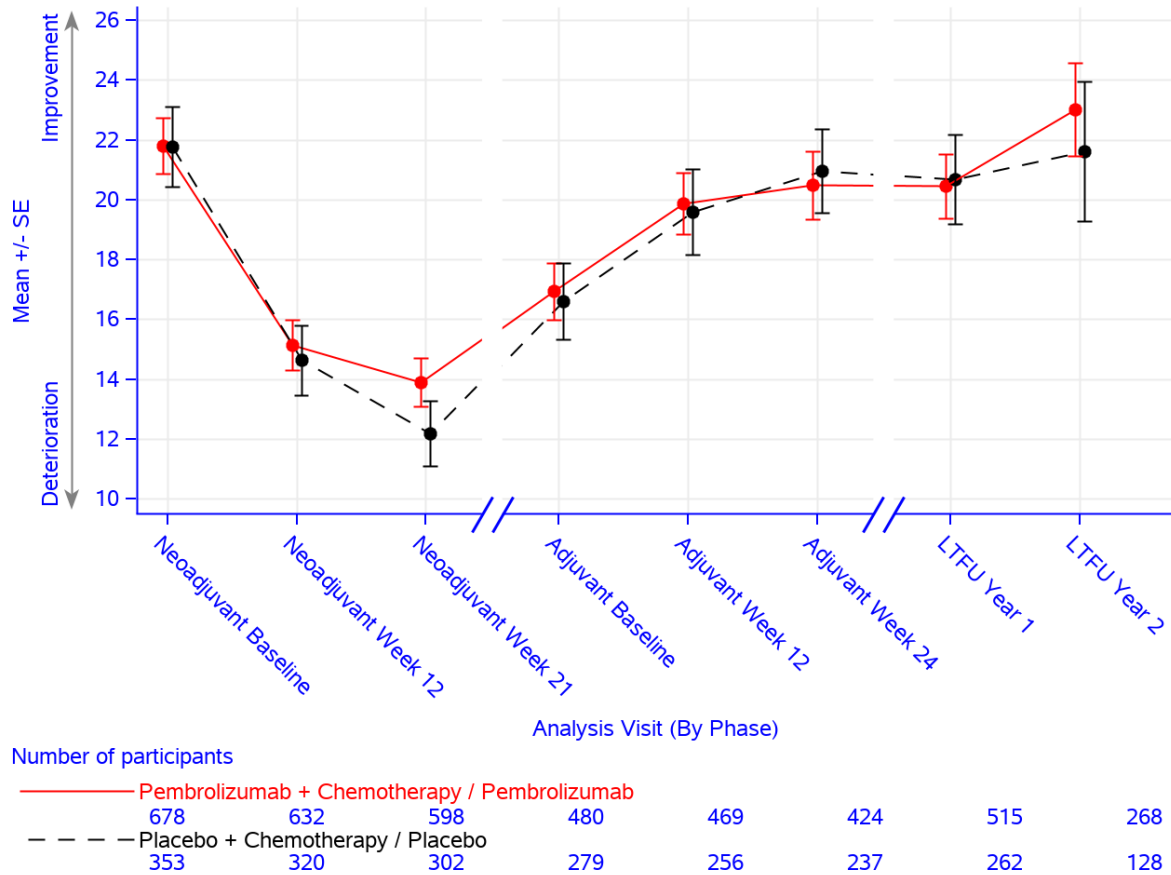


Abbildung 25: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Funktionsskala Sexuelle Aktivität zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-BR23 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EORTC QLQ-BR23: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Breast 23; LTFU: Long-Term Follow-up; SE: Standardfehler

*EORTC-QLQ-BR23: Funktionsskala Sexueller Genuss*

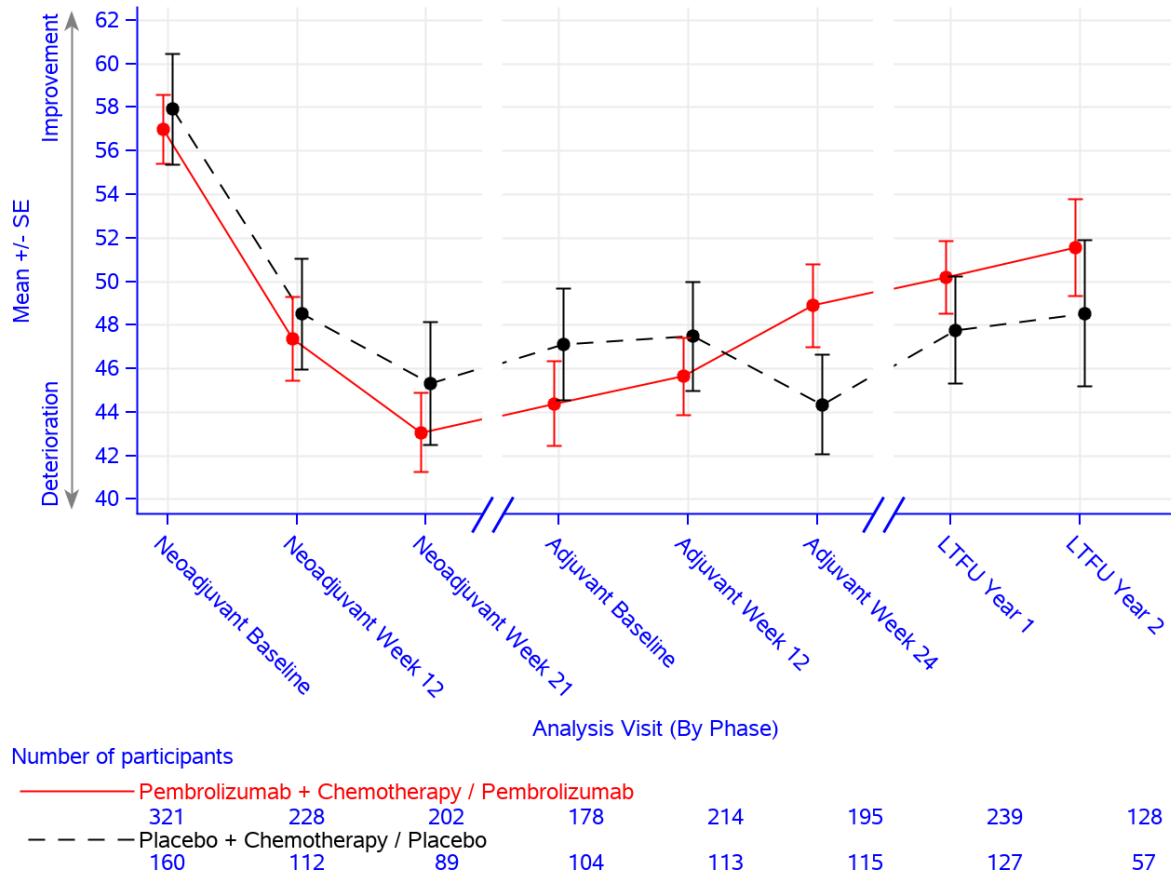


Abbildung 26: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Funktionsskala Sexueller Genuss zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-BR23 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EORTC QLQ-BR23: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Breast 23; LTFU: Long-Term Follow-up; SE: Standardfehler



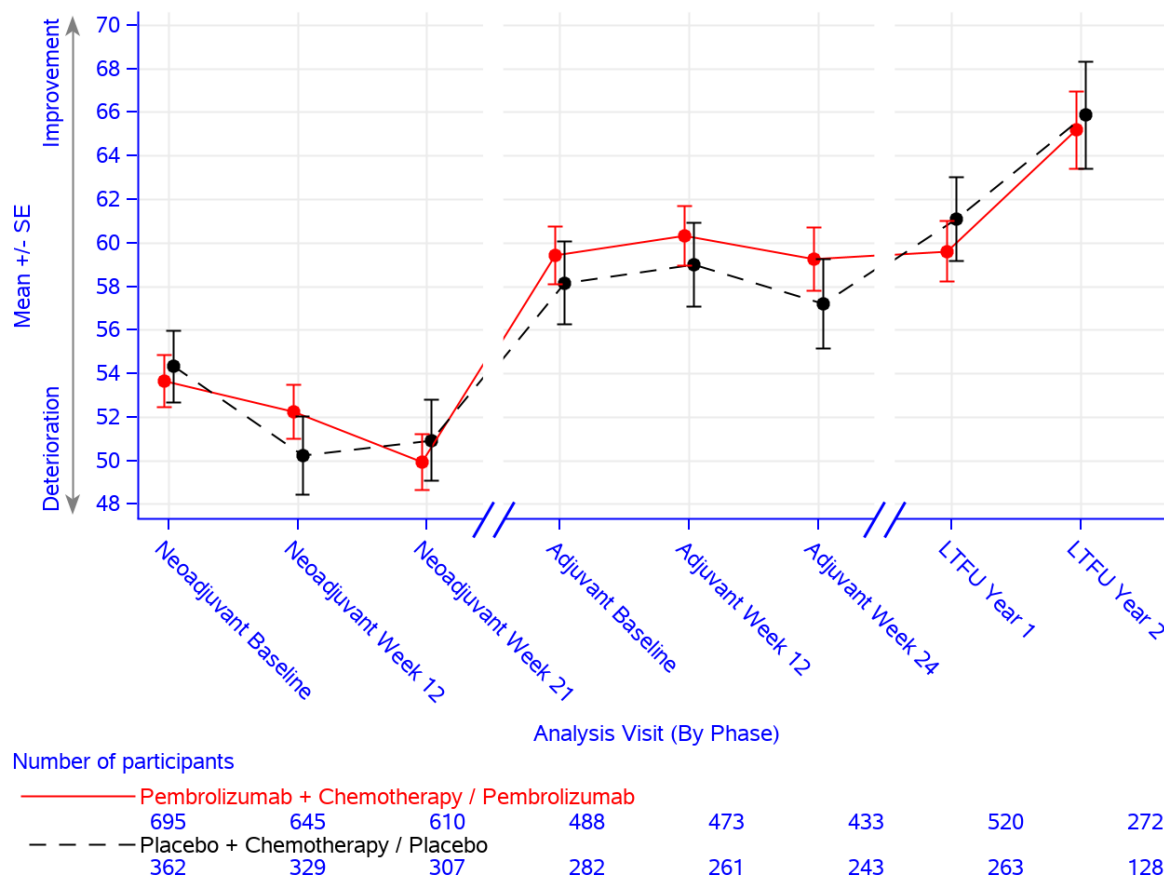
*EORTC-QLQ-BR23: Funktionsskala Zukunftsperspektive*

Abbildung 27: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Funktionsskala Zukunftsperspektive zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-BR23 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EORTC QLQ-BR23: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Breast 23; LTFU: Long-Term Follow-up; SE: Standardfehler

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

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

#### 4.3.1.3.1.4 Nebenwirkungen – RCT

##### 4.3.1.3.1.4.1 Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten – RCT

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

Tabelle 4-42: Operationalisierung des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten

Studie	Operationalisierung
KEYNOTE 522	<p>Folgende Endpunkte werden unter dem Endpunkt Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten zusammengefasst:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Unerwünschte Ereignisse gesamt</li> <li>• Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse</li> <li>• Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)</li> <li>• Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse</li> </ul> <p><u>Unerwünschte Ereignisse gesamt</u></p> <p>Die Zeit bis zum ersten Auftreten eines unerwünschten Ereignisses ist definiert als die Zeit von der ersten Dosis der Studienmedikation bis zum Auftreten des ersten unerwünschten Ereignisses.</p> <p>Ein unerwünschtes Ereignis ist definiert als jedes unvorhergesehene medizinische Ereignis bei einer/m Patient:in, der/dem ein Arzneimittel verabreicht wurde, das aber nicht notwendigerweise in kausalem Zusammenhang zur Therapie stehen muss. Ein unerwünschtes Ereignis kann daher jedes nachteilige und unbeabsichtigte Anzeichen (einschließlich z. B. abnormer Laborergebnisse), Symptom oder jede Krankheit sein, die in zeitlichem Zusammenhang mit der Verwendung des Arzneimittels steht – unabhängig von seinem Zusammenhang mit dem zu bewertenden Arzneimittel.</p> <p><u>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse</u></p> <p>Die Zeit bis zum ersten Auftreten eines schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses ist definiert, als die Zeit von der ersten Dosis der Studienmedikation, bis zum Auftreten des ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses.</p> <p>Ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis ist jegliches unerwünschte Ereignis, das mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Es ist tödlich</li> <li>• Es ist lebensbedrohlich</li> <li>• Es führt zur Hospitalisierung der/des Patient:in oder zur Verlängerung eines bereits bestehenden stationären Aufenthalts</li> <li>• Es führt zu anhaltender oder bedeutender Einschränkung oder Behinderung</li> <li>• Es zieht eine angeborene Anomalie oder einen Geburtsfehler nach sich</li> <li>• Es ist aus einem anderem Grund ein medizinisch bedeutsames Ereignis</li> </ul> <p><u>Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)</u></p> <p>Die Zeit bis zum ersten Auftreten eines schweren unerwünschten Ereignisses (CTCAE-Grad 3-5) ist definiert als die Zeit von der ersten Dosis der Studienmedikation bis zum Auftreten des ersten schweren unerwünschten Ereignisses nach CTCAE-Grad 3-5 (Version 4.0).</p>

Studie	Operationalisierung
	<p><u>Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse</u></p> <p>Die Zeit bis zum Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse ist definiert als die Zeit von der ersten Dosis der Studienmedikation bis zum Auftreten eines unerwünschten Ereignisses, welches zum Therapieabbruch führt.</p> <p>Patient:innen ohne unerwünschte Ereignisse werden 30 Tage bzw. ohne schwerwiegende unerwünschte Ereignisse 90 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation, oder dem Zeitpunkt des letzten Studienkontakts, oder dem Zeitpunkt des Datenschnitts, oder dem Todeszeitpunkt zensiert, je nachdem, was zuerst eintritt.</p> <p>Für die Auswertungen wurde der vierte Datenschnitt (23. März 2021) verwendet.</p> <p>Alle Auswertungen erfolgen auf Grundlage der APaT-Population und wurden gemäß MedDRA (Version 23.1 kodiert. Die MedDRA-Begriffe ‚Progression einer Neubildung‘, ‚Progression einer bösartigen Neubildung‘ und ‚Progression einer Erkrankung‘ wurden ausgeschlossen, wenn die/der Prüfärztin/Prüfarzt keinen Zusammenhang mit der Studienmedikation sah.</p>
<p>APaT: All-Participants-as-Treated; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities</p>	

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

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

Tabelle 4-43: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips <sup>a</sup>	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<b>KEYNOTE 522</b>						
<b>Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten</b>						
Unerwünschte Ereignisse gesamt	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
a: APaT-Population: Diese umfasst alle Patient:innen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben APaT: All-Participants-as-Treated; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ITT: Intention-To-Treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie						

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Da es sich bei der Studie KEYNOTE 522 um eine doppelblinde Studie handelt, waren sowohl die Patient:innen als auch das Prüfpersonal über den gesamten Behandlungsverlauf verblindet. Der Endpunkt Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten wurde innerhalb der APaT-Population durchgeführt. Diese umfasst alle Patient:innen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren, liegen nicht vor. Auch gibt es keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

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

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

Tabelle 4-44: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

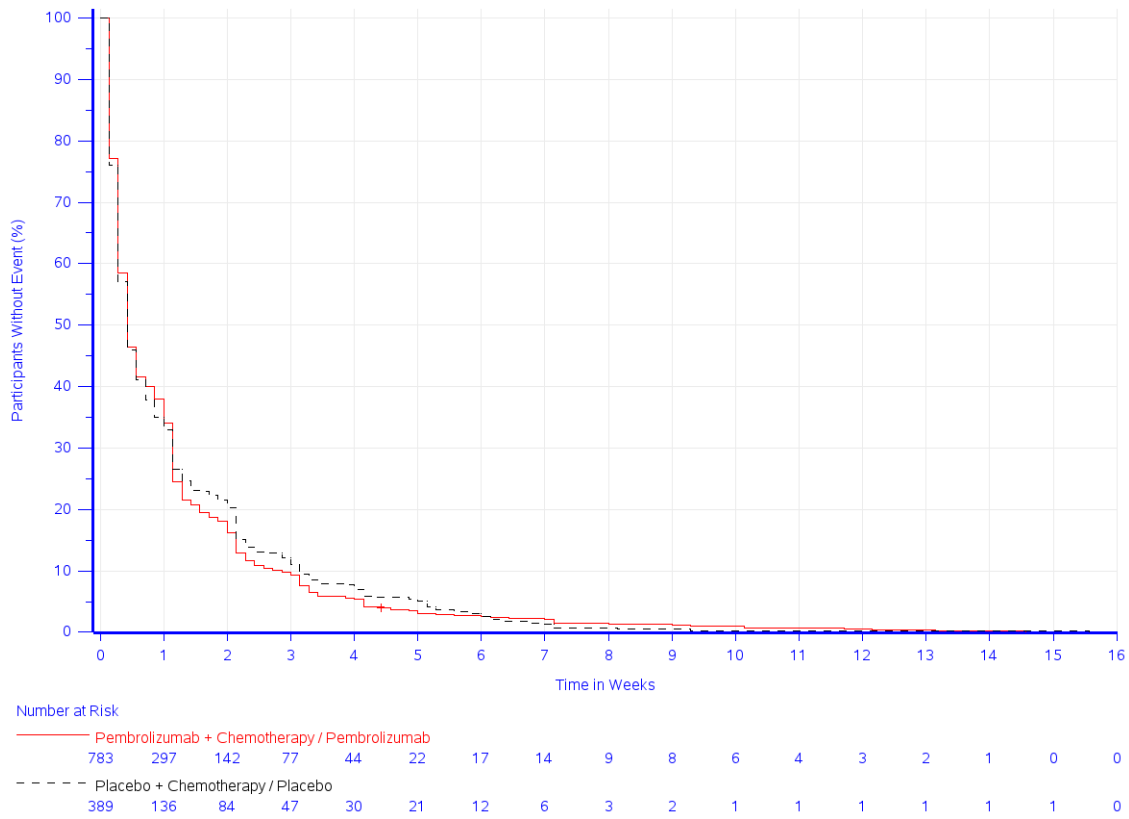
Studie: KEYNOTE 522 <sup>a</sup>	Pembrolizumab + Chemotherapie <sup>b</sup> / Pembrolizumab		Placebo + Chemotherapie <sup>c</sup> / Placebo		Pembrolizumab + Chemotherapie <sup>b</sup> / Pembrolizumab vs. Placebo + Chemotherapie <sup>c</sup> / Placebo	
	Patient:innen mit Ereignis n (%) N <sup>d</sup>	Mediane Ereigniszeit <sup>e</sup> in Wochen [95 %-KI]	Patient:innen mit Ereignis n (%) N <sup>d</sup>	Mediane Ereigniszeit <sup>e</sup> in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] <sup>f</sup>	p-Wert <sup>f,g</sup>
Unerwünschte Ereignisse	783 777 (99,2)	0,4 [-; -]	389 389 (100,0)	0,4 [0,4; 0,6]	1,03 [0,91; 1,17]	0,620
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	783 341 (43,6)	Nicht erreicht [86,4; -]	389 111(28,5)	Nicht erreicht [-; -]	1,72 [1,38; 2,13]	< 0,001
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)	783 645 (82,4)	9,1 [8,3; 10,1]	389 306 (78,7)	9,1 [8,1; 11,4]	1,10 [0,96; 1,26]	0,185
Therapieabbruch wegen Unerwünschter Ereignisse	783 234 (29,9)	Nicht erreicht [-; -]	389 60 (15,4)	Nicht erreicht [-; -]	2,11 [1,59; 2,80]	< 0,001

a: Datenschnitt: 23. März 2021  
b: Pembrolizumab + Paclitaxel + Carboplatin x 4 Zyklen, gefolgt von Pembrolizumab + [Doxorubicin oder Epirubicin] + Cyclophosphamid x 4 Zyklen  
c: Placebo + Paclitaxel + Carboplatin x 4 Zyklen, gefolgt von Placebo + [Doxorubicin oder Epirubicin] + Cyclophosphamid x 4 Zyklen  
d: Anzahl der Patienten: All-Participants-as-Treated-Population  
e: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten  
f: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate (Wald-Konfidenzintervall)  
g: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme)  
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; KI: Konfidenzintervall n: Patient:innen mit Ereignis; N: Anzahl der Patient:innen; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

***Unerwünschte Ereignisse gesamt***

In der Studie KEYNOTE 522 zeigt sich hinsichtlich der Zeit bis zum ersten Auftreten eines unerwünschten Ereignisses gesamt kein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 1,03 [0,91; 1,17]; p = 0,620) zwischen dem Interventionsarm und dem Kontrollarm. Die mediane Zeit bis zum Ereignis lag in beiden Behandlungsarmen bei 0,4 Wochen (Tabelle 4-44; Abbildung 28).

Die Darstellung der Unerwünschten Ereignisse gesamt erfolgt ergänzend und wird nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.



Database Cutoff Date: 23MAR2021  
Adverse Event

Abbildung 28: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt

**Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse**

In der Studie KEYNOTE 522 zeigt sich hinsichtlich der Zeit bis zum ersten Auftreten eines schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 1,72 [1,38; 2,13];  $p < 0,001$ ) zuungunsten des Interventionsarms gegenüber dem Kontrollarm. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wurde in beiden Behandlungsarmen nicht erreicht (Tabelle 4-44; Abbildung 29).

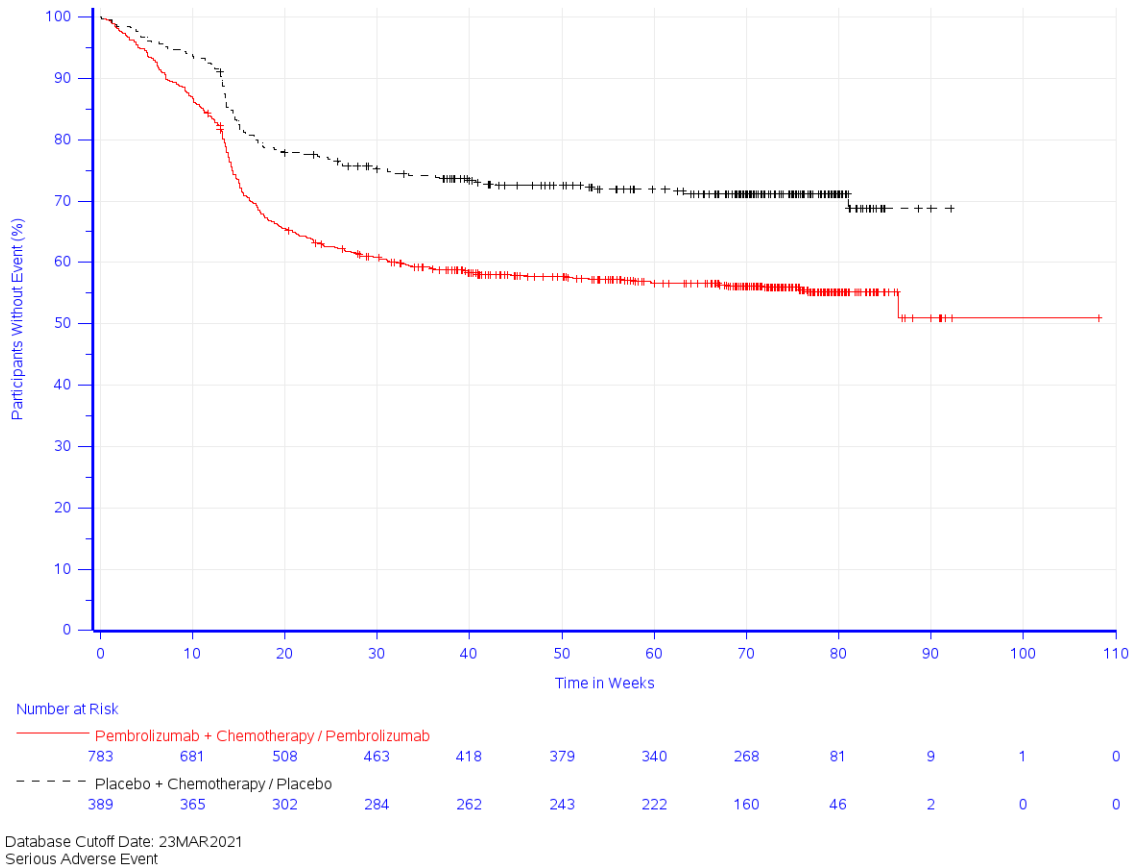


Abbildung 29: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

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

In der Studie KEYNOTE 522 zeigt sich hinsichtlich der Zeit bis zum ersten Auftreten eines schweren unerwünschten Ereignisses (CTCAE-Grad 3-5) kein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 1,10 [0,96; 1,26];  $p = 0,185$ ) zwischen dem Interventionsarm und dem Kontrollarm. Die mediane Zeit bis zum Ereignis lag in beiden Behandlungsarmen bei 9,1 Wochen (Tabelle 4-44; Abbildung 30)

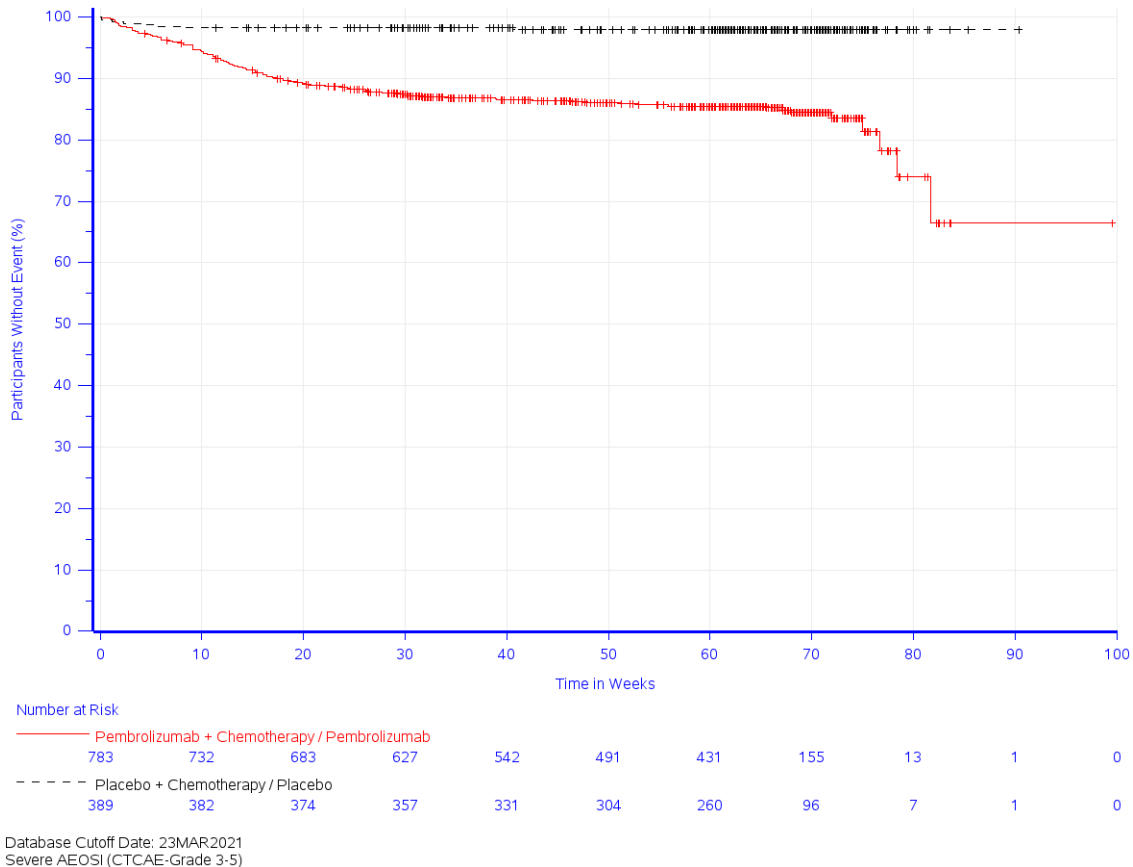


Abbildung 30: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events

### **Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse**

In der Studie KEYNOTE 522 zeigt sich hinsichtlich der Zeit bis zum ersten Auftreten eines Therapieabbruchs wegen unerwünschter Ereignisse ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 2,11 [1,59; 2,80];  $p < 0,001$ ) zuungunsten des Interventionsarms gegenüber dem Kontrollarm. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wurde in beiden Behandlungsarmen nicht erreicht (Tabelle 4-44; Abbildung 31).



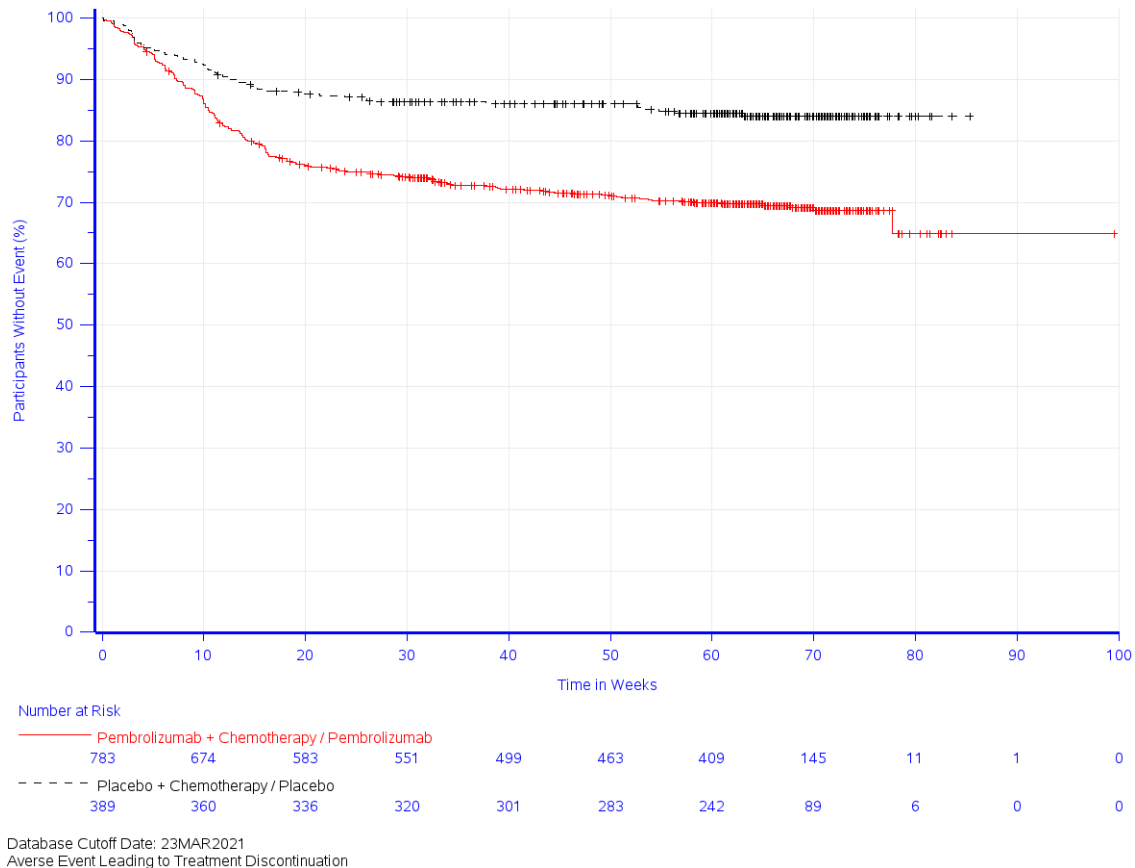


Abbildung 31: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse

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

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

**4.3.1.3.1.4.2 Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI) – RCT**

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

Tabelle 4-45: Operationalisierung des Endpunkts Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI)

Studie	Operationalisierung
KEYNOTE 522	<p>Folgende Endpunkte werden unter dem Endpunkt Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI) zusammengefasst:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Schwerwiegende AEOSI</li> <li>• Schwere AEOSI (CTCAE-Grad 3-5)</li> </ul> <p><u>Schwerwiegende AEOSI</u> Die Zeit bis zum Auftreten eines schwerwiegenden AEOSI ist definiert als die Zeit von der ersten Dosis der Studienmedikation bis zum Auftreten des ersten schwerwiegenden AEOSI.</p> <p><u>Schwere AEOSI (CTCAE-Grad 3-5)</u> Die Zeit bis zum Auftreten eines schweren AEOSI (CTCAE-Grad 3-5) ist definiert als die Zeit von der ersten Dosis der Studienmedikation bis zum Auftreten des ersten schweren AEOSI nach CTCAE-Grad 3-5 (Version 4.0).</p> <p>Patient:innen ohne unerwünschte Ereignisse werden 30 Tage bzw. ohne schwerwiegende unerwünschte Ereignisse 90 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation, oder dem Zeitpunkt des letzten Studienkontakts oder dem Zeitpunkt des Datenschnitts oder dem Todeszeitpunkt zensiert, je nachdem, was zuerst eintritt.</p> <p>Die AEOSI wurden anhand einer prädefinierten Liste von PT ermittelt. Diese Liste wird kontinuierlich anhand wachsender Sicherheitsdaten zu Pembrolizumab aktualisiert. Eine Auflistung dieser PT liegt dem Anhang 4-G bei. In der Studie wurde für die Auswertung der AEOSI die Version 19.0 der Liste verwendet.</p> <p>Für die Auswertungen wurde der vierte Datenschnitt (23. März 2021) verwendet.</p> <p>Alle Auswertungen erfolgen auf Grundlage der APaT-Population und wurden gemäß MedDRA (Version 23.1) kodiert. Die MedDRA-Begriffe ‚Progression einer Neubildung‘, ‚Progression einer bösartigen Neubildung‘ und ‚Progression einer Erkrankung‘ wurden ausgeschlossen.</p>
<p>AEOSI: Adverse Events of Special Interest; APaT: All-Participants-as-Treated; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT: Preferred Terms</p>	

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

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

Tabelle 4-46: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips <sup>a</sup>	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<b>KEYNOTE 522</b>						
<b>Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI)</b>						
Schwerwiegende AEOSI	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Schwere AEOSI (CTCAE-Grad 3-5)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
a: APaT-Population: Diese umfasst alle Patient:innen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben AEOSI: Adverse Events of Special Interest; APaT: All-Participants-as-Treated; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ITT: Intention-To-Treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie						

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Da es sich bei der Studie KEYNOTE 522 um eine doppelblinde Studie handelt, waren sowohl die Patient:innen als auch das Prüfpersonal über den gesamten Behandlungsverlauf verblindet. Der Endpunkt Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI) wurde innerhalb der APaT-Population ausgewertet. Diese umfasst alle Patient:innen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren, liegen nicht vor. Auch gibt es keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

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

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

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

Tabelle 4-47: Ergebnisse für den Endpunkt Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 522 <sup>a</sup>	Pembrolizumab + Chemotherapie <sup>b</sup> / Pembrolizumab		Placebo + Chemotherapie <sup>c</sup> / Placebo		Pembrolizumab + Chemotherapie <sup>b</sup> / Pembrolizumab vs. Placebo + Chemotherapie <sup>c</sup> / Placebo			
	N <sup>d</sup>	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>e</sup> in Wochen [95 %-KI]	N <sup>d</sup>	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>e</sup> in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] <sup>f</sup>	p-Wert <sup>f,g</sup>
Schwerwiegende AEOSI	783	83 (10,6)	Nicht erreicht [-; -]	389	5 (1,3)	Nicht erreicht [-; -]	8,76 [3,55; 21,60]	< 0,001
Schwere AEOSI (CTCAE- Grad 3-5)	783	117 (14,9)	Nicht erreicht [81,7; -]	389	8 (2,1)	Nicht erreicht [-; -]	7,82 [3,82; 16,01]	< 0,001

a: Datenschnitt: 23. März 2021  
b: Pembrolizumab + Paclitaxel + Carboplatin x 4 Zyklen, gefolgt von Pembrolizumab + [Doxorubicin oder Epirubicin] + Cyclophosphamid x 4 Zyklen  
c: Placebo + Paclitaxel + Carboplatin x 4 Zyklen, gefolgt von Placebo + [Doxorubicin oder Epirubicin] + Cyclophosphamid x 4 Zyklen  
d: Anzahl der Patienten: All-Participants-as-Treated Population  
e: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten  
f: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate (Wald-Konfidenzintervall)  
g: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme)  
AEOSI: Adverse Events of Special Interest; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; KI: Konfidenzintervall;  
n: Patient:innen mit Ereignis; N: Anzahl der Patient:innen; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

**Schwerwiegende immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI)**

In der Studie KEYNOTE 522 zeigt sich hinsichtlich der Zeit bis zum ersten Auftreten eines schwerwiegenden AEOSI ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 8,76 [3,55; 21,60];  $p < 0,001$ ) zuungunsten des Interventionsarms gegenüber dem Kontrollarm. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wurde sowohl bei Patient:innen im Interventionsarm als auch bei Patient:innen im Kontrollarm nicht erreicht (Tabelle 4-47; Abbildung 32).

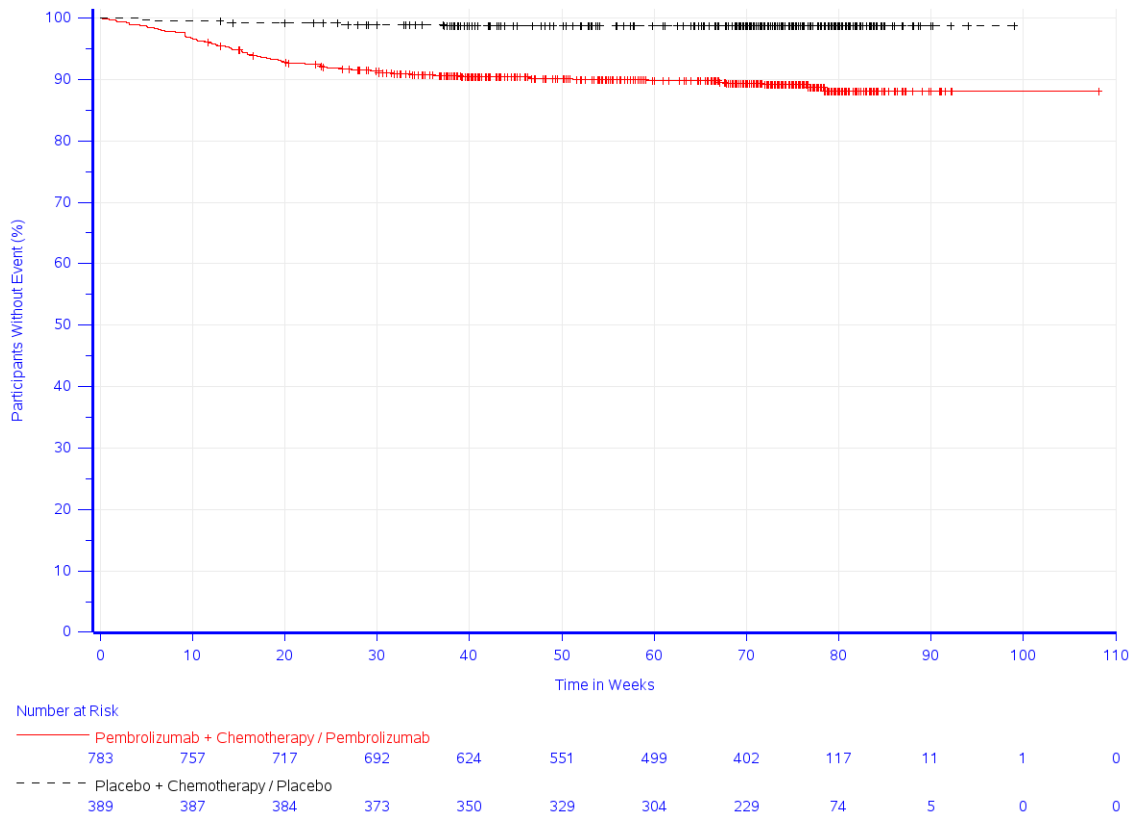


Abbildung 32: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schwerwiegende immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI)  
AEOSI: Adverse Events of Special Interest

**Schwere AEOSI (CTCAE-Grad 3-5)**

In der Studie KEYNOTE 522 zeigt sich hinsichtlich der Zeit bis zum ersten Auftreten eines schweren AEOSI (CTCAE-Grad 3-5) ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 7,82 [3,82; 16,01];  $p < 0,001$ ) zuungunsten des Interventionsarms gegenüber dem Kontrollarm. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wurde sowohl bei Patient:innen im Interventionsarm, als auch bei Patient:innen im Kontrollarm nicht erreicht (Tabelle 4-44; Abbildung 33).

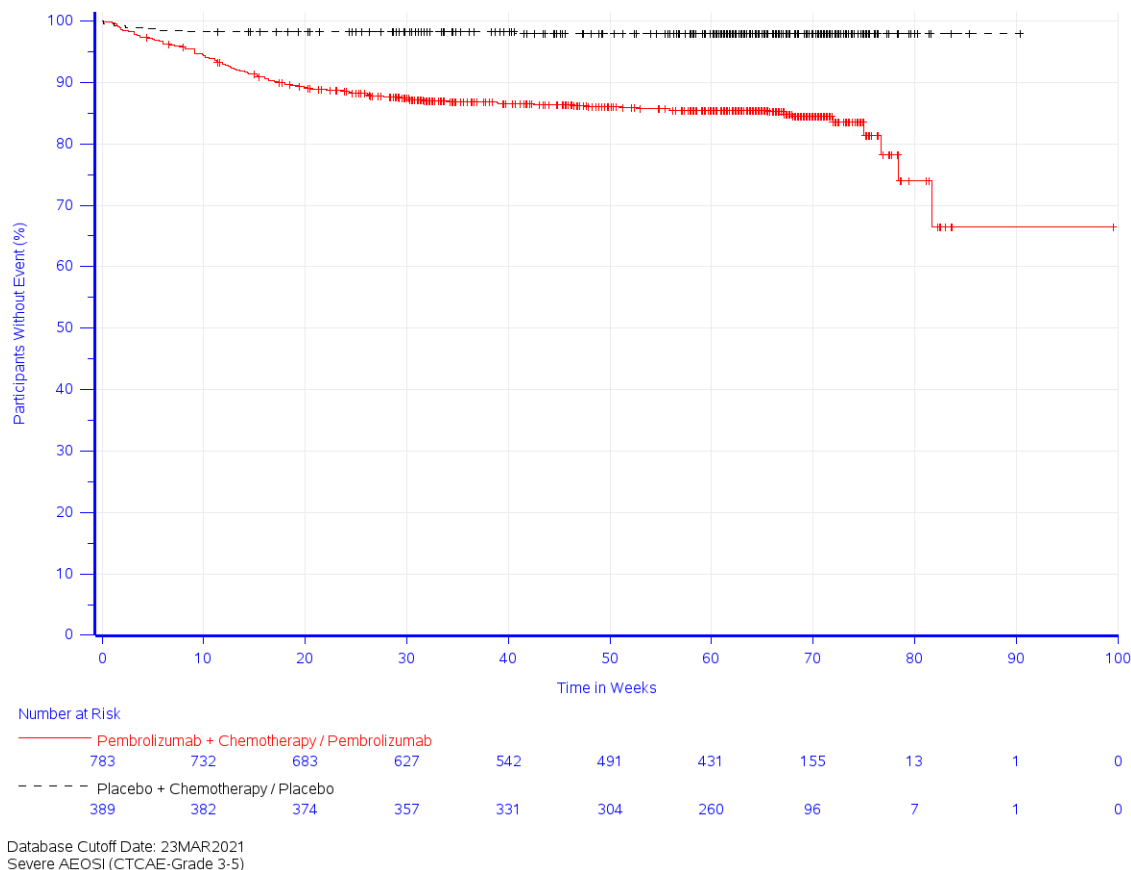


Abbildung 33: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schwere immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI) (CTCAE-Grad 3-5)  
AEOSI: Adverse Events of Special Interest; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events

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

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

**4.3.1.3.1.4.3 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 4-48: Operationalisierung des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT)

Studie	Operationalisierung
KEYNOTE 522	<p>Folgende Endpunkte werden unter dem Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT) zusammengefasst:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT)</li> <li>• Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT)</li> <li>• Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT)</li> <li>• Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (SOC und PT)</li> </ul> <p>Die Operationalisierung der einzelnen Endpunkte der Endpunktkategorie Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT) entspricht der in Tabelle 4-42 beschriebenen Vorgehensweise. Die endpunktspezifische Darstellungssystematik der SOC und PT ist in Tabelle 4-5 aufgeschlüsselt.</p> <p>Für die Auswertungen wurde der vierte Datenschnitt (23. März 2021) verwendet.</p> <p>Alle Auswertungen erfolgen auf Grundlage der APaT-Population und wurden gemäß MedDRA (Version 23.1) kodiert.</p>
<p>APaT: All-Participants-as-Treated; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT: Preferred Terms; SOC: Systemorganklasse</p>	

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

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



Tabelle 4-49: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips <sup>a</sup>	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<b>KEYNOTE 522</b>						
<b>Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT)</b>						
Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (SOC und PT)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
a: APaT-Population: Diese umfasst alle Patient:innen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben APaT: All-Participants-as-Treated; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ITT: Intention-To-Treat; PT: Preferred Terms; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse						

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Da es sich bei der Studie KEYNOTE 522 um eine doppelblinde Studie handelt, waren sowohl die Patient:innen als auch das Prüfpersonal über den gesamten Behandlungsverlauf 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. 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 Abschnitt 4.2.5.2 beschriebenen Vorgehen.

### ***Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT)***

Tabelle 4-50: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 522 <sup>a</sup>	Pembrolizumab + Chemotherapie <sup>b</sup> / Pembrolizumab (N <sup>d</sup> =783)		Placebo + Chemotherapie <sup>c</sup> / Placebo (N <sup>d</sup> =389)		Pembrolizumab + Chemotherapie <sup>b</sup> / Pembrolizumab vs. Placebo + Chemotherapie <sup>c</sup> / Placebo		
Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) <sup>e</sup>	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>f</sup> in Wochen [95 %-KI]	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>f</sup> in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio <sup>g</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>g,h</sup>	Adjustierter p-Wert <sup>i</sup>
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	608 (77,7)	8,0 [7,1; 8,7]	314 (80,7)	7,1 [6,3; 8,0]	0,93 [0,81; 1,07]	0,293	0,586
Anaemie	463 (59,1)	14,1 [13,0; 15,3]	229 (58,9)	12,1 [10,9; 15,1]	0,98 [0,83; 1,15]	0,779	n.s.
Febrile Neutropenie	151 (19,3)	Nicht erreicht [-; -]	66 (17,0)	Nicht erreicht [-; -]	1,14 [0,86; 1,53]	0,363	n.s.
Leukozytose	16 (2,0)	Nicht erreicht [-; -]	3 (0,8)	Nicht erreicht [-; -]	2,74 [0,80; 9,40]	0,110	n.s.
Leukopenie	98 (12,5)	Nicht erreicht [-; -]	51 (13,1)	Nicht erreicht [-; -]	0,97 [0,69; 1,36]	0,844	n.s.
Lymphopenie	32 (4,1)	Nicht erreicht [-; -]	18 (4,6)	Nicht erreicht [-; -]	0,93 [0,52; 1,67]	0,818	n.s.
Neutropenie	376 (48,0)	Nicht erreicht [19,9; -]	190 (48,8)	Nicht erreicht [16,0; -]	1,00 [0,84; 1,20]	0,959	n.s.
Panzytopenie	14 (1,8)	Nicht erreicht [-; -]	5 (1,3)	Nicht erreicht [-; -]	1,42 [0,51; 3,94]	0,502	n.s.
Thrombozytopenie	110 (14,0)	Nicht erreicht [-; -]	68 (17,5)	Nicht erreicht [-; -]	0,80 [0,59; 1,08]	0,146	n.s.
Herzerkrankungen	114 (14,6)	Nicht erreicht [-; -]	48 (12,3)	90,3 [-; -]	1,24 [0,88; 1,74]	0,211	0,525
Palpitationen	32 (4,1)	Nicht erreicht [-; -]	21 (5,4)	Nicht erreicht [-; -]	0,77 [0,45; 1,34]	0,362	n.s.
Sinustachykardie	24 (3,1)	Nicht erreicht [-; -]	8 (2,1)	Nicht erreicht [-; -]	1,53 [0,69; 3,40]	0,300	n.s.
Tachykardie	27 (3,4)	Nicht erreicht [-; -]	8 (2,1)	Nicht erreicht [-; -]	1,72 [0,78; 3,78]	0,180	n.s.
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	74 (9,5)	Nicht erreicht [-; -]	32 (8,2)	Nicht erreicht [-; -]	1,21 [0,80; 1,83]	0,374	0,657
Ohrschmerzen	18 (2,3)	Nicht erreicht [-; -]	5 (1,3)	Nicht erreicht [-; -]	1,91 [0,71; 5,15]	0,200	n.s.
Tinnitus	18 (2,3)	Nicht erreicht [-; -]	8 (2,1)	Nicht erreicht [-; -]	1,16 [0,50; 2,67]	0,729	n.s.
Vertigo	24 (3,1)	Nicht erreicht [-; -]	14 (3,6)	Nicht erreicht [-; -]	0,88 [0,46; 1,71]	0,713	n.s.

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

Studie: KEYNOTE 522 <sup>a</sup>	Pembrolizumab + Chemotherapie <sup>b</sup> / Pembrolizumab (N <sup>d</sup> =783)		Placebo + Chemotherapie <sup>c</sup> / Placebo (N <sup>d</sup> =389)		Pembrolizumab + Chemotherapie <sup>b</sup> / Pembrolizumab vs. Placebo + Chemotherapie <sup>c</sup> / Placebo		
Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) <sup>e</sup>	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>f</sup> in Wochen [95 %-KI]	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>f</sup> in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio <sup>g</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>g,h</sup>	Adjustierter p-Wert <sup>i</sup>
Endokrine Erkrankungen	184 (23,5)	Nicht erreicht [-; -]	33 (8,5)	Nicht erreicht [-; -]	3,23 [2,23; 4,68]	< 0,001	< 0,001
Nebenniereninsuffizienz	20 (2,6)	Nicht erreicht [-; -]	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0,001	0,008
Hyperthyreose	41 (5,2)	Nicht erreicht [-; -]	7 (1,8)	Nicht erreicht [-; -]	3,08 [1,38; 6,86]	0,006	0,030
Hypophysitis	10 (1,3)	Nicht erreicht [-; -]	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0,025	0,082
Hypothyreose	118 (15,1)	Nicht erreicht [-; -]	22 (5,7)	Nicht erreicht [-; -]	3,03 [1,92; 4,78]	< 0,001	< 0,001
Augenerkrankungen	157 (20,1)	Nicht erreicht [-; -]	64 (16,5)	Nicht erreicht [-; -]	1,29 [0,97; 1,73]	0,084	0,370
Trockenes Auge	52 (6,6)	Nicht erreicht [-; -]	20 (5,1)	Nicht erreicht [-; -]	1,33 [0,79; 2,22]	0,281	n.s.
Traenensekretion verstaerkt	17 (2,2)	Nicht erreicht [-; -]	5 (1,3)	Nicht erreicht [-; -]	1,74 [0,64; 4,73]	0,275	n.s.
Sehen verschwommen	35 (4,5)	Nicht erreicht [-; -]	15 (3,9)	Nicht erreicht [-; -]	1,22 [0,66; 2,23]	0,526	n.s.
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	680 (86,8)	1,1 [1,1; 1,4]	351 (90,2)	1,4 [1,1; 2,1]	1,00 [0,88; 1,14]	0,998	0,998
Abdominale Beschwerden	10 (1,3)	Nicht erreicht [-; -]	10 (2,6)	Nicht erreicht [-; -]	0,51 [0,21; 1,24]	0,137	n.s.
Bauch aufgetrieben	17 (2,2)	Nicht erreicht [-; -]	9 (2,3)	Nicht erreicht [-; -]	0,97 [0,43; 2,17]	0,936	n.s.
Abdominalschmerz	112 (14,3)	Nicht erreicht [-; -]	49 (12,6)	Nicht erreicht [-; -]	1,17 [0,84; 1,63]	0,363	n.s.
Schmerzen Oberbauch	80 (10,2)	Nicht erreicht [-; -]	34 (8,7)	Nicht erreicht [-; -]	1,20 [0,81; 1,80]	0,363	n.s.
Verstopfung	328 (41,9)	Nicht erreicht [-; -]	150 (38,6)	Nicht erreicht [76,3; -]	1,12 [0,93; 1,36]	0,238	n.s.
Diarrhoe	318 (40,6)	Nicht erreicht [-; -]	133 (34,2)	Nicht erreicht [-; -]	1,25 [1,02; 1,53]	0,031	n.s.
Mundtrockenheit	66 (8,4)	Nicht erreicht [-; -]	30 (7,7)	Nicht erreicht [-; -]	1,14 [0,74; 1,76]	0,547	n.s.
Dyspepsie	111 (14,2)	Nicht erreicht [-; -]	56 (14,4)	Nicht erreicht [-; -]	1,00 [0,73; 1,38]	0,986	n.s.
Dysphagie	15 (1,9)	Nicht erreicht [-; -]	9 (2,3)	Nicht erreicht [-; -]	0,89 [0,39; 2,04]	0,787	n.s.
Gastritis	27 (3,4)	Nicht erreicht [-; -]	8 (2,1)	Nicht erreicht [-; -]	1,74 [0,79; 3,84]	0,168	n.s.
Gastroesophageale Refluxerkrankung	57 (7,3)	Nicht erreicht [-; -]	43 (11,1)	Nicht erreicht [-; -]	0,66 [0,45; 0,98]	0,041	n.s.
Haemorrhoiden	52 (6,6)	Nicht erreicht [-; -]	17 (4,4)	Nicht erreicht [-; -]	1,57 [0,91; 2,71]	0,109	n.s.
Mundulzeration	14 (1,8)	Nicht erreicht [-; -]	11 (2,8)	Nicht erreicht [-; -]	0,64 [0,29; 1,40]	0,264	n.s.
Uebelkeit	522 (66,7)	10,1 [7,1; 12,1]	257 (66,1)	12,0 [7,4; 13,3]	1,06 [0,91; 1,23]	0,442	n.s.

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

Studie: KEYNOTE 522 <sup>a</sup>	Pembrolizumab + Chemotherapie <sup>b</sup> / Pembrolizumab (N <sup>d</sup> =783)		Placebo + Chemotherapie <sup>c</sup> / Placebo (N <sup>d</sup> =389)		Pembrolizumab + Chemotherapie <sup>b</sup> / Pembrolizumab vs. Placebo + Chemotherapie <sup>c</sup> / Placebo		
Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) <sup>e</sup>	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>f</sup> in Wochen [95 %-KI]	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>f</sup> in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio <sup>g</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>g,h</sup>	Adjustierter p-Wert <sup>i</sup>
Schmerzhaftes Schlucken	16 (2,0)	Nicht erreicht [-; -]	8 (2,1)	Nicht erreicht [-; -]	1,02 [0,44; 2,39]	0,961	n.s.
Oesophagitis	10 (1,3)	Nicht erreicht [-; -]	1 (0,3)	Nicht erreicht [-; -]	5,48 [0,70; 42,80]	0,105	n.s.
Mundschmerzen	15 (1,9)	Nicht erreicht [-; -]	5 (1,3)	Nicht erreicht [-; -]	1,54 [0,56; 4,23]	0,406	n.s.
Rektalblutung	10 (1,3)	Nicht erreicht [-; -]	4 (1,0)	Nicht erreicht [-; -]	1,27 [0,40; 4,04]	0,689	n.s.
Stomatitis	141 (18,0)	Nicht erreicht [-; -]	58 (14,9)	Nicht erreicht [-; -]	1,25 [0,92; 1,70]	0,150	n.s.
Zahnschmerzen	19 (2,4)	Nicht erreicht [-; -]	11 (2,8)	Nicht erreicht [-; -]	0,89 [0,42; 1,86]	0,747	n.s.
Erbrechen	244 (31,2)	Nicht erreicht [-; -]	108 (27,8)	Nicht erreicht [-; -]	1,17 [0,93; 1,46]	0,184	n.s.
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	668 (85,3)	5,0 [4,1; 5,4]	325 (83,5)	5,1 [4,1; 6,3]	1,06 [0,93; 1,21]	0,403	0,657
Asthenie	219 (28,0)	Nicht erreicht [-; -]	111 (28,5)	Nicht erreicht [-; -]	0,98 [0,78; 1,23]	0,855	0,855
Schmerzen in der Achselgegend	17 (2,2)	Nicht erreicht [-; -]	10 (2,6)	Nicht erreicht [-; -]	0,91 [0,42; 1,99]	0,811	0,855
Schmerzen an der Katheterstelle	13 (1,7)	Nicht erreicht [-; -]	2 (0,5)	Nicht erreicht [-; -]	3,31 [0,75; 14,66]	0,115	0,288
Brustkorbeschwerden	9 (1,1)	Nicht erreicht [-; -]	10 (2,6)	Nicht erreicht [-; -]	0,45 [0,18; 1,11]	0,084	0,240
Brustkorbschmerz	34 (4,3)	Nicht erreicht [-; -]	15 (3,9)	Nicht erreicht [-; -]	1,17 [0,64; 2,15]	0,616	0,792
Schüttelfrost	42 (5,4)	Nicht erreicht [-; -]	8 (2,1)	Nicht erreicht [-; -]	2,70 [1,27; 5,76]	0,010	0,040
Gesichtsoedem	12 (1,5)	Nicht erreicht [-; -]	4 (1,0)	Nicht erreicht [-; -]	1,53 [0,49; 4,73]	0,464	0,663
Erschöpfung	365 (46,6)	Nicht erreicht [43,7; -]	168 (43,2)	Nicht erreicht [-; -]	1,13 [0,94; 1,35]	0,204	0,409
Grippeähnliche Erkrankung	54 (6,9)	Nicht erreicht [-; -]	26 (6,7)	Nicht erreicht [-; -]	1,08 [0,68; 1,73]	0,742	0,855
Unwohlsein	30 (3,8)	Nicht erreicht [-; -]	13 (3,3)	Nicht erreicht [-; -]	1,17 [0,61; 2,25]	0,633	0,792
Schleimhautentzündung	112 (14,3)	Nicht erreicht [-; -]	49 (12,6)	Nicht erreicht [-; -]	1,17 [0,83; 1,63]	0,371	0,618
Oedem	15 (1,9)	Nicht erreicht [-; -]	13 (3,3)	Nicht erreicht [-; -]	0,58 [0,28; 1,23]	0,157	0,348
Oedem peripher	70 (8,9)	Nicht erreicht [-; -]	30 (7,7)	Nicht erreicht [-; -]	1,19 [0,77; 1,82]	0,432	0,663
Schmerzen	31 (4,0)	Nicht erreicht [-; -]	11 (2,8)	Nicht erreicht [-; -]	1,45 [0,73; 2,89]	0,290	0,527
Periphere Schwellung	15 (1,9)	Nicht erreicht [-; -]	7 (1,8)	Nicht erreicht [-; -]	1,11 [0,45; 2,73]	0,815	0,855

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

Studie: KEYNOTE 522 <sup>a</sup>	Pembrolizumab + Chemotherapie <sup>b</sup> / Pembrolizumab (N <sup>d</sup> =783)		Placebo + Chemotherapie <sup>c</sup> / Placebo (N <sup>d</sup> =389)		Pembrolizumab + Chemotherapie <sup>b</sup> / Pembrolizumab vs. Placebo + Chemotherapie <sup>c</sup> / Placebo		
Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) <sup>e</sup>	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>f</sup> in Wochen [95 %-KI]	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>f</sup> in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio <sup>g</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>g,h</sup>	Adjustierter p-Wert <sup>i</sup>
Fieber	221 (28,2)	Nicht erreicht [-; -]	72 (18,5)	Nicht erreicht [-; -]	1,68 [1,29; 2,20]	< 0,001	0,001
Leber- und Gallenerkrankungen	43 (5,5)	Nicht erreicht [-; -]	23 (5,9)	Nicht erreicht [-; -]	0,97 [0,58; 1,61]	0,902	0,983
Erkrankungen des Immunsystems	78 (10,0)	Nicht erreicht [-; -]	30 (7,7)	Nicht erreicht [-; -]	1,35 [0,88; 2,05]	0,166	0,520
Arzneimittel- ueberempfindlichkeit	20 (2,6)	Nicht erreicht [-; -]	8 (2,1)	Nicht erreicht [-; -]	1,27 [0,56; 2,89]	0,565	n.s.
Ueberempfindlichkeit	40 (5,1)	Nicht erreicht [-; -]	10 (2,6)	Nicht erreicht [-; -]	2,06 [1,03; 4,12]	0,041	n.s.
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	525 (67,0)	16,7 [14,7; 19,0]	265 (68,1)	20,7 [16,7; 24,1]	1,06 [0,92; 1,23]	0,418	0,657
Bronchitis	26 (3,3)	Nicht erreicht [-; -]	9 (2,3)	Nicht erreicht [-; -]	1,53 [0,72; 3,27]	0,271	n.s.
Candida-Infektion	13 (1,7)	Nicht erreicht [-; -]	5 (1,3)	Nicht erreicht [-; -]	1,35 [0,48; 3,79]	0,569	n.s.
Konjunktivitis	38 (4,9)	Nicht erreicht [-; -]	13 (3,3)	Nicht erreicht [-; -]	1,51 [0,81; 2,84]	0,198	n.s.
Zystitis	27 (3,4)	Nicht erreicht [-; -]	11 (2,8)	Nicht erreicht [-; -]	1,26 [0,63; 2,54]	0,517	n.s.
Folikulitis	29 (3,7)	Nicht erreicht [-; -]	15 (3,9)	Nicht erreicht [-; -]	0,98 [0,52; 1,83]	0,946	n.s.
Pilzinfektion	10 (1,3)	Nicht erreicht [-; -]	2 (0,5)	Nicht erreicht [-; -]	2,59 [0,57; 11,82]	0,220	n.s.
Gingivitis	15 (1,9)	Nicht erreicht [-; -]	6 (1,5)	Nicht erreicht [-; -]	1,29 [0,50; 3,34]	0,594	n.s.
Herpes zoster	20 (2,6)	Nicht erreicht [82,7; -]	12 (3,1)	Nicht erreicht [-; -]	0,90 [0,44; 1,85]	0,778	n.s.
Grippe	18 (2,3)	Nicht erreicht [-; -]	17 (4,4)	Nicht erreicht [-; -]	0,54 [0,28; 1,05]	0,071	n.s.
Nasopharyngitis	65 (8,3)	Nicht erreicht [-; -]	52 (13,4)	Nicht erreicht [-; -]	0,63 [0,44; 0,91]	0,014	n.s.
Orale Candidose	24 (3,1)	Nicht erreicht [-; -]	6 (1,5)	Nicht erreicht [-; -]	2,04 [0,84; 5,00]	0,117	n.s.
Oraler Herpes	21 (2,7)	Nicht erreicht [-; -]	9 (2,3)	Nicht erreicht [-; -]	1,21 [0,56; 2,65]	0,628	n.s.
Paronychie	16 (2,0)	Nicht erreicht [-; -]	7 (1,8)	Nicht erreicht [-; -]	1,16 [0,48; 2,83]	0,739	n.s.
Pharyngitis	21 (2,7)	Nicht erreicht [-; -]	11 (2,8)	Nicht erreicht [-; -]	0,99 [0,48; 2,06]	0,983	n.s.
Pneumonie	16 (2,0)	Nicht erreicht [-; -]	10 (2,6)	Nicht erreicht [81,0; -]	0,83 [0,38; 1,82]	0,638	n.s.
Atemwegsinfektion	10 (1,3)	Nicht erreicht [-; -]	4 (1,0)	Nicht erreicht [-; -]	1,28 [0,40; 4,07]	0,681	n.s.
Rhinitis	33 (4,2)	Nicht erreicht [-; -]	8 (2,1)	Nicht erreicht [-; -]	2,18 [1,00; 4,71]	0,049	n.s.
Sinusitis	30 (3,8)	Nicht erreicht [-; -]	12 (3,1)	Nicht erreicht [-; -]	1,31 [0,67; 2,55]	0,436	n.s.

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

Studie: KEYNOTE 522 <sup>a</sup>	Pembrolizumab + Chemotherapie <sup>b</sup> / Pembrolizumab (N <sup>d</sup> =783)		Placebo + Chemotherapie <sup>c</sup> / Placebo (N <sup>d</sup> =389)		Pembrolizumab + Chemotherapie <sup>b</sup> / Pembrolizumab vs. Placebo + Chemotherapie <sup>c</sup> / Placebo		
Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) <sup>e</sup>	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>f</sup> in Wochen [95 %-KI]	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>f</sup> in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio <sup>g</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>g,h</sup>	Adjustierter p-Wert <sup>i</sup>
Zahnabszess	11 (1,4)	Nicht erreicht [-; -]	2 (0,5)	Nicht erreicht [-; -]	2,82 [0,63; 12,75]	0,177	n.s.
Zahninfektion	12 (1,5)	Nicht erreicht [-; -]	7 (1,8)	Nicht erreicht [-; -]	0,89 [0,35; 2,26]	0,803	n.s.
Infektion der oberen Atemwege	106 (13,5)	Nicht erreicht [-; -]	47 (12,1)	Nicht erreicht [-; -]	1,19 [0,85; 1,68]	0,311	n.s.
Harnwegsinfektion	123 (15,7)	Nicht erreicht [-; -]	62 (15,9)	Nicht erreicht [-; -]	1,01 [0,74; 1,37]	0,955	n.s.
Vaginalinfektion	10 (1,3)	Nicht erreicht [-; -]	3 (0,8)	Nicht erreicht [-; -]	1,78 [0,49; 6,48]	0,381	n.s.
Infektion eines Gefaess-Medizinprodukts	12 (1,5)	Nicht erreicht [-; -]	1 (0,3)	Nicht erreicht [-; -]	6,08 [0,79; 46,73]	0,083	n.s.
Vulvovaginale Pilzinfektion	10 (1,3)	Nicht erreicht [-; -]	3 (0,8)	Nicht erreicht [-; -]	1,72 [0,47; 6,25]	0,411	n.s.
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	297 (37,9)	Nicht erreicht [-; -]	169 (43,4)	Nicht erreicht [49,4; -]	0,94 [0,78; 1,14]	0,552	0,715
Kontusion	14 (1,8)	Nicht erreicht [-; -]	6 (1,5)	Nicht erreicht [-; -]	1,21 [0,47; 3,16]	0,693	n.s.
Schmerzen an der Inzisionsstelle	18 (2,3)	Nicht erreicht [-; -]	10 (2,6)	Nicht erreicht [-; -]	0,95 [0,44; 2,06]	0,898	n.s.
Infusionsbedingte Reaktion	79 (10,1)	Nicht erreicht [-; -]	27 (6,9)	Nicht erreicht [-; -]	1,49 [0,96; 2,30]	0,074	n.s.
Schmerzen waehrend eines Eingriffes	58 (7,4)	Nicht erreicht [-; -]	26 (6,7)	Nicht erreicht [-; -]	1,18 [0,75; 1,88]	0,473	n.s.
Hautschaedigung durch Strahlen	114 (14,6)	Nicht erreicht [-; -]	73 (18,8)	Nicht erreicht [-; -]	0,88 [0,66; 1,18]	0,391	n.s.
Serom	16 (2,0)	Nicht erreicht [-; -]	11 (2,8)	Nicht erreicht [-; -]	0,76 [0,35; 1,63]	0,480	n.s.
Wundkomplikation	10 (1,3)	Nicht erreicht [-; -]	7 (1,8)	Nicht erreicht [-; -]	0,75 [0,29; 1,97]	0,558	n.s.
Untersuchungen	515 (65,8)	12,1 [9,9; 14,0]	271 (69,7)	9,3 [7,3; 11,6]	0,92 [0,79; 1,06]	0,244	0,538
Alaninaminotransferase erhoecht	238 (30,4)	Nicht erreicht [-; -]	108 (27,8)	Nicht erreicht [-; -]	1,13 [0,90; 1,42]	0,301	n.s.
Aspartataminotransferase erhoecht	187 (23,9)	Nicht erreicht [-; -]	77 (19,8)	Nicht erreicht [-; -]	1,26 [0,97; 1,65]	0,084	n.s.
Alkalische Phosphatase im Blut erhoecht	45 (5,7)	Nicht erreicht [-; -]	25 (6,4)	Nicht erreicht [-; -]	0,95 [0,58; 1,55]	0,843	n.s.
Bilirubin im Blut erhoecht	29 (3,7)	Nicht erreicht [-; -]	7 (1,8)	Nicht erreicht [-; -]	2,17 [0,95; 4,95]	0,066	n.s.
Kreatinin im Blut erhoecht	32 (4,1)	Nicht erreicht [-; -]	6 (1,5)	Nicht erreicht [-; -]	2,83 [1,18; 6,77]	0,019	n.s.
Glukose im Blut erhoecht	10 (1,3)	Nicht erreicht [-; -]	5 (1,3)	Nicht erreicht [-; -]	1,03 [0,35; 3,02]	0,955	n.s.
Laktatdehydrogenase im Blut erhoecht	36 (4,6)	Nicht erreicht [-; -]	20 (5,1)	Nicht erreicht [-; -]	0,91 [0,53; 1,57]	0,739	n.s.

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

Studie: KEYNOTE 522 <sup>a</sup>	Pembrolizumab + Chemotherapie <sup>b</sup> / Pembrolizumab (N <sup>d</sup> =783)		Placebo + Chemotherapie <sup>c</sup> / Placebo (N <sup>d</sup> =389)		Pembrolizumab + Chemotherapie <sup>b</sup> / Pembrolizumab vs. Placebo + Chemotherapie <sup>c</sup> / Placebo		
Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) <sup>e</sup>	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>f</sup> in Wochen [95 %-KI]	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>f</sup> in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio <sup>g</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>h,i</sup>	Adjustierter p-Wert <sup>i</sup>
Magnesium im Blut erniedrigt	13 (1,7)	Nicht erreicht [-; -]	3 (0,8)	Nicht erreicht [-; -]	2,19 [0,62; 7,67]	0,222	n.s.
Phosphor im Blut erhöht	14 (1,8)	Nicht erreicht [-; -]	3 (0,8)	Nicht erreicht [-; -]	2,44 [0,70; 8,50]	0,160	n.s.
Kalium im Blut erniedrigt	16 (2,0)	Nicht erreicht [-; -]	2 (0,5)	Nicht erreicht [-; -]	4,17 [0,96; 18,12]	0,057	n.s.
Natrium im Blut erniedrigt	12 (1,5)	Nicht erreicht [-; -]	3 (0,8)	Nicht erreicht [-; -]	2,04 [0,58; 7,24]	0,268	n.s.
Thyreotropin im Blut erniedrigt	10 (1,3)	Nicht erreicht [-; -]	4 (1,0)	Nicht erreicht [-; -]	1,32 [0,42; 4,22]	0,635	n.s.
Thyreotropin im Blut erhöht	16 (2,0)	Nicht erreicht [-; -]	5 (1,3)	Nicht erreicht [-; -]	1,70 [0,62; 4,65]	0,298	n.s.
Blutharnstoff erhöht	11 (1,4)	Nicht erreicht [-; -]	8 (2,1)	Nicht erreicht [-; -]	0,72 [0,29; 1,80]	0,487	n.s.
Harnsäure im Blut erhöht	12 (1,5)	Nicht erreicht [-; -]	8 (2,1)	Nicht erreicht [-; -]	0,77 [0,31; 1,89]	0,569	n.s.
Auswurfraction verkleinert	14 (1,8)	Nicht erreicht [-; -]	8 (2,1)	Nicht erreicht [-; -]	0,95 [0,40; 2,26]	0,902	n.s.
Gamma-Glutamyltransferase erhöht	34 (4,3)	Nicht erreicht [-; -]	12 (3,1)	Nicht erreicht [-; -]	1,43 [0,74; 2,77]	0,283	n.s.
Haemoglobin erniedrigt	13 (1,7)	Nicht erreicht [-; -]	7 (1,8)	Nicht erreicht [-; -]	0,93 [0,37; 2,34]	0,885	n.s.
Lymphozytenzahl erniedrigt	32 (4,1)	Nicht erreicht [-; -]	19 (4,9)	Nicht erreicht [-; -]	0,86 [0,49; 1,52]	0,602	n.s.
Neutrophilenzahl erniedrigt	191 (24,4)	Nicht erreicht [-; -]	113 (29,0)	Nicht erreicht [-; -]	0,79 [0,63; 1,00]	0,050	n.s.
Thrombozytenzahl vermindert	78 (10,0)	Nicht erreicht [-; -]	37 (9,5)	Nicht erreicht [-; -]	1,06 [0,72; 1,57]	0,758	n.s.
Gewicht erniedrigt	57 (7,3)	Nicht erreicht [-; -]	16 (4,1)	Nicht erreicht [-; -]	1,83 [1,05; 3,18]	0,033	n.s.
Gewicht erhöht	19 (2,4)	Nicht erreicht [-; -]	8 (2,1)	Nicht erreicht [-; -]	1,22 [0,53; 2,79]	0,638	n.s.
Leukozytenzahl erniedrigt	113 (14,4)	Nicht erreicht [-; -]	56 (14,4)	Nicht erreicht [-; -]	1,01 [0,73; 1,39]	0,950	n.s.
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	347 (44,3)	Nicht erreicht [-; -]	149 (38,3)	Nicht erreicht [-; -]	1,21 [1,00; 1,46]	0,056	0,370
Appetit vermindert	178 (22,7)	Nicht erreicht [-; -]	65 (16,7)	Nicht erreicht [-; -]	1,42 [1,07; 1,89]	0,015	n.s.
Dehydratation	39 (5,0)	Nicht erreicht [-; -]	9 (2,3)	Nicht erreicht [-; -]	2,19 [1,06; 4,53]	0,034	n.s.
Hyperglykaemie	36 (4,6)	Nicht erreicht [-; -]	23 (5,9)	Nicht erreicht [-; -]	0,80 [0,47; 1,35]	0,406	n.s.
Hyperphosphataemie	12 (1,5)	Nicht erreicht [-; -]	7 (1,8)	Nicht erreicht [-; -]	0,87 [0,34; 2,21]	0,769	n.s.
Hyperurikaemie	15 (1,9)	Nicht erreicht [-; -]	7 (1,8)	Nicht erreicht [-; -]	1,13 [0,46; 2,76]	0,795	n.s.
Hypalbuminaemie	28 (3,6)	Nicht erreicht [-; -]	9 (2,3)	Nicht erreicht [-; -]	1,58 [0,74; 3,35]	0,234	n.s.

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

Studie: KEYNOTE 522 <sup>a</sup>	Pembrolizumab + Chemotherapie <sup>b</sup> / Pembrolizumab (N <sup>d</sup> =783)		Placebo + Chemotherapie <sup>c</sup> / Placebo (N <sup>d</sup> =389)		Pembrolizumab + Chemotherapie <sup>b</sup> / Pembrolizumab vs. Placebo + Chemotherapie <sup>c</sup> / Placebo		
Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) <sup>e</sup>	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>f</sup> in Wochen [95 %-KI]	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>f</sup> in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio <sup>g</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>g,h</sup>	Adjustierter p-Wert <sup>i</sup>
Hypokalzaemie	27 (3,4)	Nicht erreicht [-; -]	14 (3,6)	Nicht erreicht [-; -]	0,97 [0,51; 1,85]	0,927	n.s.
Hypokaliaemie	88 (11,2)	Nicht erreicht [-; -]	24 (6,2)	Nicht erreicht [-; -]	1,90 [1,21; 2,98]	0,005	n.s.
Hypomagnesaemie	44 (5,6)	Nicht erreicht [-; -]	17 (4,4)	Nicht erreicht [-; -]	1,33 [0,76; 2,33]	0,316	n.s.
Hyponatriaemie	38 (4,9)	Nicht erreicht [-; -]	13 (3,3)	Nicht erreicht [-; -]	1,51 [0,80; 2,83]	0,202	n.s.
Hypophosphataemie	16 (2,0)	Nicht erreicht [-; -]	3 (0,8)	Nicht erreicht [-; -]	2,70 [0,79; 9,27]	0,114	n.s.
Hypoproteinaemie	18 (2,3)	Nicht erreicht [-; -]	3 (0,8)	Nicht erreicht [-; -]	3,09 [0,91; 10,50]	0,070	n.s.
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	479 (61,2)	32,4 [28,3; 39,0]	249 (64,0)	31,9 [23,0; 42,6]	1,01 [0,86; 1,17]	0,938	0,983
Arthralgie	225 (28,7)	Nicht erreicht [-; -]	120 (30,8)	Nicht erreicht [-; -]	0,99 [0,79; 1,24]	0,936	n.s.
Arthritis	9 (1,1)	Nicht erreicht [-; -]	11 (2,8)	Nicht erreicht [-; -]	0,43 [0,18; 1,04]	0,063	n.s.
Rueckenschmerzen	97 (12,4)	Nicht erreicht [-; -]	63 (16,2)	Nicht erreicht [81,3; -]	0,80 [0,58; 1,10]	0,162	n.s.
Knochenschmerzen	70 (8,9)	Nicht erreicht [-; -]	39 (10,0)	Nicht erreicht [-; -]	0,91 [0,62; 1,35]	0,654	n.s.
Flankenschmerz	12 (1,5)	Nicht erreicht [-; -]	2 (0,5)	Nicht erreicht [-; -]	3,06 [0,69; 13,69]	0,143	n.s.
Muskelspasmen	32 (4,1)	Nicht erreicht [-; -]	16 (4,1)	Nicht erreicht [-; -]	1,04 [0,57; 1,89]	0,907	n.s.
Muskelschwäche	25 (3,2)	Nicht erreicht [-; -]	3 (0,8)	Nicht erreicht [-; -]	4,33 [1,31; 14,34]	0,017	n.s.
Brustschmerzen die Skelettmuskulatur betreffend	31 (4,0)	Nicht erreicht [-; -]	9 (2,3)	Nicht erreicht [-; -]	1,89 [0,90; 3,96]	0,094	n.s.
Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems	28 (3,6)	Nicht erreicht [-; -]	16 (4,1)	Nicht erreicht [-; -]	0,90 [0,49; 1,67]	0,746	n.s.
Muskuloskelettale Steifigkeit	11 (1,4)	Nicht erreicht [-; -]	5 (1,3)	Nicht erreicht [-; -]	1,21 [0,42; 3,48]	0,725	n.s.
Myalgie	153 (19,5)	Nicht erreicht [-; -]	73 (18,8)	Nicht erreicht [-; -]	1,09 [0,83; 1,44]	0,541	n.s.
Nackenschmerzen	20 (2,6)	Nicht erreicht [-; -]	20 (5,1)	Nicht erreicht [-; -]	0,52 [0,28; 0,98]	0,041	n.s.
Schmerz in einer Extremität	91 (11,6)	Nicht erreicht [-; -]	49 (12,6)	Nicht erreicht [-; -]	0,98 [0,69; 1,39]	0,922	n.s.
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)	11 (1,4)	Nicht erreicht [-; -]	8 (2,1)	Nicht erreicht [-; -]	0,75 [0,30; 1,87]	0,536	0,715



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

Studie: KEYNOTE 522 <sup>a</sup>	Pembrolizumab + Chemotherapie <sup>b</sup> / Pembrolizumab (N <sup>d</sup> =783)		Placebo + Chemotherapie <sup>c</sup> / Placebo (N <sup>d</sup> =389)		Pembrolizumab + Chemotherapie <sup>b</sup> / Pembrolizumab vs. Placebo + Chemotherapie <sup>c</sup> / Placebo		
Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) <sup>e</sup>	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>f</sup> in Wochen [95 %-KI]	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>f</sup> in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio <sup>g</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>g,h</sup>	Adjustierter p-Wert <sup>i</sup>
Erkrankungen des Nervensystems	584 (74,6)	7,1 [6,1; 8,0]	300 (77,1)	7,1 [6,1; 8,6]	0,98 [0,85; 1,12]	0,746	0,864
Kognitive Störung	12 (1,5)	Nicht erreicht [-; -]	8 (2,1)	Nicht erreicht [-; -]	0,77 [0,31; 1,88]	0,565	n.s.
Schwindelgefühl	118 (15,1)	Nicht erreicht [-; -]	60 (15,4)	Nicht erreicht [-; -]	1,02 [0,75; 1,40]	0,877	n.s.
Dysaesthesie	10 (1,3)	Nicht erreicht [-; -]	4 (1,0)	Nicht erreicht [-; -]	1,29 [0,41; 4,13]	0,663	n.s.
Dysgeusie	128 (16,3)	Nicht erreicht [-; -]	49 (12,6)	Nicht erreicht [-; -]	1,33 [0,96; 1,85]	0,087	n.s.
Kopfschmerzen	234 (29,9)	83,4 [83,4; -]	113 (29,0)	Nicht erreicht [-; -]	1,06 [0,85; 1,33]	0,591	n.s.
Hypoaesthesie	34 (4,3)	Nicht erreicht [-; -]	17 (4,4)	Nicht erreicht [-; -]	1,03 [0,57; 1,84]	0,928	n.s.
Erinnerungsvermögen eingeschränkt	14 (1,8)	Nicht erreicht [-; -]	1 (0,3)	Nicht erreicht [-; -]	7,31 [0,96; 55,61]	0,055	n.s.
Migraene	11 (1,4)	Nicht erreicht [-; -]	2 (0,5)	Nicht erreicht [-; -]	2,86 [0,63; 12,90]	0,172	n.s.
Neuralgie	10 (1,3)	Nicht erreicht [-; -]	7 (1,8)	Nicht erreicht [-; -]	0,74 [0,28; 1,95]	0,546	n.s.
Periphere Neuropathie	163 (20,8)	Nicht erreicht [-; -]	90 (23,1)	Nicht erreicht [-; -]	0,92 [0,71; 1,19]	0,512	n.s.
Neurotoxizität	18 (2,3)	Nicht erreicht [-; -]	9 (2,3)	Nicht erreicht [-; -]	1,00 [0,45; 2,22]	0,994	n.s.
Paraesthesie	64 (8,2)	Nicht erreicht [-; -]	37 (9,5)	Nicht erreicht [-; -]	0,88 [0,59; 1,32]	0,531	n.s.
Periphere sensorische Neuropathie	156 (19,9)	Nicht erreicht [-; -]	72 (18,5)	Nicht erreicht [-; -]	1,09 [0,83; 1,45]	0,528	n.s.
Polyneuropathie	21 (2,7)	Nicht erreicht [-; -]	15 (3,9)	Nicht erreicht [-; -]	0,69 [0,36; 1,35]	0,281	n.s.
Geschmacksstörung	25 (3,2)	Nicht erreicht [-; -]	16 (4,1)	Nicht erreicht [-; -]	0,78 [0,42; 1,47]	0,448	n.s.
Psychiatrische Erkrankungen	253 (32,3)	Nicht erreicht [79,3; -]	114 (29,3)	Nicht erreicht [-; -]	1,15 [0,92; 1,43]	0,215	0,525
Angst	61 (7,8)	Nicht erreicht [-; -]	31 (8,0)	Nicht erreicht [-; -]	1,00 [0,65; 1,54]	0,995	n.s.
Depression	39 (5,0)	Nicht erreicht [-; -]	19 (4,9)	Nicht erreicht [-; -]	1,07 [0,62; 1,85]	0,805	n.s.
Schlaflosigkeit	161 (20,6)	Nicht erreicht [-; -]	74 (19,0)	Nicht erreicht [-; -]	1,11 [0,85; 1,47]	0,446	n.s.
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	107 (13,7)	Nicht erreicht [-; -]	42 (10,8)	Nicht erreicht [-; -]	1,34 [0,94; 1,91]	0,110	0,402
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	107 (13,7)	Nicht erreicht [-; -]	42 (10,8)	Nicht erreicht [-; -]	1,34 [0,94; 1,91]	0,110	0,402
Akute Nierenschädigung	17 (2,2)	Nicht erreicht [-; -]	3 (0,8)	Nicht erreicht [-; -]	2,96 [0,87; 10,11]	0,083	n.s.
Dysurie	31 (4,0)	Nicht erreicht [-; -]	11 (2,8)	Nicht erreicht [-; -]	1,46 [0,74; 2,92]	0,277	n.s.

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

Studie: KEYNOTE 522 <sup>a</sup>	Pembrolizumab + Chemotherapie <sup>b</sup> / Pembrolizumab (N <sup>d</sup> =783)		Placebo + Chemotherapie <sup>c</sup> / Placebo (N <sup>d</sup> =389)		Pembrolizumab + Chemotherapie <sup>b</sup> / Pembrolizumab vs. Placebo + Chemotherapie <sup>c</sup> / Placebo		
Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) <sup>e</sup>	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>f</sup> in Wochen [95 %-KI]	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>f</sup> in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio <sup>g</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>g,h</sup>	Adjustierter p-Wert <sup>i</sup>
Haematurie	10 (1,3)	Nicht erreicht [-; -]	5 (1,3)	Nicht erreicht [-; -]	1,04 [0,35; 3,03]	0,948	n.s.
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	161 (20,6)	Nicht erreicht [-; -]	79 (20,3)	Nicht erreicht [-; -]	1,09 [0,83; 1,43]	0,525	0,715
Amenorrhoe	10 (1,3)	Nicht erreicht [-; -]	2 (0,5)	Nicht erreicht [-; -]	2,53 [0,55; 11,55]	0,231	n.s.
Brustschmerz	64 (8,2)	Nicht erreicht [-; -]	43 (11,1)	Nicht erreicht [-; -]	0,78 [0,53; 1,15]	0,210	n.s.
Menstruation unregelmässig	12 (1,5)	Nicht erreicht [-; -]	4 (1,0)	Nicht erreicht [-; -]	1,51 [0,49; 4,70]	0,472	n.s.
Vaginaler Ausfluss	10 (1,3)	Nicht erreicht [-; -]	3 (0,8)	Nicht erreicht [-; -]	1,73 [0,47; 6,27]	0,407	n.s.
Vulvovaginale Trockenheit	19 (2,4)	Nicht erreicht [-; -]	5 (1,3)	Nicht erreicht [-; -]	2,07 [0,77; 5,55]	0,148	n.s.
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	407 (52,0)	43,6 [26,6; 60,9]	184 (47,3)	77,9 [41,4; -]	1,17 [0,98; 1,39]	0,082	0,370
Husten	193 (24,6)	Nicht erreicht [-; -]	86 (22,1)	Nicht erreicht [83,1; -]	1,17 [0,91; 1,52]	0,214	n.s.
Dysphonie	23 (2,9)	Nicht erreicht [-; -]	5 (1,3)	Nicht erreicht [-; -]	2,36 [0,90; 6,20]	0,083	n.s.
Dyspnoe	99 (12,6)	Nicht erreicht [-; -]	50 (12,9)	Nicht erreicht [-; -]	1,00 [0,71; 1,41]	0,989	n.s.
Belastungsdyspnoe	13 (1,7)	Nicht erreicht [-; -]	8 (2,1)	Nicht erreicht [-; -]	0,82 [0,34; 1,97]	0,654	n.s.
Epistaxis	117 (14,9)	Nicht erreicht [-; -]	63 (16,2)	Nicht erreicht [-; -]	0,94 [0,69; 1,28]	0,702	n.s.
Nasenverstopfung	27 (3,4)	Nicht erreicht [-; -]	5 (1,3)	Nicht erreicht [-; -]	2,80 [1,08; 7,28]	0,034	n.s.
Nasenschleimhaut trocken	16 (2,0)	Nicht erreicht [-; -]	5 (1,3)	Nicht erreicht [-; -]	1,61 [0,59; 4,40]	0,352	n.s.
Schmerzen im Oropharynx	66 (8,4)	Nicht erreicht [-; -]	38 (9,8)	Nicht erreicht [-; -]	0,88 [0,59; 1,32]	0,544	n.s.
Pneumonitis	16 (2,0)	Nicht erreicht [-; -]	6 (1,5)	Nicht erreicht [-; -]	1,39 [0,54; 3,56]	0,489	n.s.
Husten mit Auswurf	17 (2,2)	Nicht erreicht [-; -]	8 (2,1)	Nicht erreicht [-; -]	1,09 [0,47; 2,52]	0,845	n.s.
Lungenembolie	15 (1,9)	Nicht erreicht [-; -]	4 (1,0)	Nicht erreicht [-; -]	1,91 [0,63; 5,77]	0,249	n.s.
Allergische Rhinitis	14 (1,8)	Nicht erreicht [-; -]	7 (1,8)	Nicht erreicht [-; -]	1,06 [0,43; 2,62]	0,902	n.s.
Rhinorrhoe	37 (4,7)	Nicht erreicht [-; -]	19 (4,9)	Nicht erreicht [-; -]	0,99 [0,57; 1,73]	0,984	n.s.
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	668 (85,3)	3,1 [3,1; 3,3]	328 (84,3)	4,0 [3,4; 4,3]	1,17 [1,03; 1,34]	0,018	0,197
Akne	15 (1,9)	Nicht erreicht [-; -]	6 (1,5)	Nicht erreicht [-; -]	1,27 [0,49; 3,29]	0,615	n.s.

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

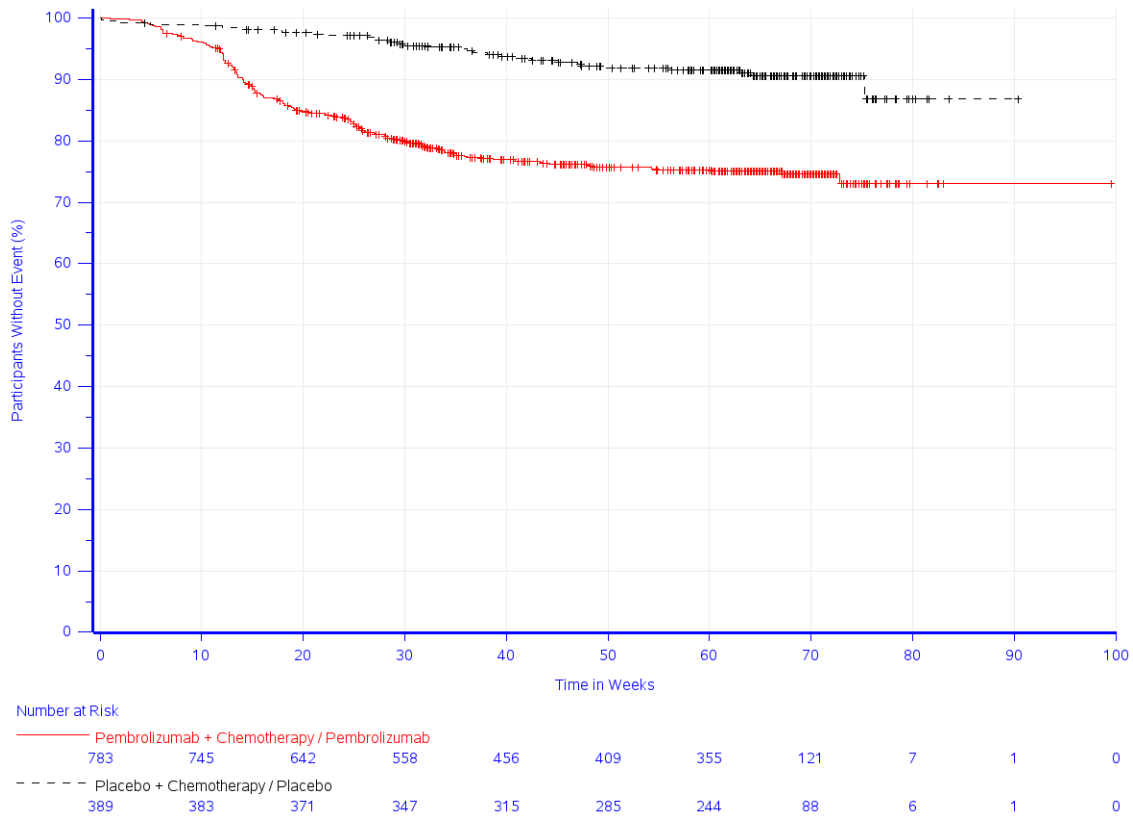
Studie: KEYNOTE 522 <sup>a</sup>	Pembrolizumab + Chemotherapie <sup>b</sup> / Pembrolizumab (N <sup>d</sup> =783)		Placebo + Chemotherapie <sup>c</sup> / Placebo (N <sup>d</sup> =389)		Pembrolizumab + Chemotherapie <sup>b</sup> / Pembrolizumab vs. Placebo + Chemotherapie <sup>c</sup> / Placebo		
Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) <sup>e</sup>	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>f</sup> in Wochen [95 %-KI]	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>f</sup> in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio <sup>g</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>g,h</sup>	Adjustierter p-Wert <sup>i</sup>
Alopezie	477 (60,9)	4,9 [4,1; 6,1]	226 (58,1)	5,3 [4,3; 11,6]	1,08 [0,92; 1,26]	0,368	n.s.
Dermatitis	35 (4,5)	Nicht erreicht [-; -]	15 (3,9)	Nicht erreicht [-; -]	1,28 [0,70; 2,34]	0,427	n.s.
Dermatitis akneiform	57 (7,3)	Nicht erreicht [-; -]	13 (3,3)	Nicht erreicht [-; -]	2,24 [1,22; 4,09]	0,009	n.s.
Dermatitis allergisch	12 (1,5)	Nicht erreicht [-; -]	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0,013	n.s.
Trockene Haut	63 (8,0)	Nicht erreicht [-; -]	24 (6,2)	Nicht erreicht [-; -]	1,35 [0,85; 2,17]	0,208	n.s.
Ekzem	25 (3,2)	Nicht erreicht [-; -]	10 (2,6)	Nicht erreicht [-; -]	1,30 [0,63; 2,71]	0,480	n.s.
Erythem	81 (10,3)	Nicht erreicht [-; -]	36 (9,3)	Nicht erreicht [-; -]	1,21 [0,82; 1,79]	0,341	n.s.
Nagelverfärbung	49 (6,3)	Nicht erreicht [-; -]	34 (8,7)	Nicht erreicht [-; -]	0,71 [0,46; 1,10]	0,122	n.s.
Nagelerkrankung	23 (2,9)	Nicht erreicht [-; -]	16 (4,1)	Nicht erreicht [-; -]	0,73 [0,38; 1,38]	0,327	n.s.
Nageltoxizität	8 (1,0)	Nicht erreicht [-; -]	11 (2,8)	Nicht erreicht [-; -]	0,36 [0,15; 0,90]	0,028	n.s.
Nächtliche Schweißausbrüche	15 (1,9)	Nicht erreicht [-; -]	3 (0,8)	Nicht erreicht [-; -]	2,54 [0,73; 8,76]	0,141	n.s.
Onycholyse	26 (3,3)	Nicht erreicht [-; -]	14 (3,6)	Nicht erreicht [-; -]	0,94 [0,49; 1,81]	0,858	n.s.
Onychomadesis	13 (1,7)	Nicht erreicht [-; -]	3 (0,8)	Nicht erreicht [-; -]	2,20 [0,63; 7,74]	0,217	n.s.
Hautschmerzen	11 (1,4)	Nicht erreicht [-; -]	8 (2,1)	Nicht erreicht [-; -]	0,70 [0,28; 1,74]	0,442	n.s.
Juckreiz	147 (18,8)	Nicht erreicht [-; -]	56 (14,4)	Nicht erreicht [-; -]	1,41 [1,04; 1,92]	0,029	n.s.
Ausschlag	234 (29,9)	Nicht erreicht [-; -]	92 (23,7)	Nicht erreicht [-; -]	1,38 [1,09; 1,76]	0,008	n.s.
Ausschlag makulopapuloes	59 (7,5)	Nicht erreicht [-; -]	27 (6,9)	Nicht erreicht [-; -]	1,12 [0,71; 1,77]	0,622	n.s.
Ausschlag mit Juckreiz	10 (1,3)	Nicht erreicht [-; -]	5 (1,3)	Nicht erreicht [-; -]	1,01 [0,34; 2,94]	0,991	n.s.
Hautverfärbung	10 (1,3)	Nicht erreicht [-; -]	1 (0,3)	Nicht erreicht [-; -]	5,21 [0,67; 40,71]	0,116	n.s.
Hauthyperpigmentierung	27 (3,4)	Nicht erreicht [-; -]	15 (3,9)	Nicht erreicht [-; -]	0,95 [0,50; 1,78]	0,861	n.s.
Hauttoxizität	10 (1,3)	Nicht erreicht [-; -]	4 (1,0)	Nicht erreicht [-; -]	1,30 [0,41; 4,14]	0,660	n.s.
Urtikaria	14 (1,8)	Nicht erreicht [-; -]	9 (2,3)	Nicht erreicht [-; -]	0,80 [0,35; 1,86]	0,608	n.s.
Gefäßerkrankungen	248 (31,7)	Nicht erreicht [-; -]	121 (31,1)	Nicht erreicht [-; -]	1,04 [0,83; 1,29]	0,740	0,864
Tiefe Venenthrombose	12 (1,5)	Nicht erreicht [-; -]	6 (1,5)	Nicht erreicht [-; -]	1,00 [0,37; 2,66]	0,996	n.s.

Studie: KEYNOTE 522 <sup>a</sup>	Pembrolizumab + Chemotherapie <sup>b</sup> / Pembrolizumab (N <sup>d</sup> =783)		Placebo + Chemotherapie <sup>c</sup> / Placebo (N <sup>d</sup> =389)		Pembrolizumab + Chemotherapie <sup>b</sup> / Pembrolizumab vs. Placebo + Chemotherapie <sup>c</sup> / Placebo		
Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) <sup>e</sup>	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>f</sup> in Wochen [95 %-KI]	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>f</sup> in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio <sup>g</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>g,h</sup>	Adjustierter p-Wert <sup>i</sup>
Flush	30 (3,8)	Nicht erreicht [-; -]	13 (3,3)	Nicht erreicht [-; -]	1,17 [0,61; 2,24]	0,640	n.s.
Hitzewallung	117 (14,9)	Nicht erreicht [-; -]	69 (17,7)	Nicht erreicht [-; -]	0,86 [0,64; 1,15]	0,304	n.s.
Hypertonie	26 (3,3)	Nicht erreicht [-; -]	12 (3,1)	Nicht erreicht [-; -]	1,11 [0,56; 2,19]	0,773	n.s.
Hypotonie	40 (5,1)	Nicht erreicht [-; -]	9 (2,3)	Nicht erreicht [-; -]	2,27 [1,10; 4,68]	0,026	n.s.
Lymphödem	22 (2,8)	Nicht erreicht [-; -]	10 (2,6)	Nicht erreicht [-; -]	1,25 [0,59; 2,64]	0,561	n.s.

a: Datenschnitt: 23. März 2021  
b: Pembrolizumab + Paclitaxel + Carboplatin x 4 Zyklen, gefolgt von Pembrolizumab + [Doxorubicin oder Epirubicin] + Cyclophosphamid x 4 Zyklen  
c: Placebo + Paclitaxel + Carboplatin x 4 Zyklen, gefolgt von Placebo + [Doxorubicin oder Epirubicin] + Cyclophosphamid x 4 Zyklen  
d: Anzahl der Patienten: All-Participants-as-Treated Population  
e: 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  
f: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten  
g: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate (Wald-Konfidenzintervall)  
h: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme)  
i: 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  
dFDR: Double False Discovery Rate; FDR: False Discovery Rate; KI: Konfidenzintervall; n: Patient:innen mit Ereignis; N: Anzahl der Patient:innen; n. a.: Nicht anwendbar; n. s.: Nicht signifikant (Adjustierter p-Wert  $\geq 0,05$ ); PT: Preferred Terms; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse

In der Studie KEYNOTE 522 zeigt sich für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) in der SOC Endokrine Erkrankungen (Abbildung 34) zwischen dem Interventionsarm und dem Kontrollarm ein signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 3,23 [2,23; 4,68];  $p < 0,001$ ;  $p_{adj} < 0,001$ ) zuungunsten von Pembrolizumab. Innerhalb der SOC zeigt sich ein signifikanter Unterschied hinsichtlich folgender PT (Tabelle 4-50):

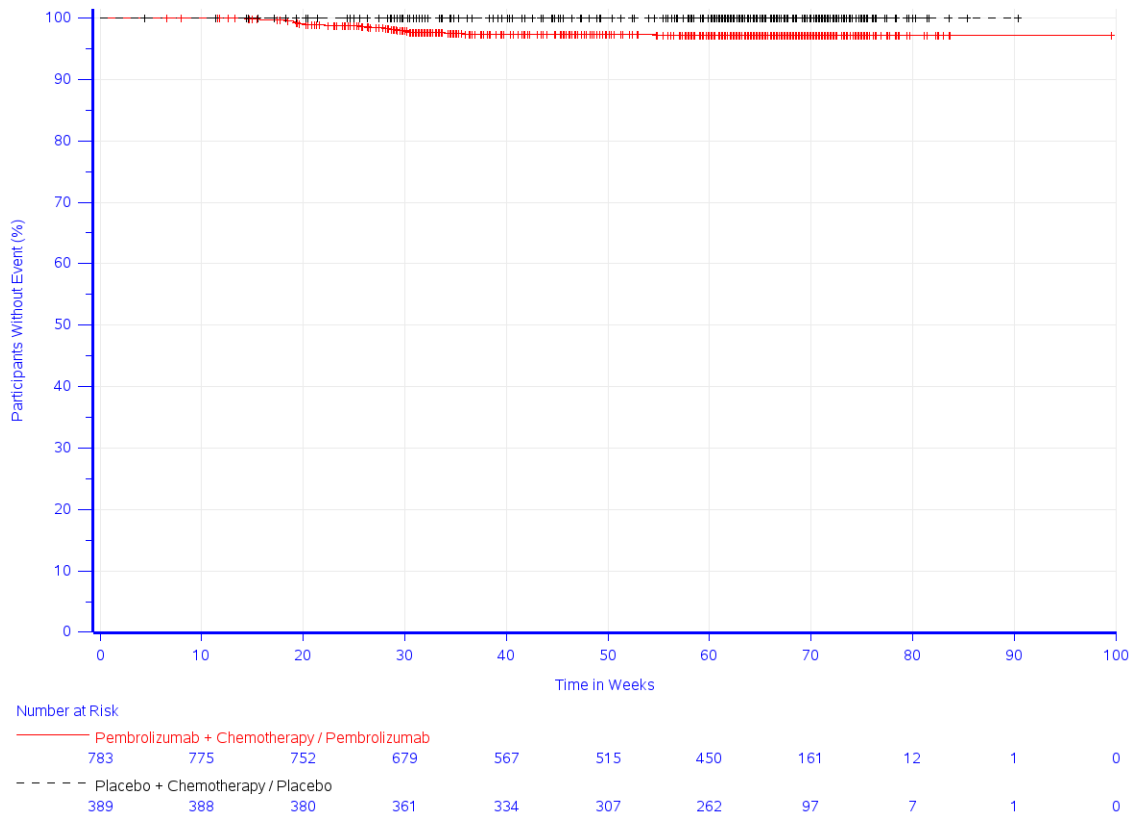
- Nebenniereninsuffizienz (HR [95 %-KI]: n. a. [n. a.; n. a.];  $p = 0,001$ ;  $p_{adj} = 0,008$ ) (Abbildung 35)
- Hyperthyreose (HR [95 %-KI]: 3,08 [1,38; 6,86];  $p = 0,006$ ;  $p_{adj} = 0,030$ ) (Abbildung 36)
- Hypophysitis (HR [95 %-KI]: n. a. [n. a.; n. a.];  $p = 0,025$ ;  $p_{adj} = 0,082$ ) (Abbildung 37)
- Hypothyreose (HR [95 %-KI]: 3,03 [1,92; 4,78];  $p < 0,001$ ;  $p_{adj} < 0,001$ ) (Abbildung 38)



Database Cutoff Date: 23MAR2021  
 Adverse Event - System Organ Class: Endocrine disorders

Abbildung 34: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Endokrine Erkrankungen für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT)

PT: Preferred Terms; SOC: Systemorganklasse



Database Cutoff Date: 23MAR2021  
 Adverse Event - Preferred Term: Adrenal insufficiency

Abbildung 35: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Nebenniereninsuffizienz für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT)

PT: Preferred Terms; SOC: Systemorganklasse

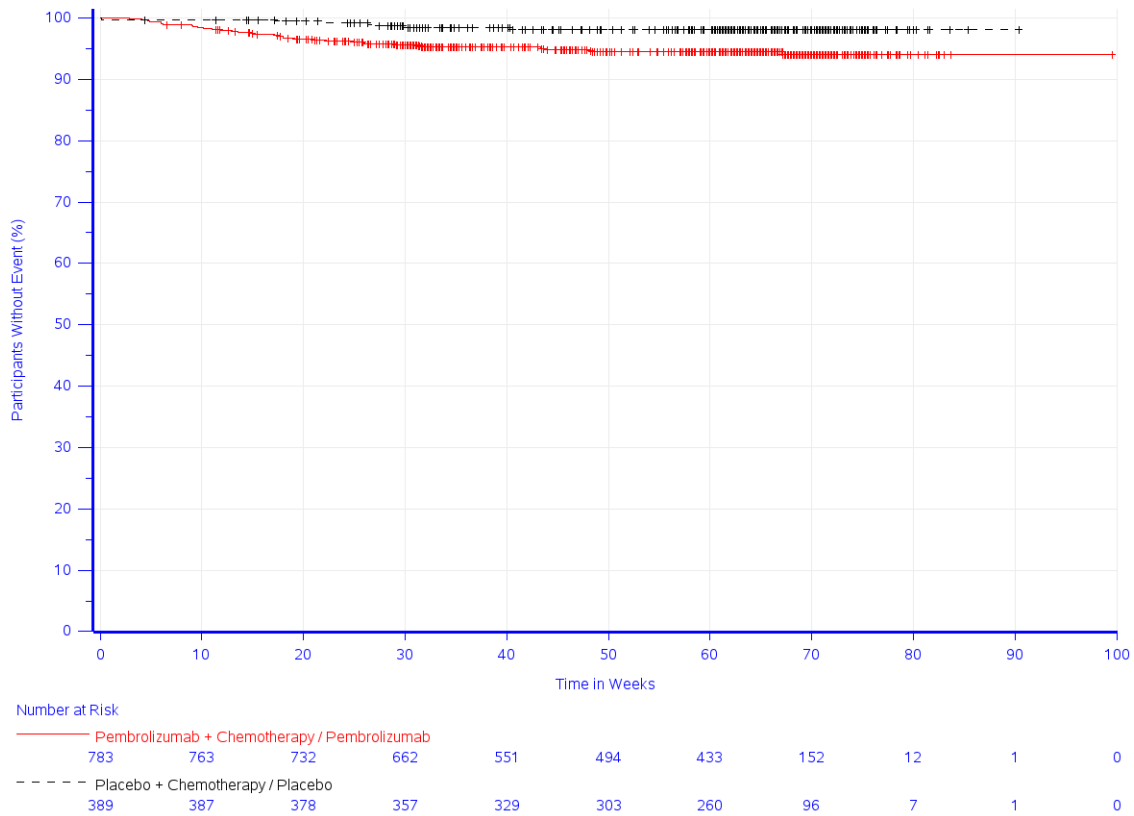


Abbildung 36: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Hyperthyreose für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT)

PT: Preferred Terms; SOC: Systemorganklasse



Database Cutoff Date: 23MAR2021  
 Adverse Event - Preferred Term: Hypophysitis

Abbildung 37: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Hypophysitis für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT)

PT: Preferred Terms; SOC: Systemorganklasse



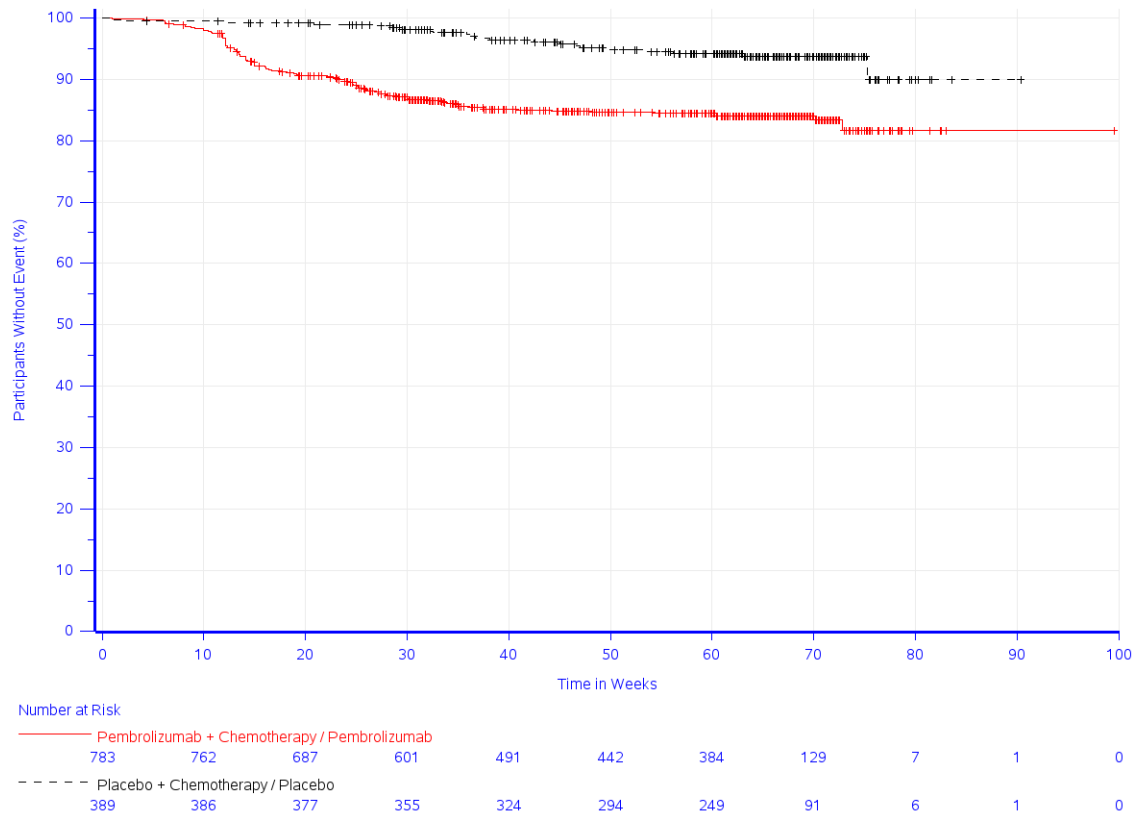


Abbildung 38: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Hypothyreose für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT)

PT: Preferred Terms; SOC: Systemorganklasse

In der Studie KEYNOTE 522 zeigt sich für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) in der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts zwischen dem Interventionsarm und dem Kontrollarm kein signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 1,00 [0,88; 1,14];  $p = 0,998$ ;  $p_{adj} = 0,998$ ). Innerhalb der SOC zeigt sich ein signifikanter Unterschied hinsichtlich folgender PT (Tabelle 4-50):

- Diarrhö (HR [95 %-KI]: 1,25 [1,02; 1,53];  $p = 0,031$ ;  $p_{adj} =$  nicht signifikant [n. s.]) (Abbildung 39)
- Gastroösophagealer Reflux (HR [95 %-KI]: 0,66 [0,45; 0,98];  $p = 0,041$ ;  $p_{adj} =$  n. s.) (Abbildung 40)

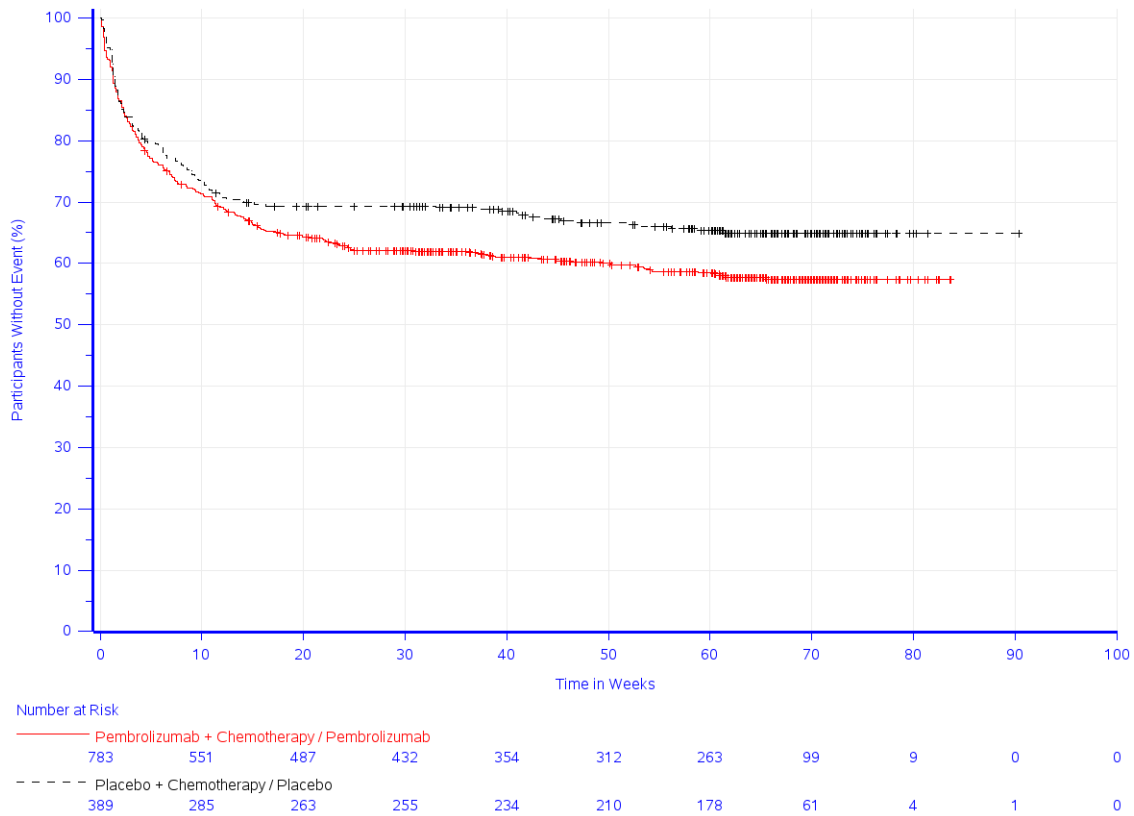
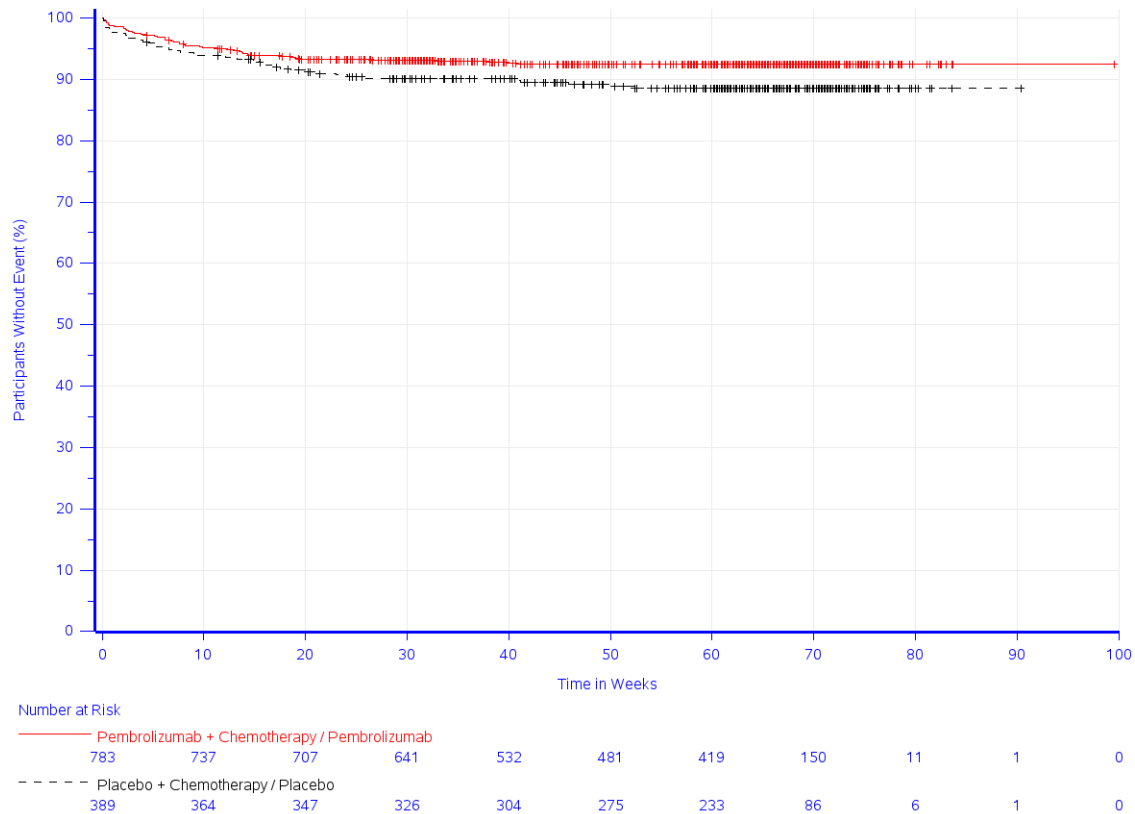


Abbildung 39: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Diarrhö für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT)

PT: Preferred Terms; SOC: Systemorganklasse



Database Cutoff Date: 23MAR2021

Adverse Event - Preferred Term: Gastroesophageal reflux disease

Abbildung 40: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Gastroösophagealer Reflux für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT)

PT: Preferred Terms; SOC: Systemorganklasse

In der Studie KEYNOTE 522 zeigt sich für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) in der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort zwischen dem Interventionsarm und dem Kontrollarm kein signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 1,06 [0,93; 1,21];  $p = 0,403$ ;  $p_{adj} = 0,657$ ). Innerhalb der SOC zeigt sich ein signifikanter Unterschied hinsichtlich folgender PT (Tabelle 4-50):

- Schüttelfrost (HR [95 %-KI]: 2,70 [1,27; 5,76];  $p = 0,010$ ;  $p_{adj} = 0,040$ ) (Abbildung 41)
- Fieber (HR [95 %-KI]: 1,68 [1,29; 2,20];  $p < 0,001$ ;  $p_{adj} = 0,001$ ) (Abbildung 42)

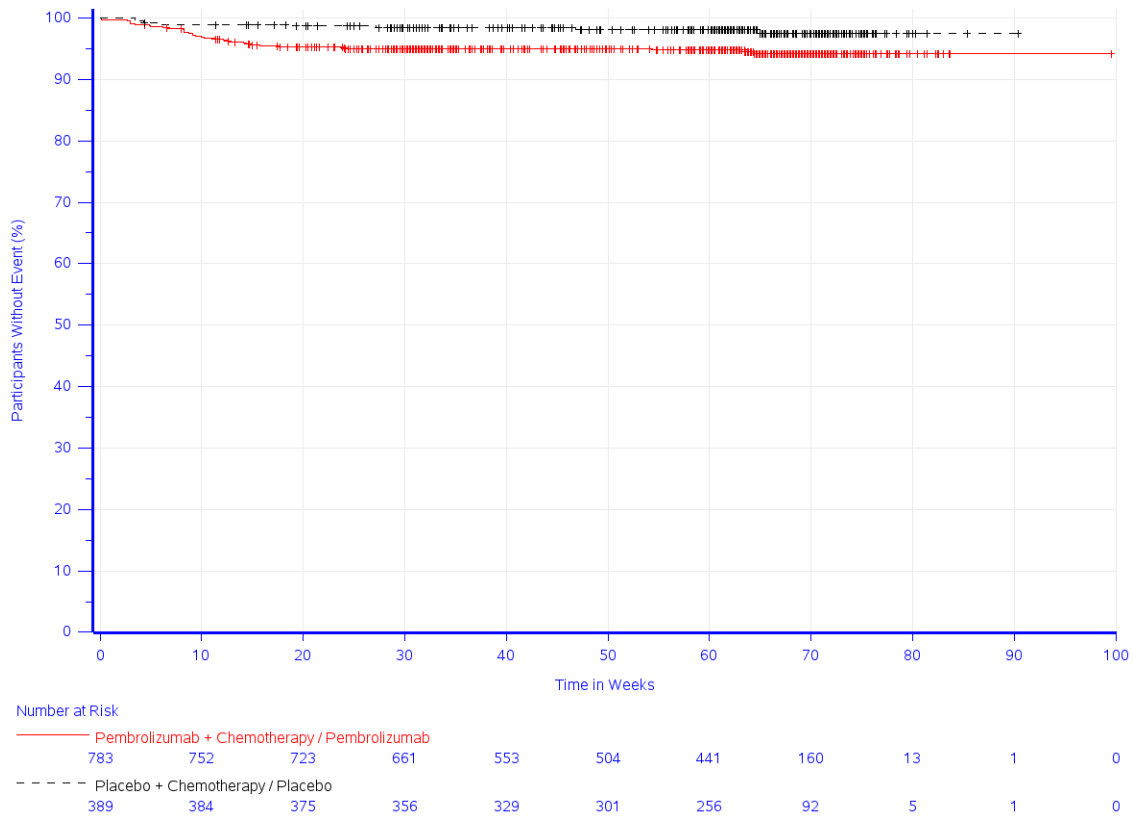


Abbildung 41: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Schüttelfrost für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT)

PT: Preferred Terms; SOC: Systemorganklasse

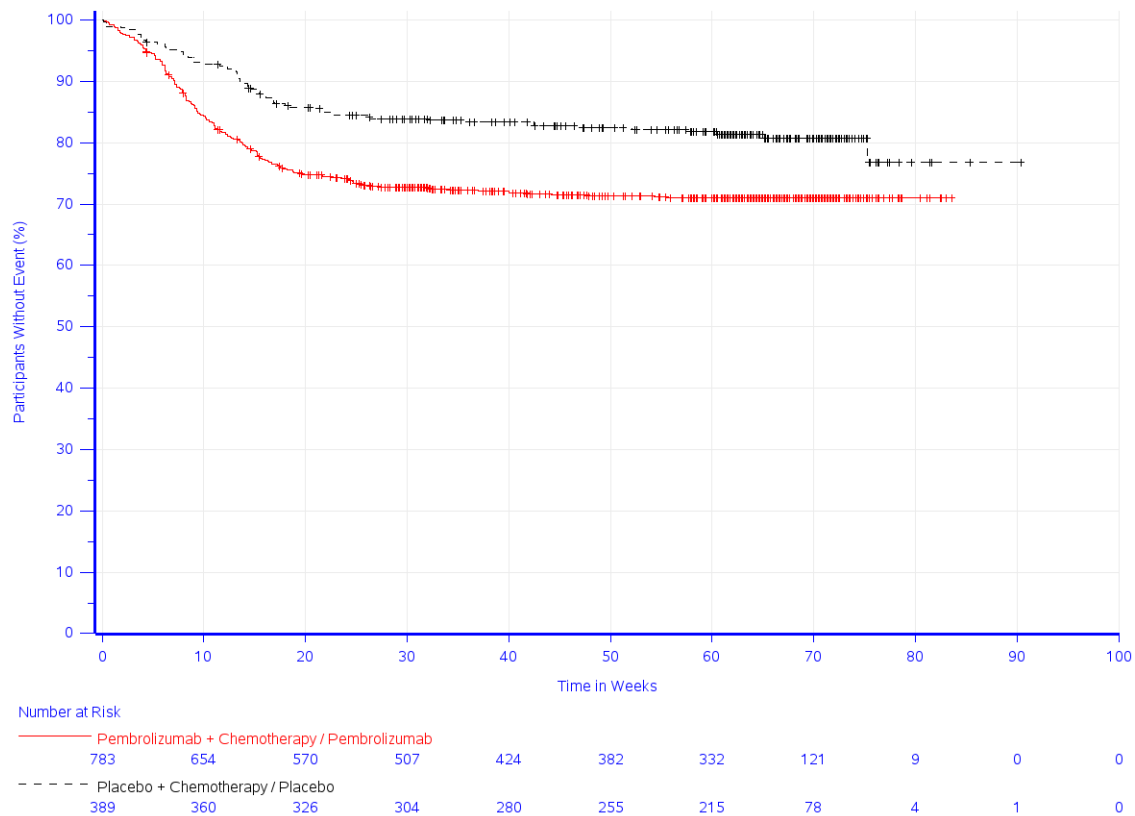


Abbildung 42: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Fieber für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT)

PT: Preferred Terms; SOC: Systemorganklasse

In der Studie KEYNOTE 522 zeigt sich für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) in der SOC Erkrankungen des Immunsystems zwischen dem Interventionsarm und dem Kontrollarm kein signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 1,35 [0,88; 2,05];  $p = 0,166$ ;  $p_{\text{adj}} = 0,520$ ). Innerhalb der SOC zeigt sich ein signifikanter Unterschied hinsichtlich folgendem PT (Tabelle 4-50):

- Überempfindlichkeit (HR [95 %-KI]: 2,06 [1,03; 4,12];  $p = 0,041$ ;  $p_{\text{adj}} = \text{n. s.}$ ) (Abbildung 43)

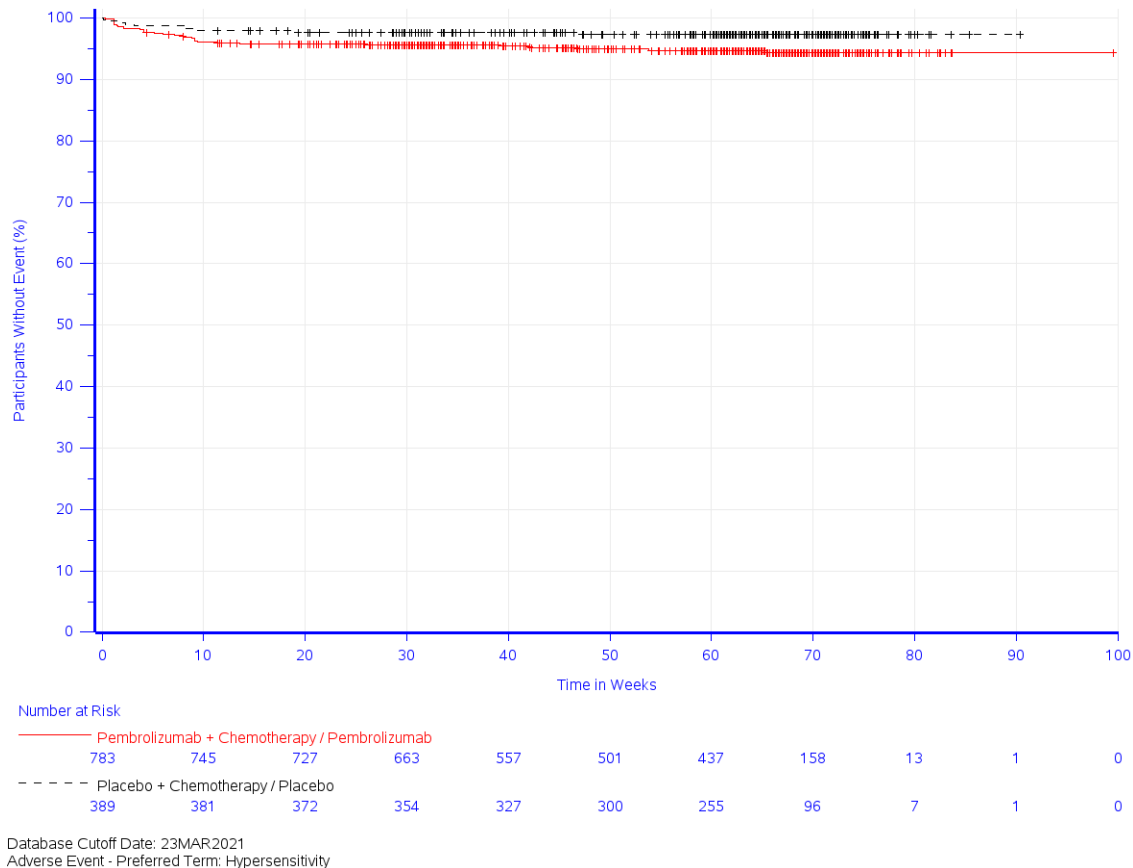
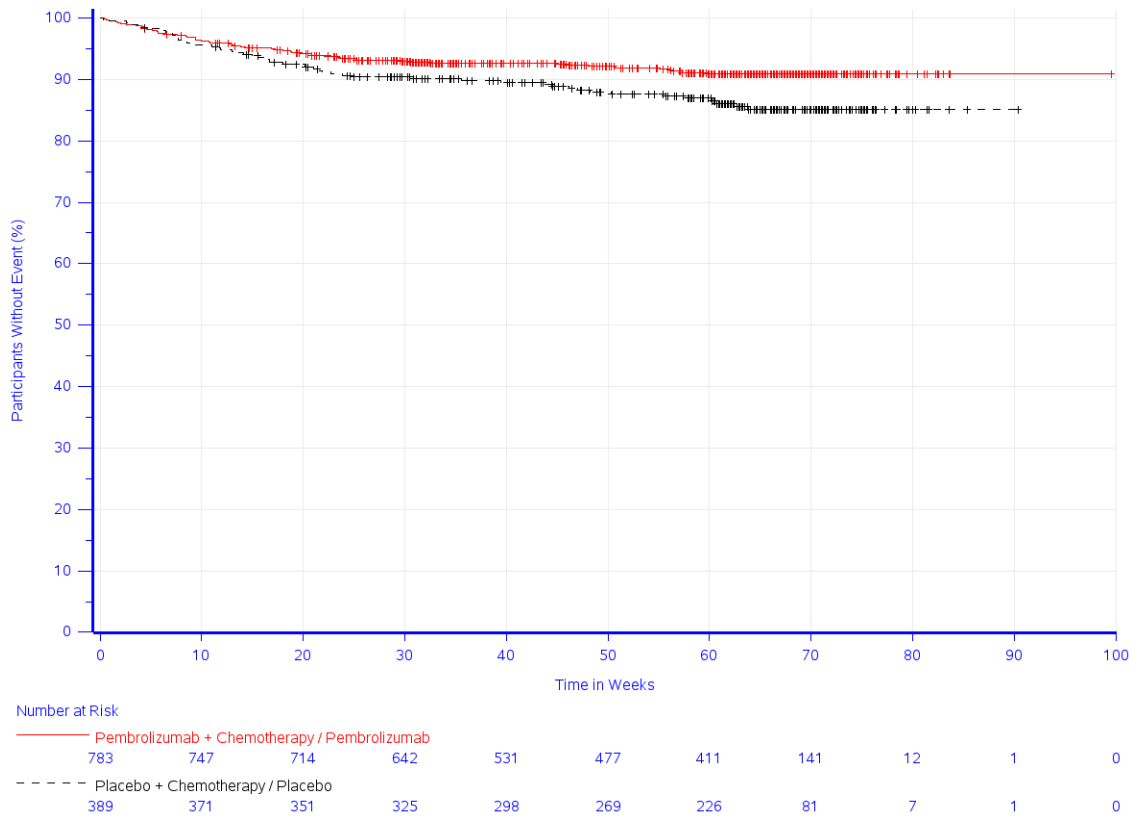


Abbildung 43: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Überempfindlichkeit für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT)

PT: Preferred Terms; SOC: Systemorganklasse

In der Studie KEYNOTE 522 zeigt sich für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) in der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen zwischen dem Interventionsarm und dem Kontrollarm kein signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 1,06 [0,92; 1,23];  $p = 0,418$ ;  $p_{\text{adj}} = 0,657$ ). Innerhalb der SOC zeigt sich ein signifikanter Unterschied hinsichtlich folgender PT (Tabelle 4-50):

- Nasopharyngitis (HR [95 %-KI]: 0,63 [0,44; 0,91];  $p = 0,014$ ;  $p_{\text{adj}} = \text{n. s.}$ ) (Abbildung 44)
- Rhinitis (HR [95 %-KI]: 2,18 [1,00; 4,71];  $p = 0,049$ ;  $p_{\text{adj}} = \text{n. s.}$ ) (Abbildung 45)



Database Cutoff Date: 23MAR2021  
 Adverse Event - Preferred Term: Nasopharyngitis

Abbildung 44: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Nasopharyngitis für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT)

PT: Preferred Terms; SOC: Systemorganklasse

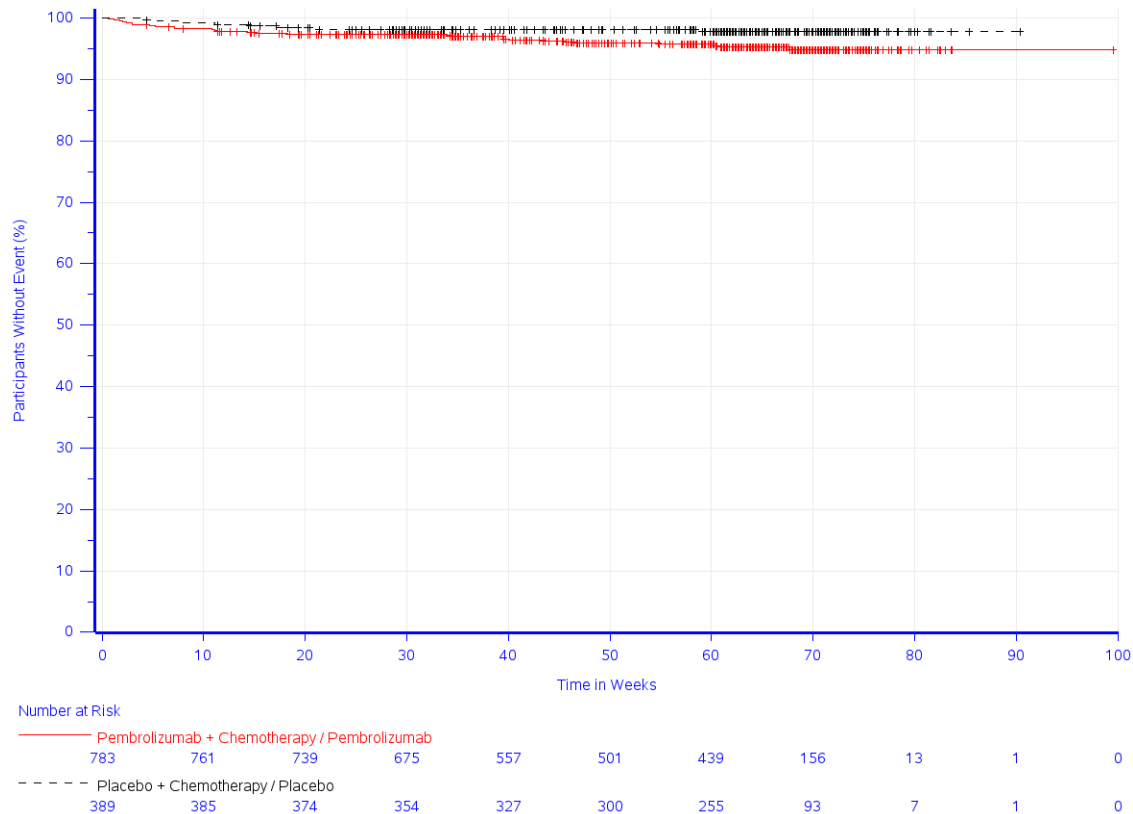


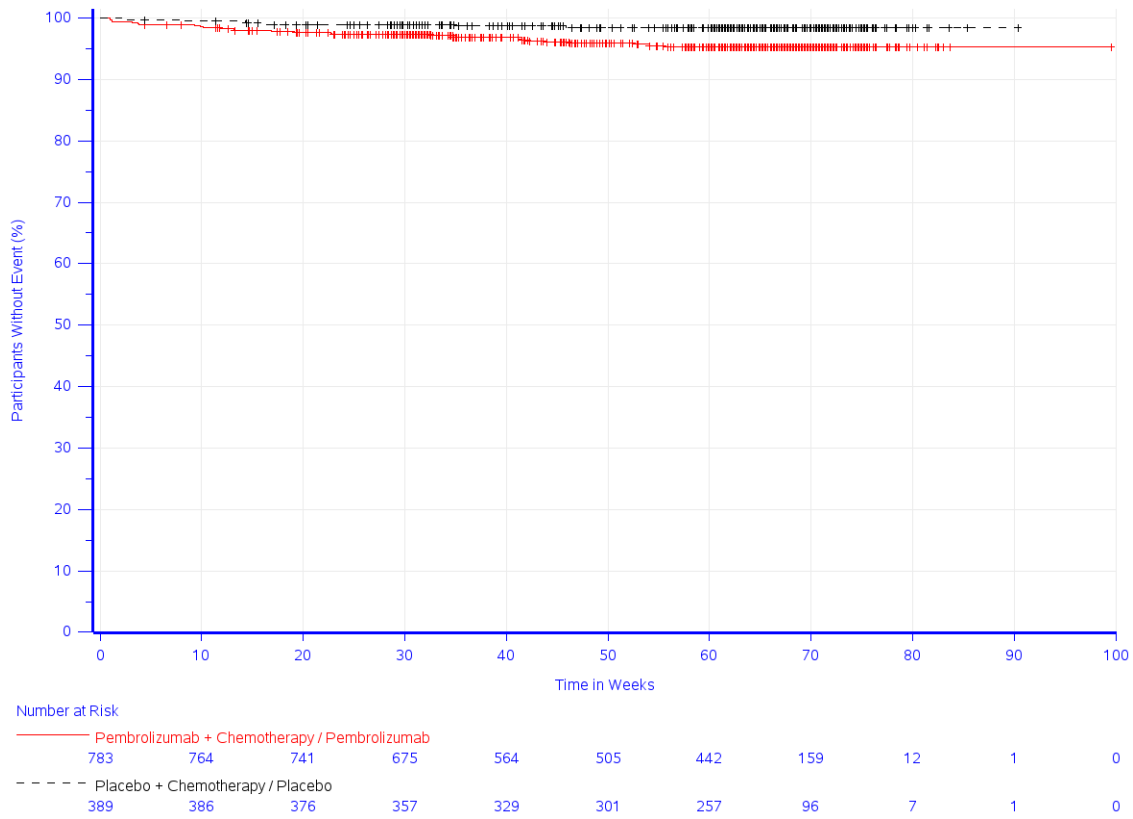
Abbildung 45: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Rhinitis für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT)

PT: Preferred Terms; SOC: Systemorganklasse

In der Studie KEYNOTE 522 zeigt sich für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) in der SOC Untersuchungen zwischen dem Interventionsarm und dem Kontrollarm kein signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,92 [0,79; 1,06];  $p = 0,244$ ;  $p_{\text{adj}} = 0,538$ ). Innerhalb der SOC zeigt sich ein signifikanter Unterschied hinsichtlich folgender PT (Tabelle 4-50):

- Kreatinin im Blut erhöht (HR [95 %-KI]: 2,83 [1,18; 6,77];  $p = 0,019$ ;  $p_{\text{adj}} = \text{n. s.}$ ) (Abbildung 46)
- Neutrophilenzahl erniedrigt (HR [95 %-KI]: 0,79 [0,63; 1,00];  $p = 0,050$ ;  $p_{\text{adj}} = \text{n. s.}$ ) (Abbildung 47)
- Gewicht erniedrigt (HR [95 %-KI]: 1,83 [1,05; 3,18];  $p = 0,033$ ;  $p_{\text{adj}} = \text{n. s.}$ ) (Abbildung 48)

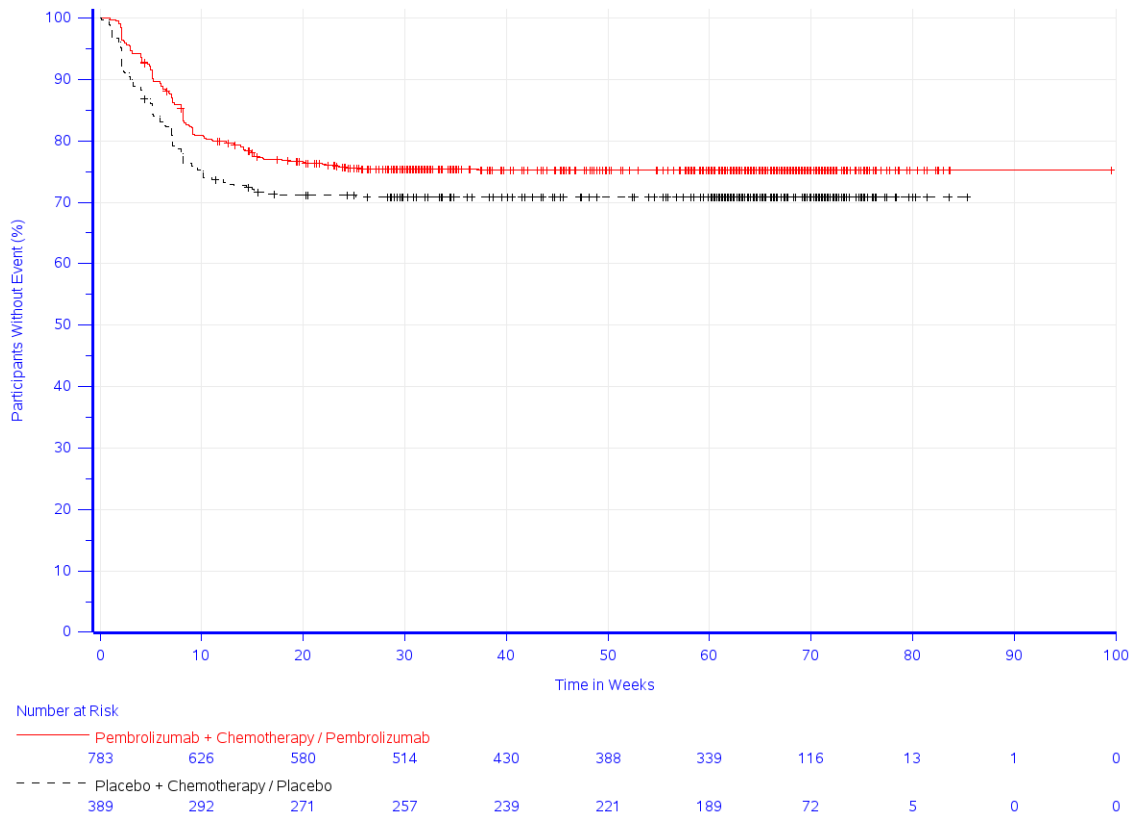




Database Cutoff Date: 23MAR2021  
 Adverse Event - Preferred Term: Blood creatinine increased

Abbildung 46: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Kreatinin im Blut erhöht für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT)

PT: Preferred Terms; SOC: Systemorganklasse



Database Cutoff Date: 23MAR2021  
 Adverse Event - Preferred Term: Neutrophil count decreased

Abbildung 47: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Neutrophilenzahl erniedrigt für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT)

PT: Preferred Terms; SOC: Systemorganklasse

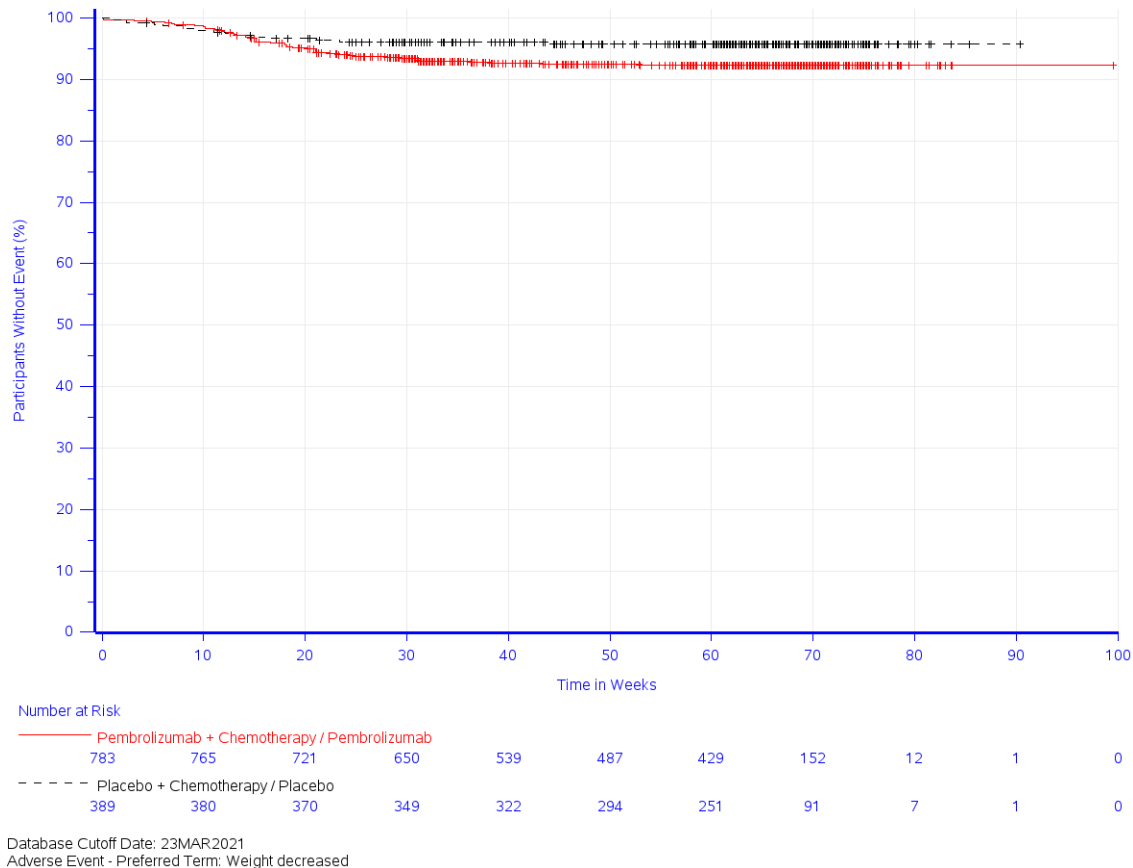


Abbildung 48: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Gewicht erniedrigt für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT)

PT: Preferred Terms; SOC: Systemorganklasse

In der Studie KEYNOTE 522 zeigt sich für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) in der SOC Stoffwechsel und Ernährungsstörungen zwischen dem Interventionsarm und dem Kontrollarm kein signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 1,21 [1,00; 1,46];  $p = 0,056$ ;  $p_{adj} = 0,370$ ). Innerhalb der SOC zeigt sich ein signifikanter Unterschied hinsichtlich folgender PT (Tabelle 4-50):

- Appetit vermindert (HR [95 %-KI]: 1,42 [1,07; 1,89];  $p = 0,015$ ;  $p_{adj} = n. s.$ ) (Abbildung 49)
- Dehydratation (HR [95 %-KI]: 2,19 [1,06; 4,53];  $p = 0,034$ ;  $p_{adj} = n. s.$ ) (Abbildung 50)
- Hypokaliämie (HR [95 %-KI]: 1,90 [1,21; 2,98];  $p = 0,005$ ;  $p_{adj} = n. s.$ ) (Abbildung 51)

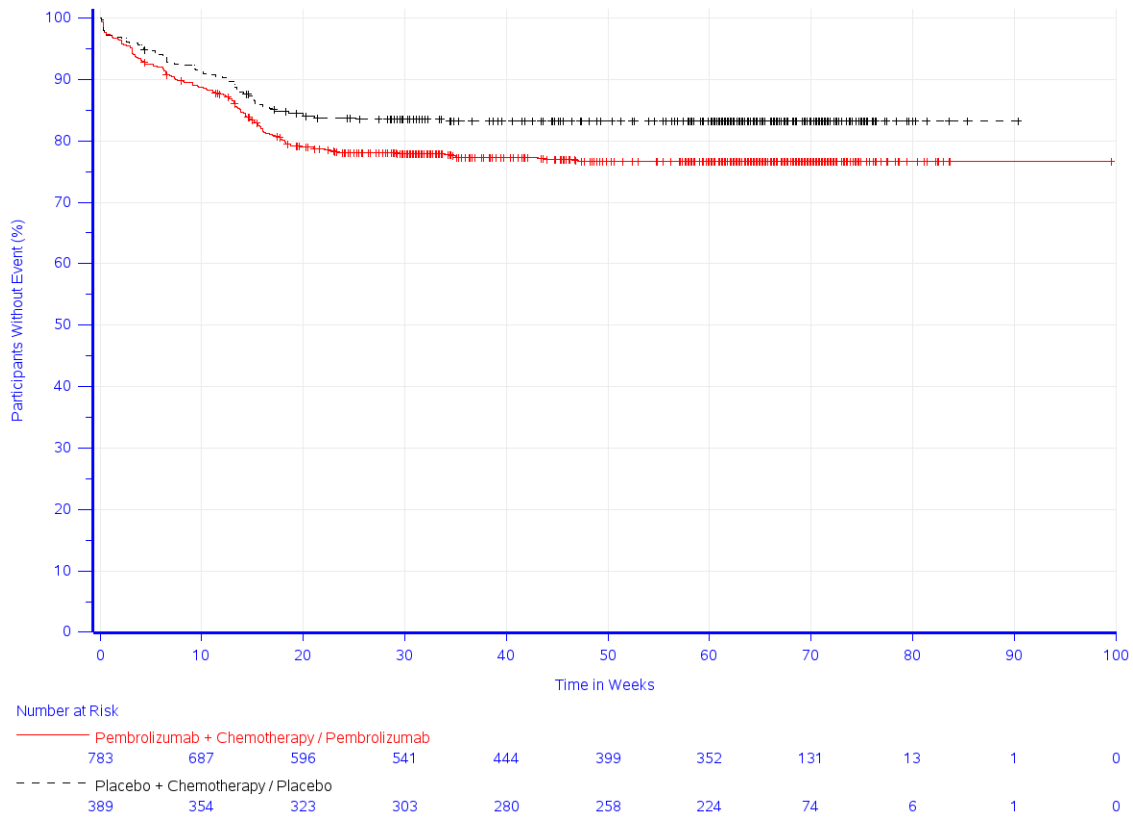


Abbildung 49: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Appetit vermindert für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT)

PT: Preferred Terms; SOC: Systemorganklasse

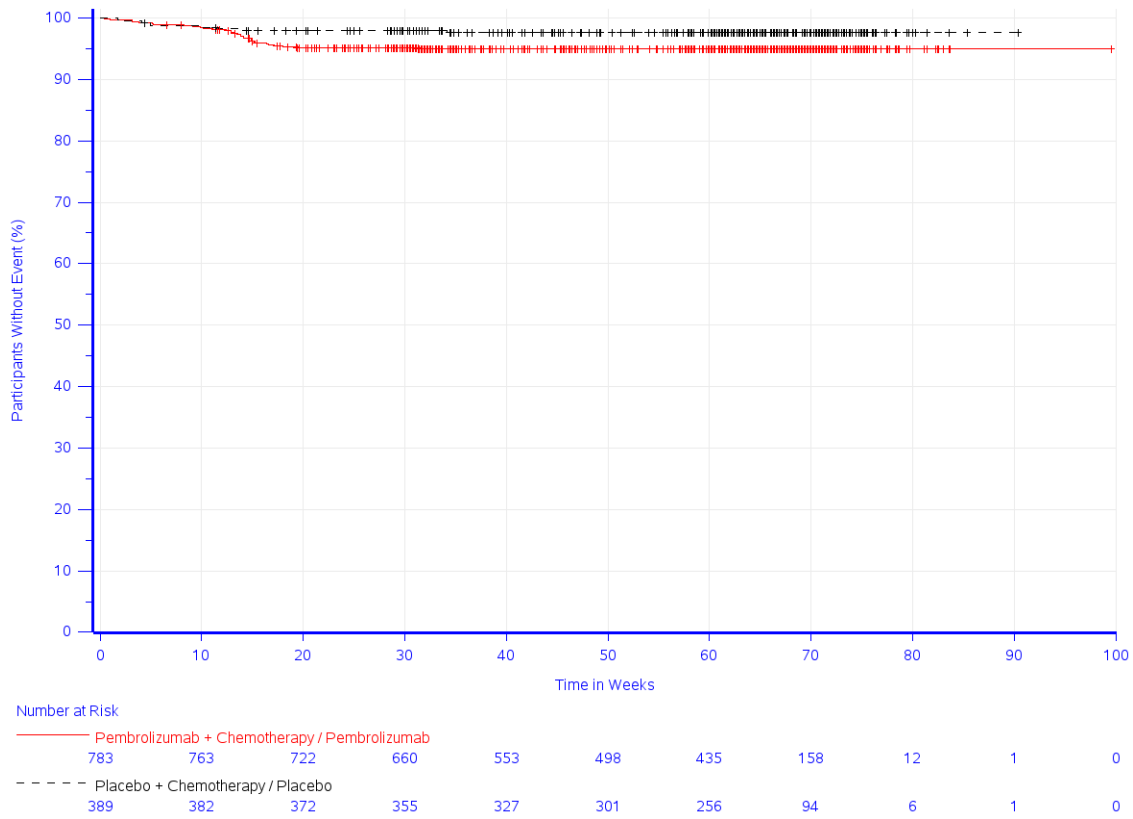
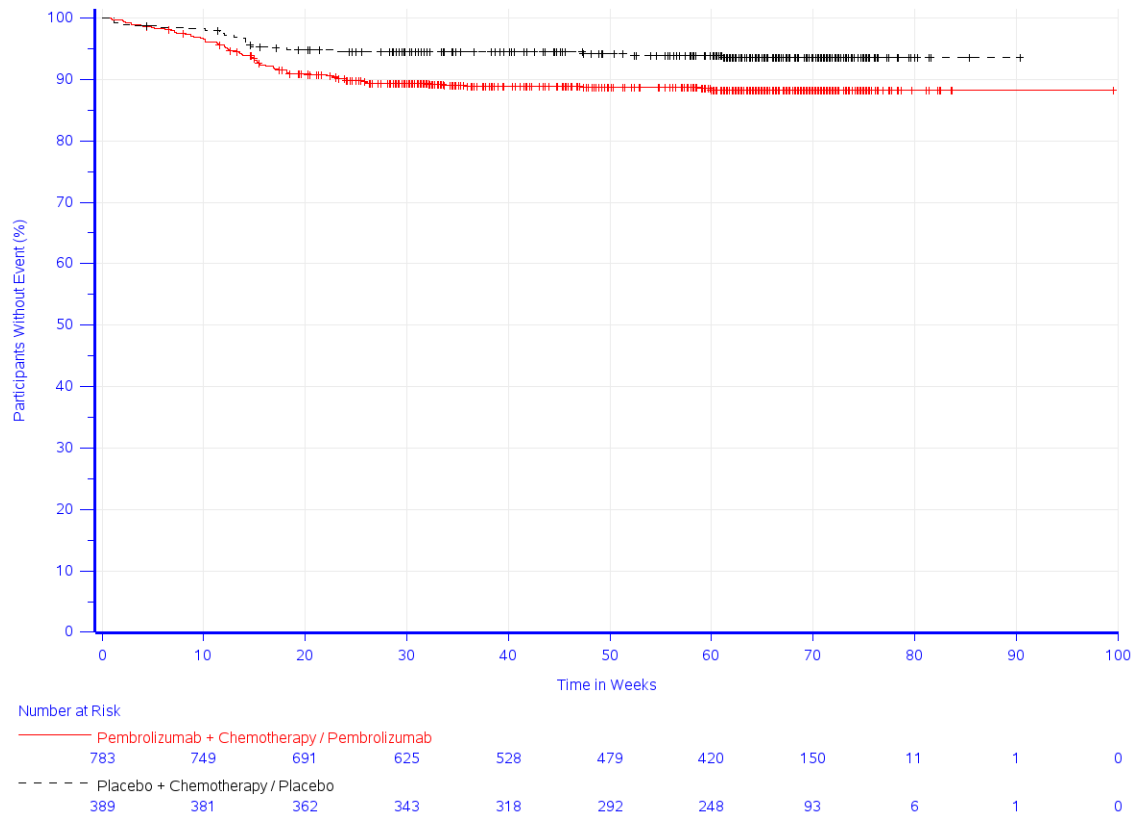


Abbildung 50: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Dehydratation für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT)

PT: Preferred Terms; SOC: Systemorganklasse



Database Cutoff Date: 23MAR2021

Adverse Event - Preferred Term: Hypokalaemia

Abbildung 51: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Hypokaliämie für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT)

PT: Preferred Terms; SOC: Systemorganklasse

In der Studie KEYNOTE 522 zeigt sich für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) in der SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen zwischen dem Interventionsarm und dem Kontrollarm kein signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 1,01 [0,86; 1,17;  $p = 0,938$ ;  $p_{adj} = 0,983$ ). Innerhalb der SOC zeigt sich ein signifikanter Unterschied hinsichtlich folgender PT (Tabelle 4-50):

- Muskelschwäche (HR [95 %-KI]: 4,33 [1,31; 14,34];  $p = 0,017$ ;  $p_{adj} = n. s.$ ) (Abbildung 52)
- Nackenschmerzen (HR [95 %-KI]: 0,52 [0,28; 0,98];  $p < 0,041$ ;  $p_{adj} = n. s.$ ) (Abbildung 53)

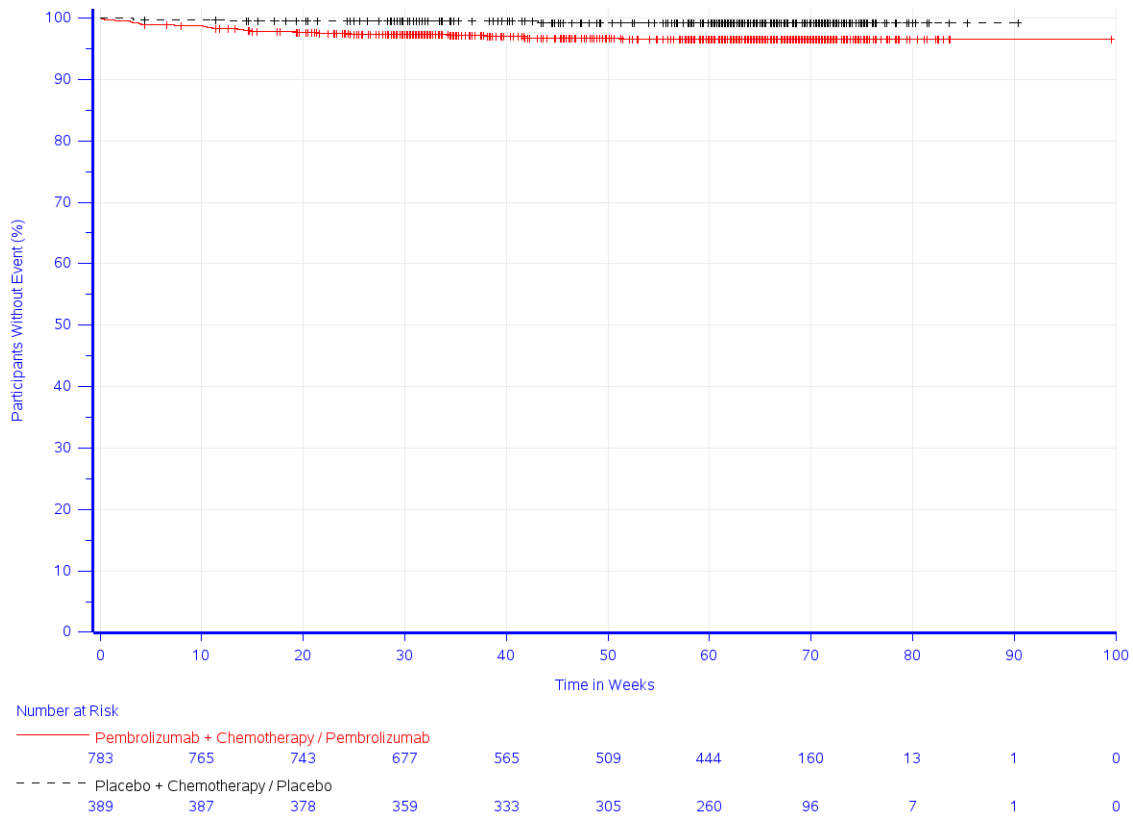
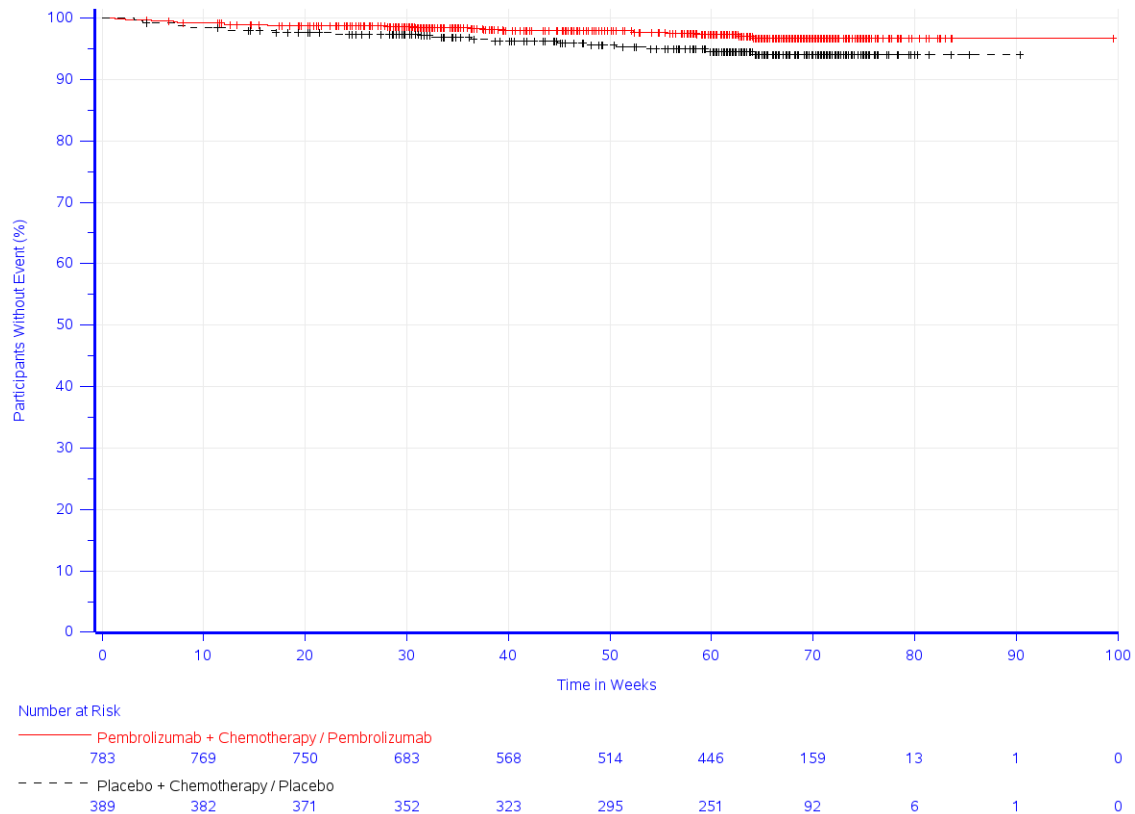


Abbildung 52: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Muskelschwäche für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT)

PT: Preferred Terms; SOC: Systemorganklasse



Database Cutoff Date: 23MAR2021

Adverse Event - Preferred Term: Neck pain

Abbildung 53: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Nackenschmerzen für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT)

PT: Preferred Terms; SOC: Systemorganklasse

In der Studie KEYNOTE 522 zeigt sich für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) in der SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums zwischen dem Interventionsarm und dem Kontrollarm kein signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 1,17 [0,98; 1,39];  $p = 0,082$ ;  $p_{\text{adj}} = 0,370$ ). Innerhalb der SOC zeigt sich ein signifikanter Unterschied hinsichtlich folgender PT (Tabelle 4-50):

- Nasenverstopfung (HR [95 %-KI]: 2,80 [1,08; 7,28];  $p = 0,034$ ;  $p_{\text{adj}} = \text{n. s}$ ) (Abbildung 54)



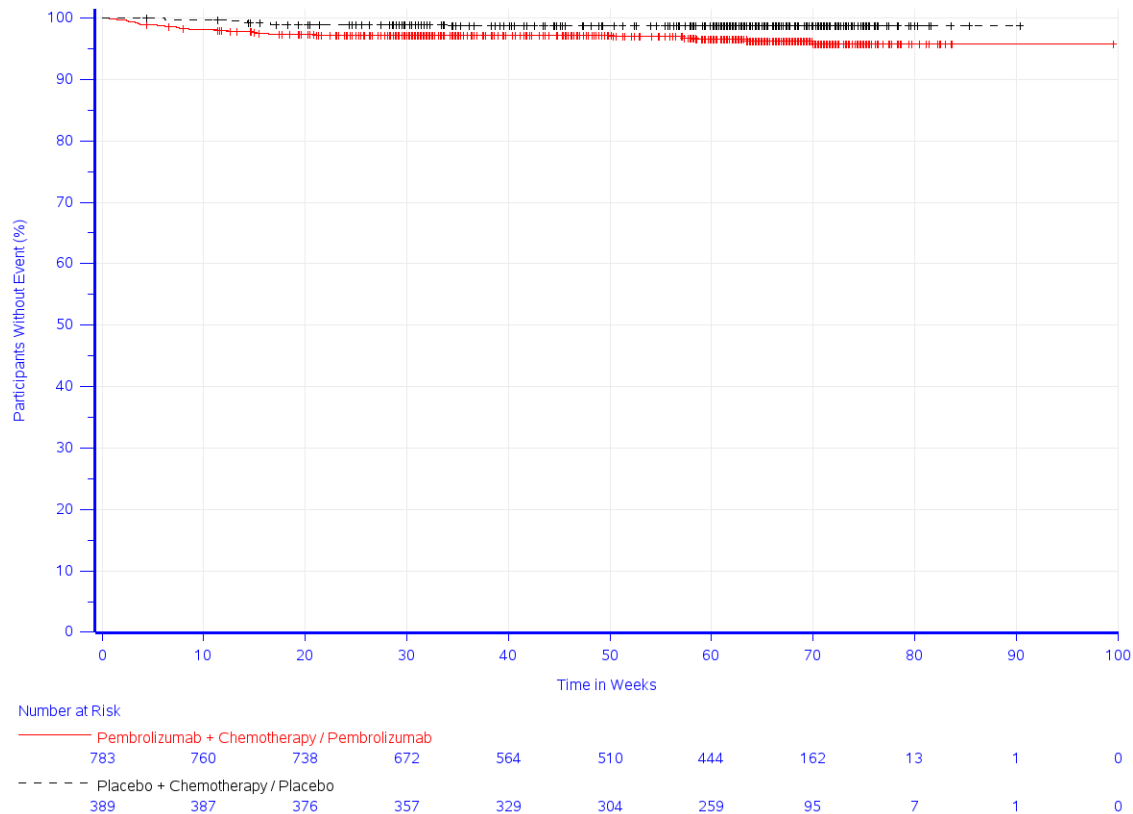


Abbildung 54: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Nasenverstopfung für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT)

PT: Preferred Terms; SOC: Systemorganklasse

In der Studie KEYNOTE 522 zeigt sich für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) in der SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes zwischen dem Interventionsarm und dem Kontrollarm ein signifikanter Unterschied zuungunsten von Pembrolizumab (HR [95 %-KI]: 1,17 [1,03; 1,34];  $p = 0,018$ ;  $p_{adj} = 0,197$ ) (Abbildung 55). Innerhalb der SOC zeigt sich ein signifikanter Unterschied hinsichtlich folgender PT (Tabelle 4-50):

- Dermatitis akneiform (HR [95 %-KI]: 2,24 [1,22; 4,09];  $p = 0,009$ ;  $p_{adj} = n. s.$ ) (Abbildung 56)
- Dermatitis allergische (HR [95 %-KI]: n. a. [n. a.; n. a.];  $p = 0,013$ ;  $p_{adj} = n. s.$ ) (Abbildung 57)
- Nageltoxizität (HR [95 %-KI]: 0,36 [0,15; 0,90];  $p = 0,028$ ;  $p_{adj} = n. s.$ ) (Abbildung 58)
- Juckreiz (HR [95 %-KI]: 1,41 [1,04; 1,92];  $p = 0,029$ ;  $p_{adj} = n. s.$ ) (Abbildung 59)
- Ausschlag (HR [95 %-KI]: 1,38 [1,09; 1,76];  $p = 0,008$ ;  $p_{adj} = n. s.$ ) (Abbildung 60)

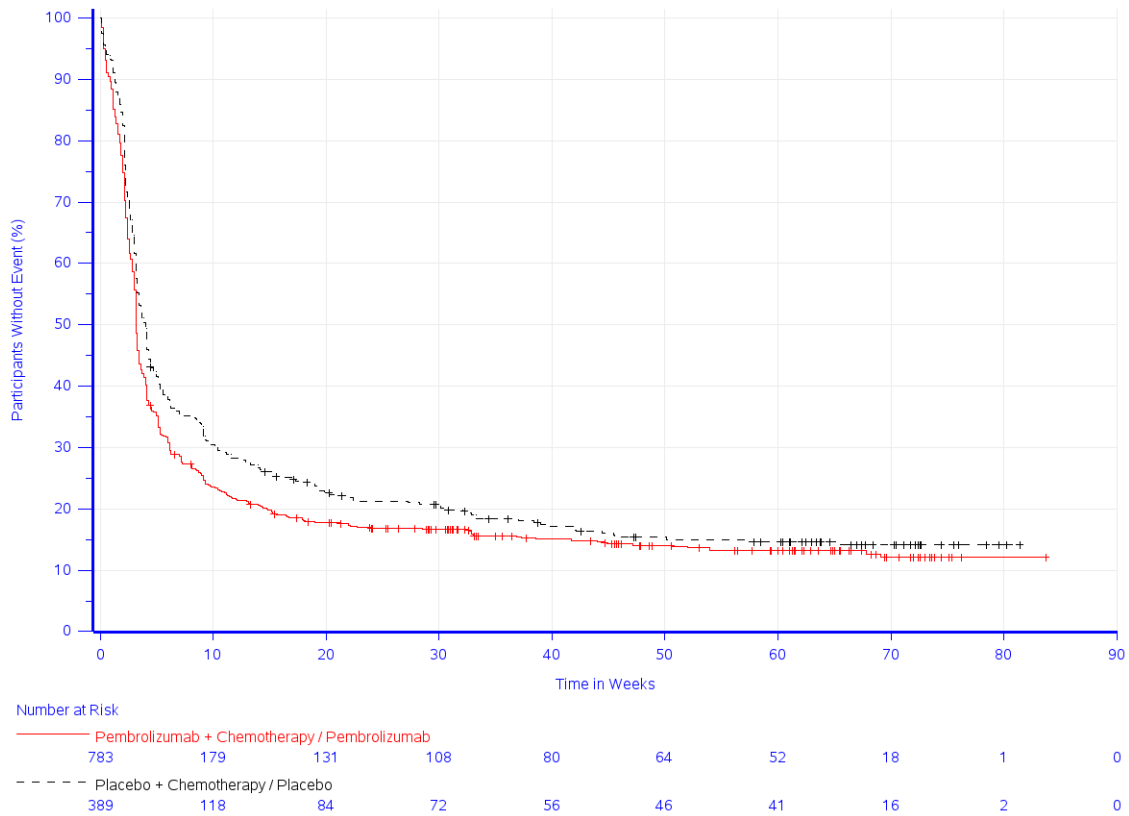


Abbildung 55: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT)

PT: Preferred Terms; SOC: Systemorganklasse

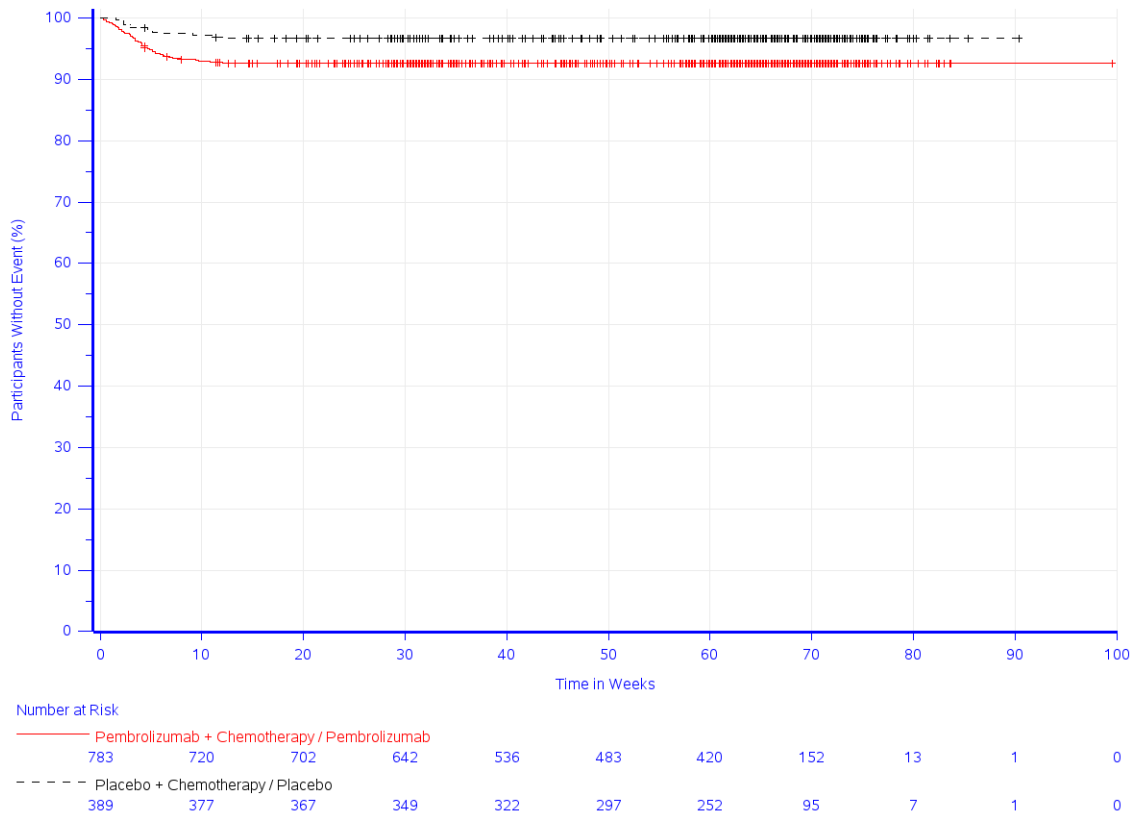


Abbildung 56: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Dermatitis akneiform für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT)

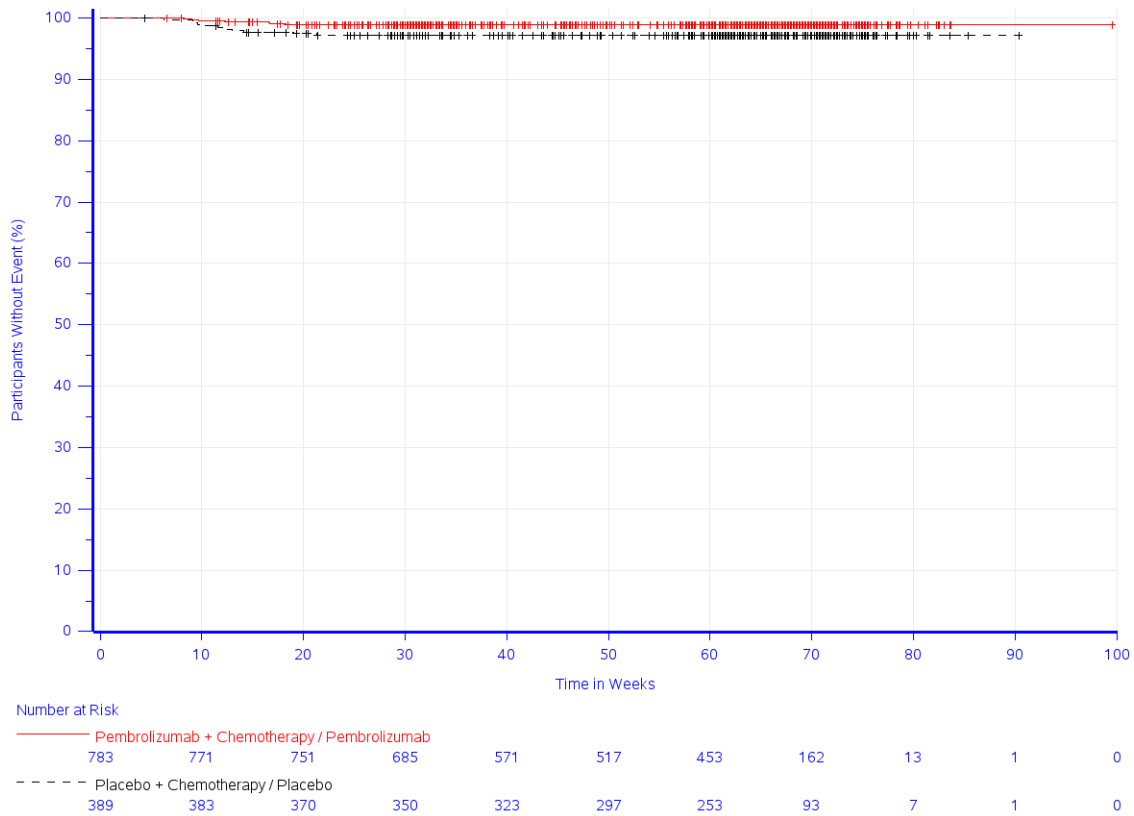
PT: Preferred Terms; SOC: Systemorganklasse



Database Cutoff Date: 23MAR2021  
 Adverse Event - Preferred Term: Dermatitis allergic

Abbildung 57: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Dermatitis allergische für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT)

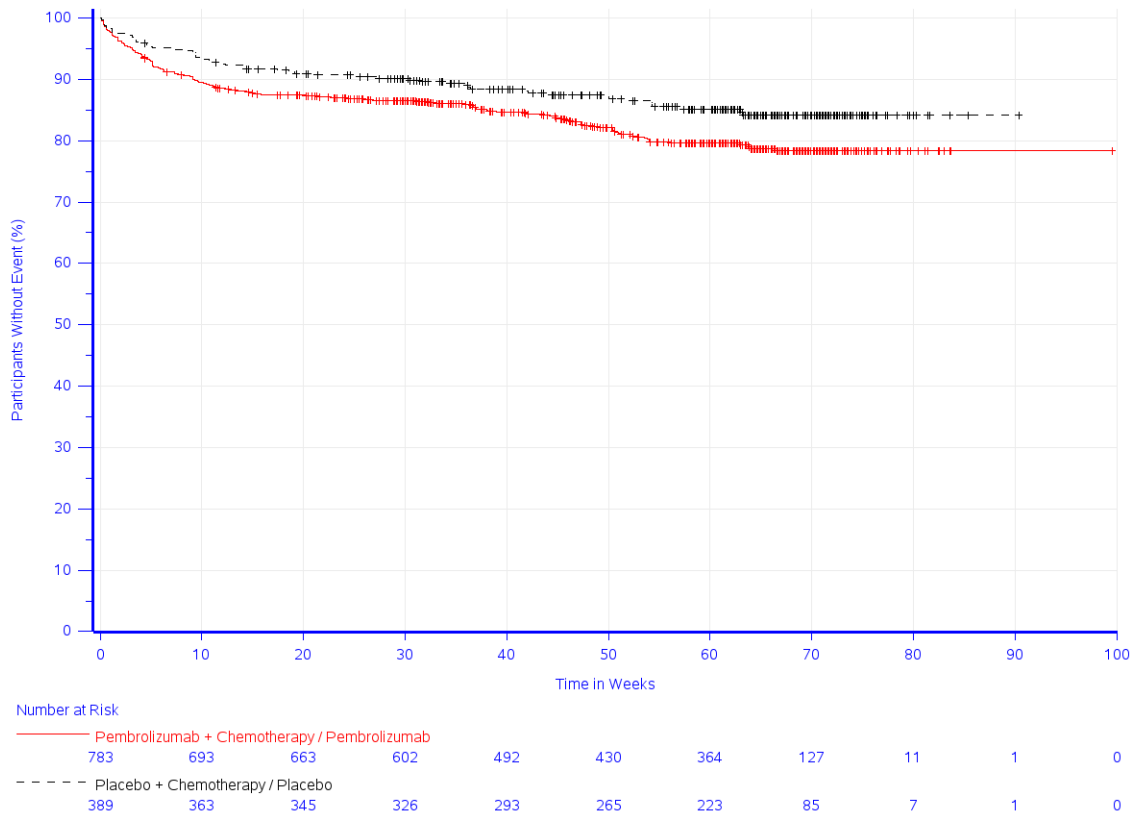
PT: Preferred Terms; SOC: Systemorganklasse



Database Cutoff Date: 23MAR2021  
 Adverse Event - Preferred Term: Nail toxicity

Abbildung 58: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Nageltoxizität für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT)

PT: Preferred Terms; SOC: Systemorganklasse



Database Cutoff Date: 23MAR2021  
 Adverse Event - Preferred Term: Pruritus

Abbildung 59: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Juckreiz für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT)

PT: Preferred Terms; SOC: Systemorganklasse

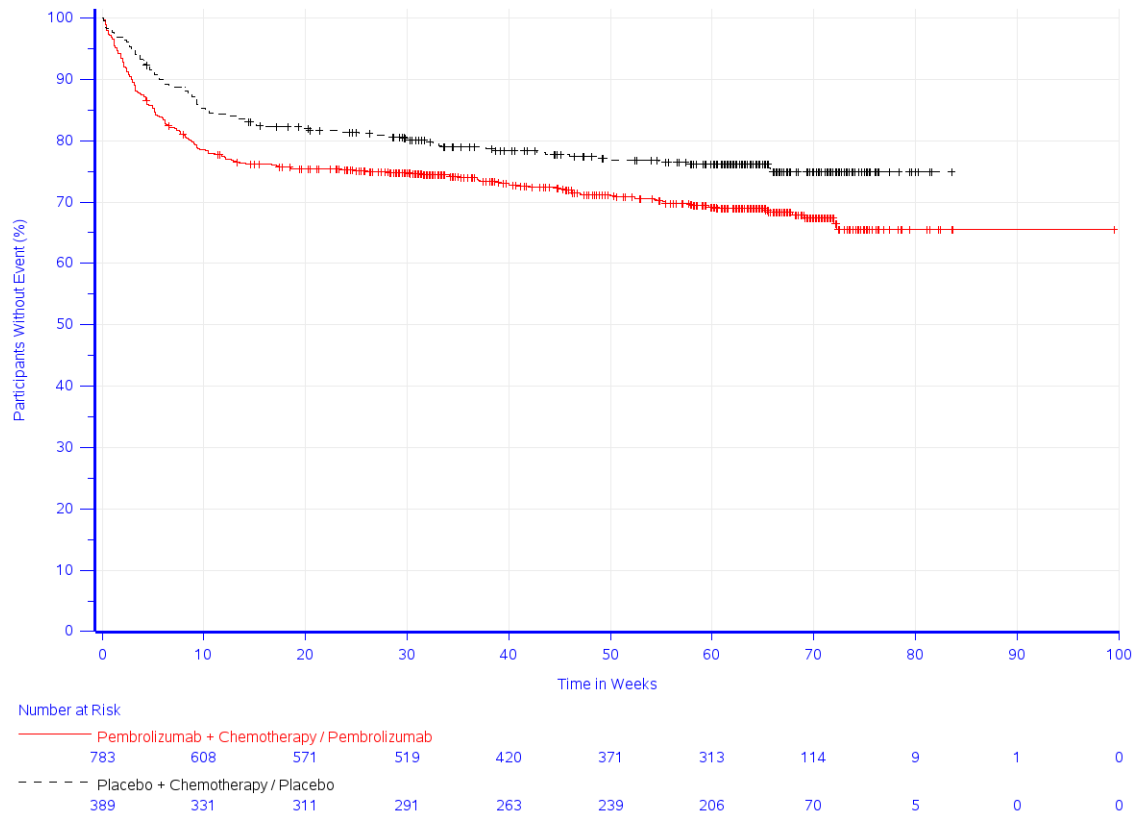


Abbildung 60: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Ausschlag für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT)

PT: Preferred Terms; SOC: Systemorganklasse

In der Studie KEYNOTE 522 zeigt sich für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) in der SOC Gefäßerkrankungen zwischen dem Interventionsarm und dem Kontrollarm kein signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 1,04 [0,83; 1,29];  $p = 0,740$ ;  $p_{\text{adj}} = 0,864$ ). Innerhalb der SOC zeigt sich ein signifikanter Unterschied hinsichtlich folgendem PT (Tabelle 4-50):

- Hypotonie (HR [95 %-KI]: 2,27 [1,10; 4,68];  $p = 0,026$ ;  $p_{\text{adj}} = \text{n. s.}$ ) (Abbildung 61)

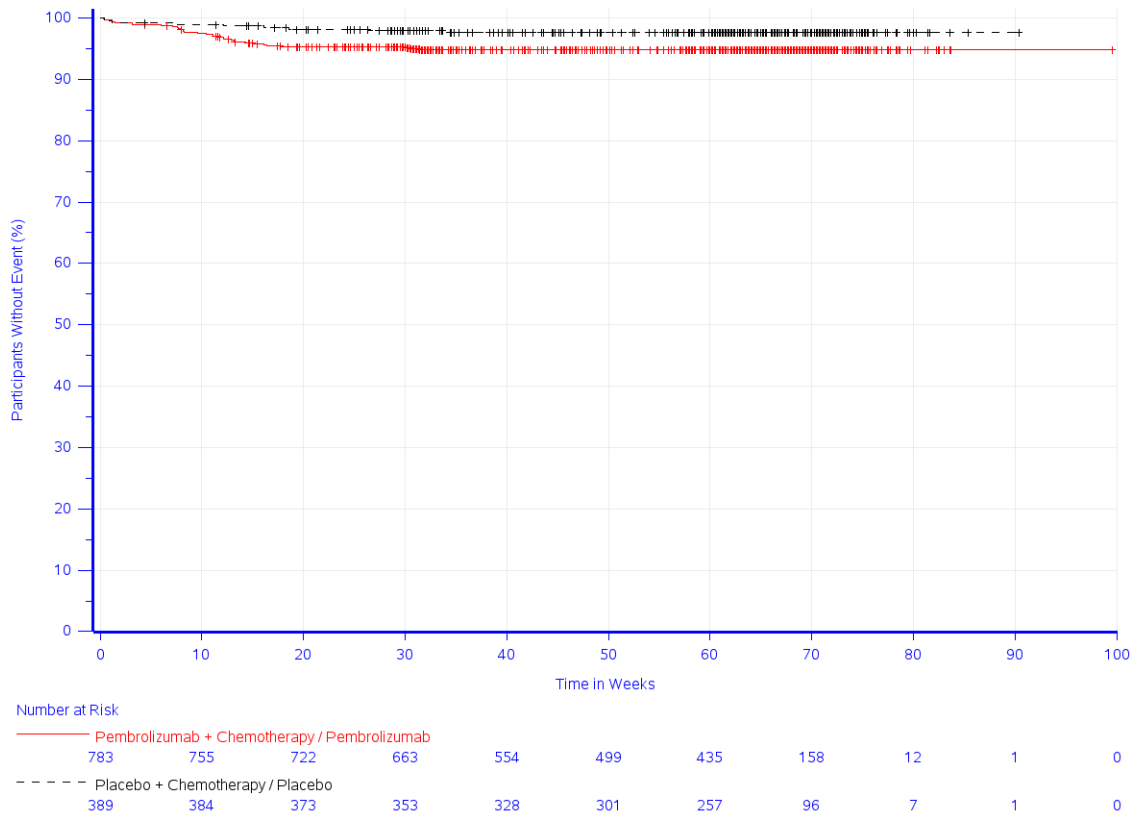


Abbildung 61: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Hypotonie für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT)

PT: Preferred Terms; SOC: Systemorganklasse



**Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT)**

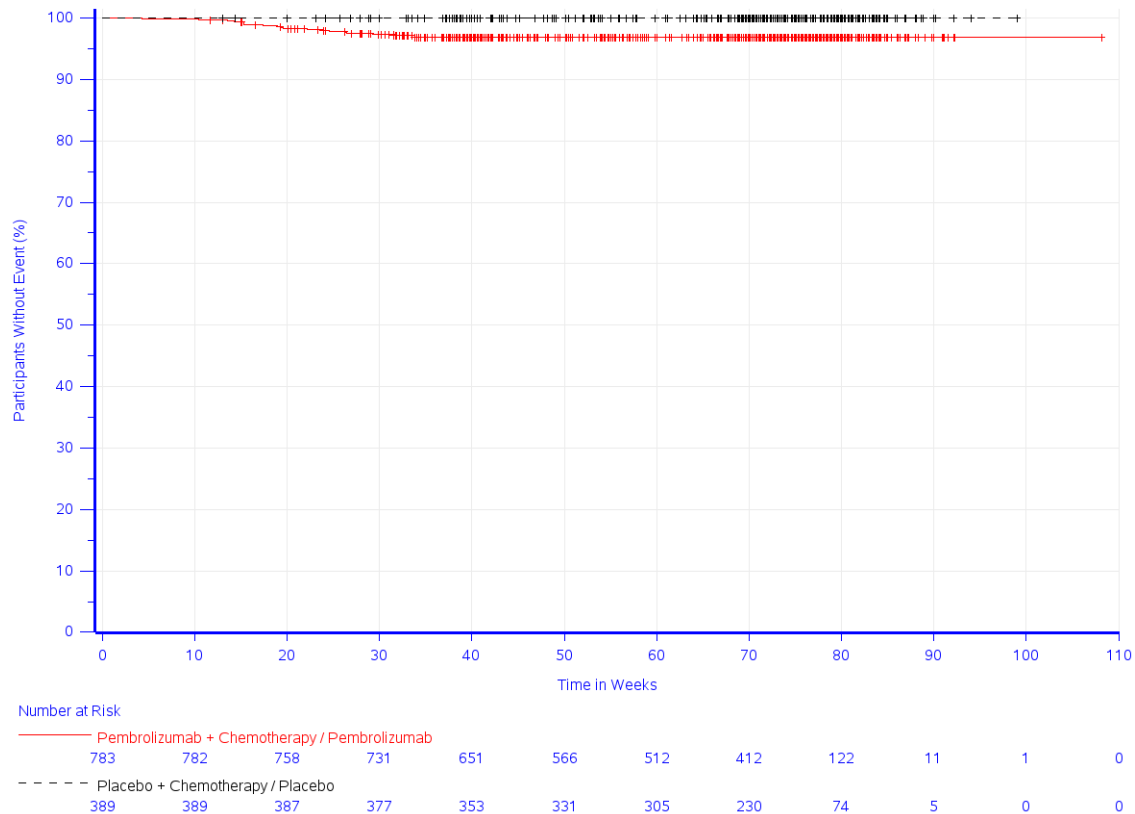
Tabelle 4-51: Ergebnisse für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 522 <sup>a</sup>	Pembrolizumab + Chemotherapie <sup>b</sup> / Pembrolizumab (N <sup>d</sup> =783)		Placebo + Chemotherapie <sup>c</sup> / Placebo (N <sup>d</sup> =389)		Pembrolizumab + Chemotherapie <sup>b</sup> / Pembrolizumab vs. Placebo + Chemotherapie <sup>c</sup> / Placebo		
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) <sup>e</sup>	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>f</sup> in Wochen [95 %-KI]	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>f</sup> in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio <sup>g</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>g,h</sup>	Adjustierter p-Wert <sup>i</sup>
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	154 (19,7)	Nicht erreicht [-; -]	58 (14,9)	Nicht erreicht [-; -]	1,34 [0,99; 1,81]	0,060	0,160
Anaemie	20 (2,6)	Nicht erreicht [-; -]	9 (2,3)	Nicht erreicht [-; -]	1,10 [0,50; 2,43]	0,804	n.s.
Febrile Neutropenie	118 (15,1)	Nicht erreicht [-; -]	47 (12,1)	Nicht erreicht [-; -]	1,26 [0,90; 1,76]	0,183	n.s.
Neutropenie	12 (1,5)	Nicht erreicht [-; -]	1 (0,3)	Nicht erreicht [-; -]	6,04 [0,79; 46,49]	0,084	n.s.
Panzytopenie	11 (1,4)	Nicht erreicht [-; -]	4 (1,0)	Nicht erreicht [-; -]	1,38 [0,44; 4,34]	0,580	n.s.
Herzerkrankungen	13 (1,7)	Nicht erreicht [-; -]	3 (0,8)	Nicht erreicht [-; -]	2,23 [0,64; 7,83]	0,210	0,259
Endokrine Erkrankungen	24 (3,1)	Nicht erreicht [-; -]	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	< 0,001	0,008
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	37 (4,7)	Nicht erreicht [-; -]	9 (2,3)	Nicht erreicht [-; -]	2,09 [1,01; 4,33]	0,047	0,151
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	42 (5,4)	Nicht erreicht [-; -]	9 (2,3)	Nicht erreicht [-; -]	2,39 [1,16; 4,91]	0,018	0,142
Fieber	29 (3,7)	Nicht erreicht [-; -]	2 (0,5)	Nicht erreicht [-; -]	7,32 [1,75; 30,68]	0,006	0,006
Leber- und Gallenerkrankungen	17 (2,2)	Nicht erreicht [-; -]	1 (0,3)	Nicht erreicht [-; -]	8,74 [1,16; 65,65]	0,035	0,151
Erkrankungen des Immunsystems	11 (1,4)	Nicht erreicht [-; -]	1 (0,3)	Nicht erreicht [-; -]	5,58 [0,72; 43,23]	0,100	0,177
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	86 (11,0)	Nicht erreicht [-; -]	31 (8,0)	Nicht erreicht [-; -]	1,44 [0,96; 2,17]	0,082	0,166
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	23 (2,9)	Nicht erreicht [-; -]	4 (1,0)	Nicht erreicht [-; -]	2,97 [1,03; 8,58]	0,045	0,151
Untersuchungen	16 (2,0)	Nicht erreicht [-; -]	3 (0,8)	Nicht erreicht [-; -]	2,69 [0,78; 9,22]	0,116	0,186
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	14 (1,8)	Nicht erreicht [-; -]	3 (0,8)	Nicht erreicht [-; -]	2,36 [0,68; 8,22]	0,176	0,235
Erkrankungen des Nervensystems	16 (2,0)	Nicht erreicht [-; -]	5 (1,3)	Nicht erreicht [-; -]	1,67 [0,61; 4,57]	0,315	0,360
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	17 (2,2)	Nicht erreicht [-; -]	4 (1,0)	Nicht erreicht [-; -]	2,16 [0,73; 6,41]	0,167	0,235
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	23 (2,9)	Nicht erreicht [-; -]	9 (2,3)	Nicht erreicht [-; -]	1,31 [0,60; 2,82]	0,498	0,498
Lungenembolie	12 (1,5)	Nicht erreicht [-; -]	2 (0,5)	Nicht erreicht [-; -]	3,05 [0,68; 13,63]	0,144	n.s.

Studie: KEYNOTE 522 <sup>a</sup>	Pembrolizumab + Chemotherapie <sup>b</sup> / Pembrolizumab (N <sup>d</sup> =783)		Placebo + Chemotherapie <sup>c</sup> / Placebo (N <sup>d</sup> =389)		Pembrolizumab + Chemotherapie <sup>b</sup> / Pembrolizumab vs. Placebo + Chemotherapie <sup>c</sup> / Placebo		
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) <sup>e</sup>	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>f</sup> in Wochen [95 %-KI]	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>f</sup> in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio <sup>g</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>g,h</sup>	Adjustierter p-Wert <sup>i</sup>
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	12 (1,5)	Nicht erreicht [-; -]	1 (0,3)	Nicht erreicht [-; -]	6,07 [0,79; 46,67]	0,083	0,166
Gefäßerkrankungen	11 (1,4)	Nicht erreicht [-; -]	3 (0,8)	Nicht erreicht [-; -]	1,84 [0,51; 6,59]	0,350	0,374

a: Datenschnitt: 23. März 2021  
b: Pembrolizumab + Paclitaxel + Carboplatin x 4 Zyklen, gefolgt von Pembrolizumab + [Doxorubicin oder Epirubicin] + Cyclophosphamid x 4 Zyklen  
c: Placebo + Paclitaxel + Carboplatin x 4 Zyklen, gefolgt von Placebo + [Doxorubicin oder Epirubicin] + Cyclophosphamid x 4 Zyklen  
d: Anzahl der Patienten: All-Participants-as-Treated-Population  
e: Eine Systemorganklasse oder ein spezifisches unerwünschtes Ereignis werden dargestellt, wenn Ereignisse bei mindestens 5 % der Patient:innen in einem Studienarm der Ereignisse bei mindestens 10 Patient:innen und bei mindestens 1 % der Patient:innen in einem Studienarm auftreten  
f: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten  
g: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate (Wald-Konfidenzintervall)  
h: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme)  
i: 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  
dFDR: Double False Discovery Rate; FDR: False Discovery Rate; KI: Konfidenzintervall; n: Patient:innen mit Ereignis; N: Anzahl der Patient:innen; n. a.: Nicht anwendbar; n. s.: Nicht signifikant (Adjustierter p-Wert  $\geq 0,05$ ); PT: Preferred Terms; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse

In der Studie KEYNOTE 522 zeigt sich für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) in der SOC Endokrine Erkrankungen (Abbildung 62) zwischen dem Interventionsarm und dem Kontrollarm ein signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: n. a. [n. a.; n. a.];  $p < 0,001$ ;  $p_{adj} = 0,008$ ) zuungunsten von Pembrolizumab (Tabelle 4-51). Innerhalb der SOC zeigt sich kein signifikanter Unterschied in den PT.

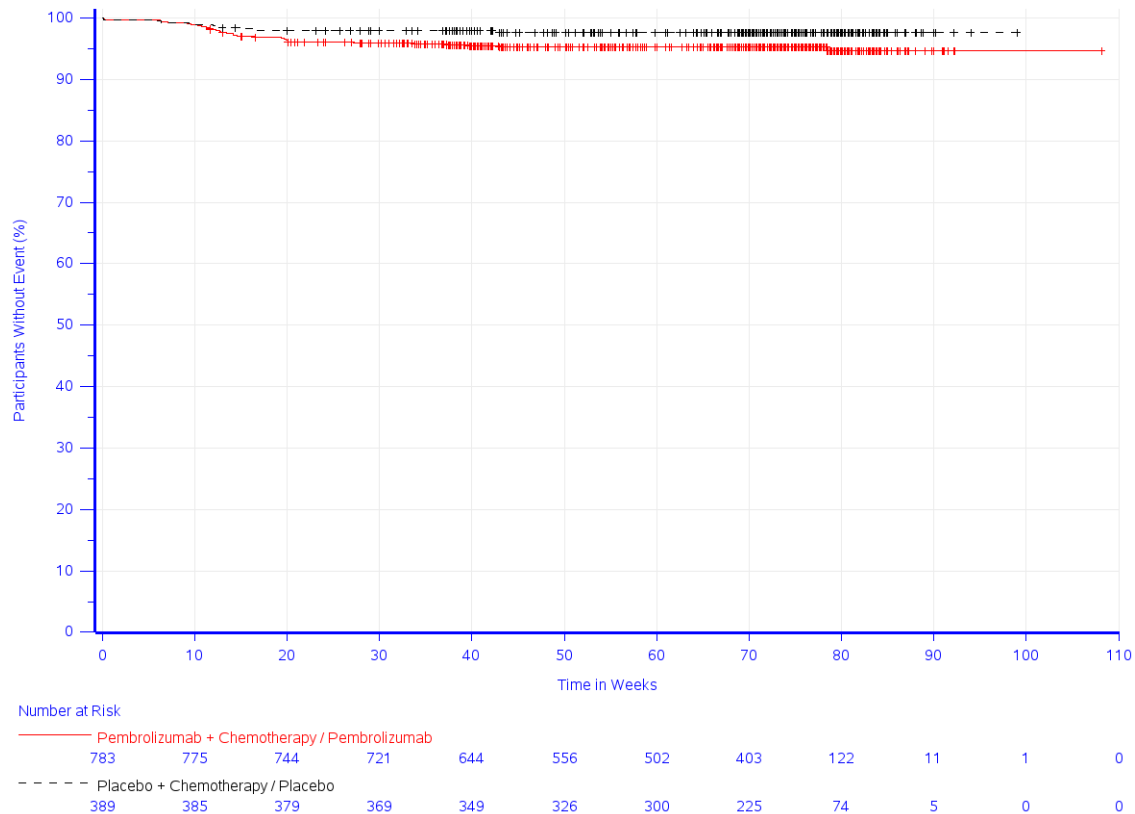


Database Cutoff Date: 23MAR2021  
 Serious Adverse Event - System Organ Class: Endocrine disorders

Abbildung 62: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Endokrine Erkrankungen für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT)

PT: Preferred Terms; SOC: Systemorganklasse

In der Studie KEYNOTE 522 zeigt sich für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) in der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts zwischen (Abbildung 63) dem Interventionsarm und dem Kontrollarm ein signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 2,09 [1,01; 4,33];  $p = 0,047$ ;  $p_{adj} = 0,151$ ) zuungunsten von Pembrolizumab (Tabelle 4-51). Innerhalb der SOC zeigt sich kein signifikanter Unterschied in den PT.



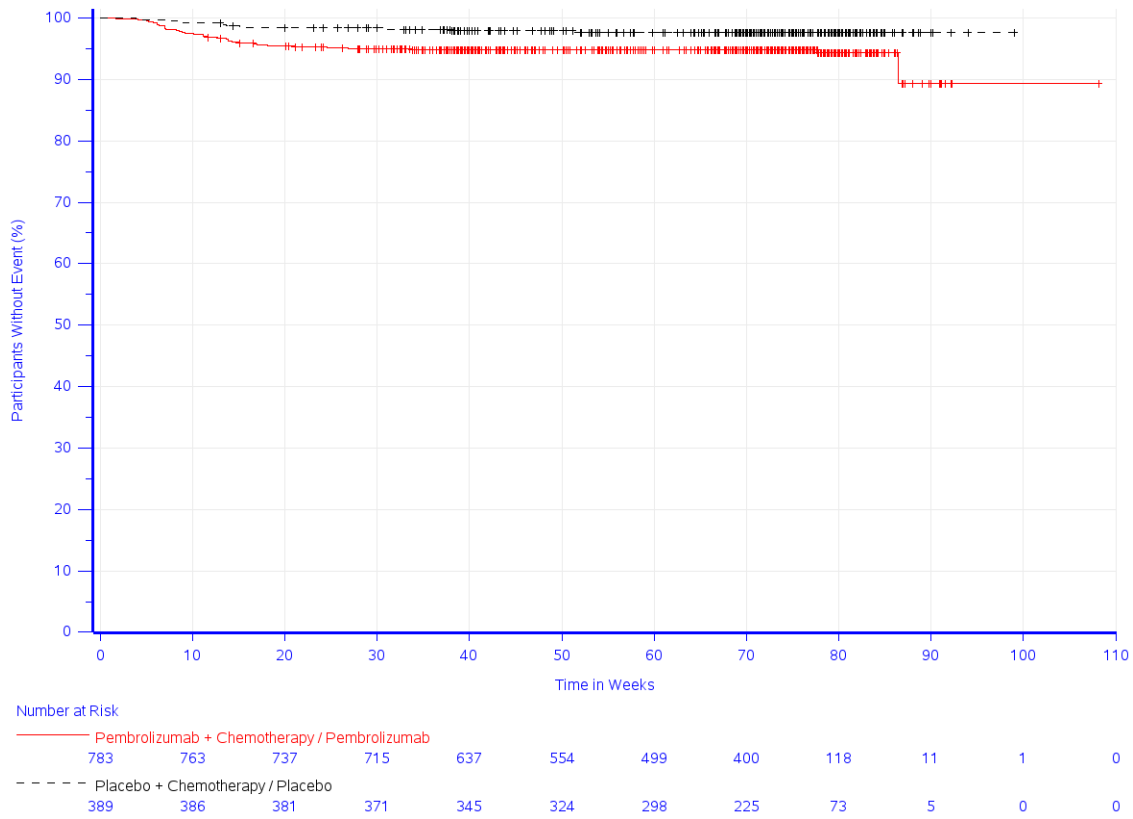
Database Cutoff Date: 23MAR2021  
 Serious Adverse Event - System Organ Class: Gastrointestinal disorders

Abbildung 63: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT)

PT: Preferred Terms; SOC: Systemorganklasse

In der Studie KEYNOTE 522 zeigt sich für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) in der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (Abbildung 64) zwischen dem Interventionsarm und dem Kontrollarm ein signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 2,39 [1,16; 4,91];  $p = 0,018$ ;  $p_{adj} = 0,142$ ) zuungunsten von Pembrolizumab. Innerhalb der SOC zeigt sich ein signifikanter Unterschied hinsichtlich folgendem PT (Tabelle 4-51):

- Fieber (HR [95 %-KI]: 7,32 [1,75; 30,68];  $p = 0,006$ ;  $p_{adj} = 0,006$ ) (Abbildung 65)



Database Cutoff Date: 23MAR2021  
 Serious Adverse Event - System Organ Class: General disorders and administration site conditions

Abbildung 64: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT)

PT: Preferred Terms; SOC: Systemorganklasse

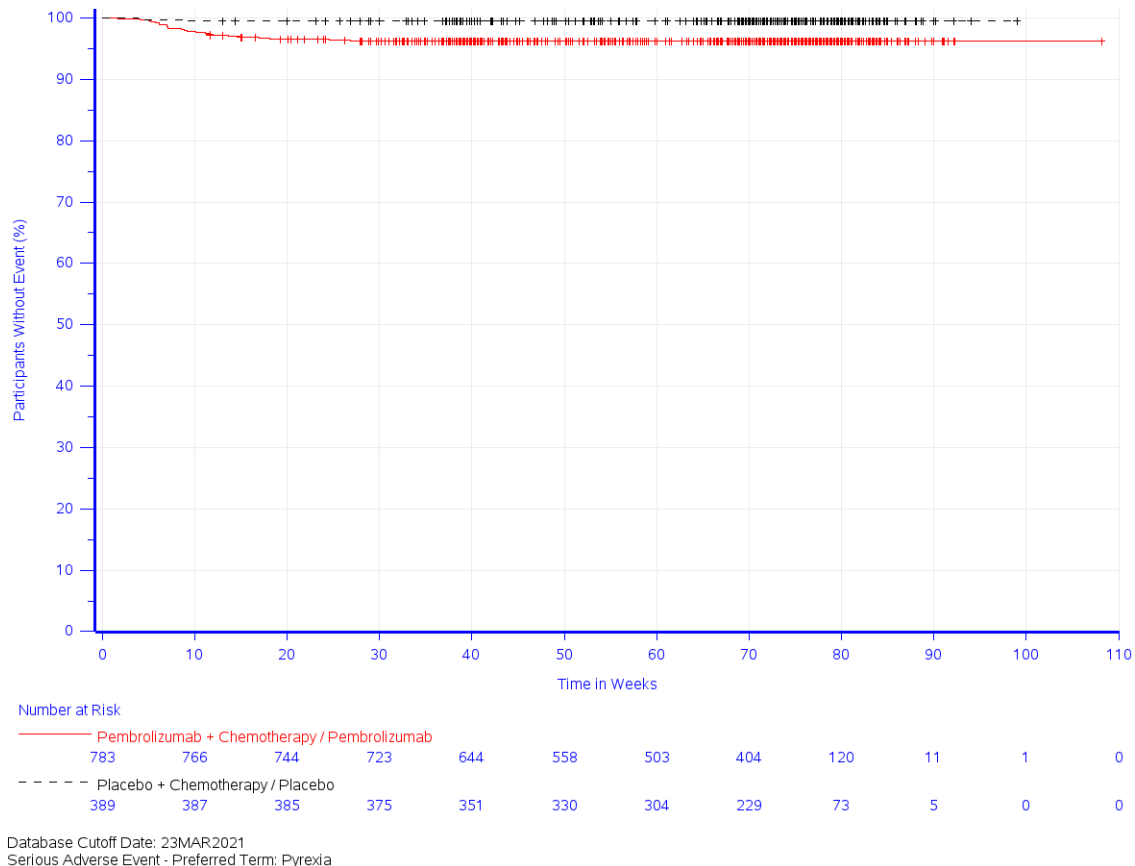


Abbildung 65: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Fieber für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT)

PT: Preferred Terms; SOC: Systemorganklasse

In der Studie KEYNOTE 522 zeigt sich für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) in der SOC Leber- und Gallenerkrankungen (Abbildung 66) zwischen dem Interventionsarm und dem Kontrollarm ein signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 8,74 [1,16; 65,65];  $p = 0,035$ ;  $p_{adj} = 0,151$ ) zuungunsten von Pembrolizumab (Tabelle 4-51). Innerhalb der SOC zeigt sich kein signifikanter Unterschied in den PT.



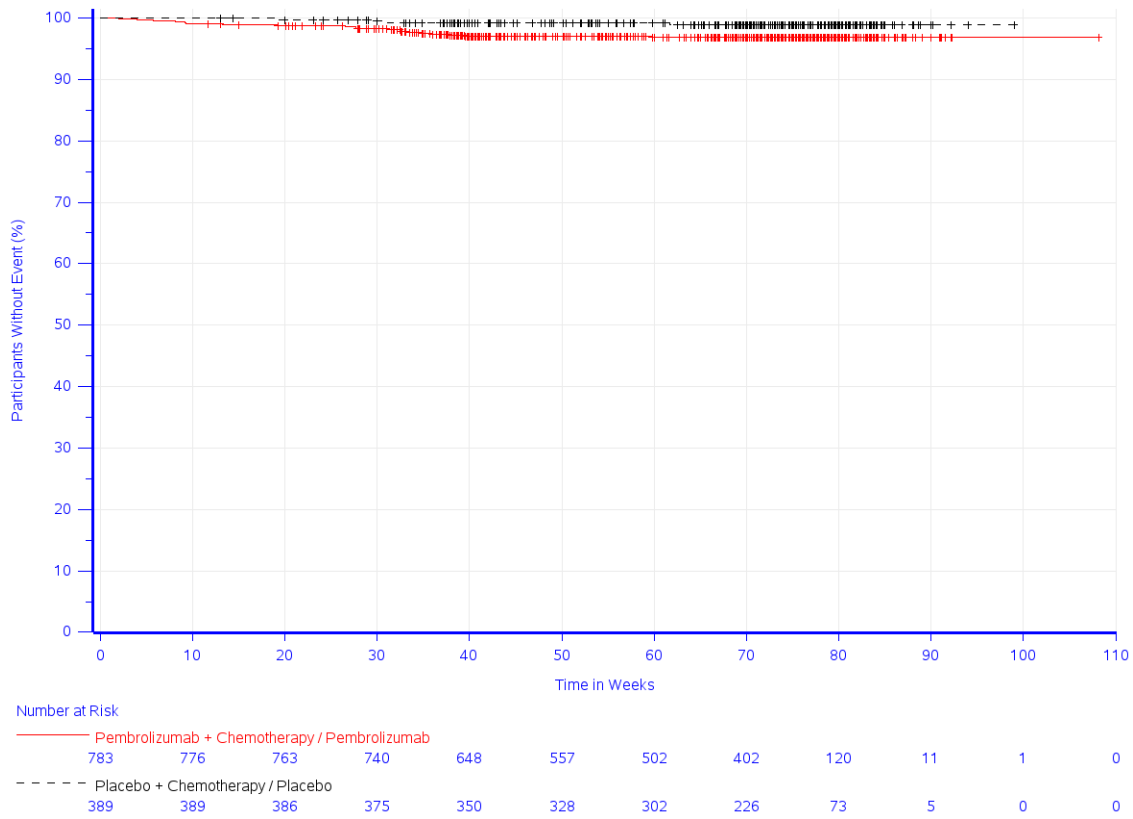
Database Cutoff Date: 23MAR2021

Serious Adverse Event - System Organ Class: Hepatobiliary disorders

Abbildung 66: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Leber- und Gallenerkrankungen für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT)

PT: Preferred Terms; SOC: Systemorganklasse

In der Studie KEYNOTE 522 zeigt sich für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) in der SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (Abbildung 67) zwischen dem Interventionsarm und dem Kontrollarm ein signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 2,97 [1,03; 8,58];  $p = 0,045$ ;  $p_{\text{adj}} = 0,151$ ) zuungunsten von Pembrolizumab (Tabelle 4-51). Innerhalb der SOC zeigt sich kein signifikanter Unterschied in den PT.



Database Cutoff Date: 23MAR2021  
 Serious Adverse Event - System Organ Class: Injury, poisoning and procedural complications

Abbildung 67: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Verletzungen, Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT)

PT: Preferred Terms; SOC: Systemorganklasse



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

Tabelle 4-52: Ergebnisse für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 522 <sup>a</sup>	Pembrolizumab + Chemotherapie <sup>b</sup> / Pembrolizumab (N <sup>d</sup> =783)		Placebo + Chemotherapie <sup>c</sup> / Placebo (N <sup>d</sup> =389)		Pembrolizumab + Chemotherapie <sup>b</sup> / Pembrolizumab vs. Placebo + Chemotherapie <sup>c</sup> / Placebo		
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) <sup>e</sup>	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>f</sup> in Wochen [95 %-KI]	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>f</sup> in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio <sup>g</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>g,h</sup>	Adjustierter p-Wert <sup>i</sup>
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	433 (55,3)	18,9 [16,1; 24,0]	196 (50,4)	35,0 [17,1; -]	1,13 [0,95; 1,34]	0,155	0,245
Anaemie	153 (19,5)	Nicht erreicht [-; -]	61 (15,7)	Nicht erreicht [-; -]	1,28 [0,95; 1,72]	0,106	n.s.
Febrile Neutropenie	144 (18,4)	Nicht erreicht [-; -]	63 (16,2)	Nicht erreicht [-; -]	1,14 [0,85; 1,53]	0,395	n.s.
Leukopenie	33 (4,2)	Nicht erreicht [-; -]	16 (4,1)	Nicht erreicht [-; -]	1,03 [0,57; 1,88]	0,916	n.s.
Neutropenie	276 (35,2)	Nicht erreicht [-; -]	134 (34,4)	Nicht erreicht [-; -]	1,04 [0,85; 1,28]	0,707	n.s.
Panzytopenie	14 (1,8)	Nicht erreicht [-; -]	5 (1,3)	Nicht erreicht [-; -]	1,42 [0,51; 3,94]	0,503	n.s.
Thrombozytopenie	21 (2,7)	Nicht erreicht [-; -]	12 (3,1)	Nicht erreicht [-; -]	0,88 [0,43; 1,79]	0,720	n.s.
Herzerkrankungen	15 (1,9)	Nicht erreicht [-; -]	4 (1,0)	Nicht erreicht [-; -]	1,99 [0,66; 6,00]	0,221	0,286
Endokrine Erkrankungen	25 (3,2)	Nicht erreicht [-; -]	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	< 0,001	0,003
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	92 (11,7)	Nicht erreicht [-; -]	28 (7,2)	Nicht erreicht [-; -]	1,69 [1,11; 2,59]	0,015	0,056
Diarrhoe	25 (3,2)	Nicht erreicht [-; -]	7 (1,8)	Nicht erreicht [-; -]	1,82 [0,79; 4,22]	0,160	n.s.
Uebelkeit	29 (3,7)	Nicht erreicht [-; -]	7 (1,8)	Nicht erreicht [-; -]	2,12 [0,93; 4,84]	0,075	n.s.
Stomatitis	13 (1,7)	Nicht erreicht [-; -]	1 (0,3)	Nicht erreicht [-; -]	6,58 [0,86; 50,28]	0,069	n.s.
Erbrechen	21 (2,7)	Nicht erreicht [-; -]	6 (1,5)	Nicht erreicht [-; -]	1,78 [0,72; 4,42]	0,211	n.s.
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	90 (11,5)	86,4 [86,4; -]	24 (6,2)	Nicht erreicht [-; -]	1,95 [1,25; 3,07]	0,004	0,022
Asthenie	31 (4,0)	Nicht erreicht [-; -]	9 (2,3)	Nicht erreicht [-; -]	1,76 [0,84; 3,70]	0,136	n.s.
Erschöpfung	30 (3,8)	Nicht erreicht [-; -]	6 (1,5)	Nicht erreicht [-; -]	2,55 [1,06; 6,13]	0,036	n.s.
Fieber	10 (1,3)	Nicht erreicht [-; -]	1 (0,3)	Nicht erreicht [-; -]	5,04 [0,65; 39,38]	0,123	n.s.
Leber- und Gallenerkrankungen	24 (3,1)	Nicht erreicht [-; -]	2 (0,5)	Nicht erreicht [-; -]	6,29 [1,49; 26,62]	0,012	0,056
Erkrankungen des Immunsystems	13 (1,7)	Nicht erreicht [-; -]	3 (0,8)	Nicht erreicht [-; -]	2,17 [0,62; 7,63]	0,226	0,286
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	102 (13,0)	Nicht erreicht [-; -]	38 (9,8)	Nicht erreicht [-; -]	1,41 [0,97; 2,04]	0,072	0,167

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

Studie: KEYNOTE 522 <sup>a</sup>	Pembrolizumab + Chemotherapie <sup>b</sup> / Pembrolizumab (N <sup>d</sup> =783)		Placebo + Chemotherapie <sup>c</sup> / Placebo (N <sup>d</sup> =389)		Pembrolizumab + Chemotherapie <sup>b</sup> / Pembrolizumab vs. Placebo + Chemotherapie <sup>c</sup> / Placebo		
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) <sup>e</sup>	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>f</sup> in Wochen [95 %-KI]	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>f</sup> in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio <sup>g</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>g,h</sup>	Adjustierter p-Wert <sup>i</sup>
Harnwegsinfektion	14 (1,8)	Nicht erreicht [-; -]	3 (0,8)	Nicht erreicht [-; -]	2,37 [0,68; 8,25]	0,175	n.s.
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	37 (4,7)	Nicht erreicht [-; -]	11 (2,8)	Nicht erreicht [-; -]	1,80 [0,92; 3,53]	0,088	0,167
Untersuchungen	229 (29,2)	Nicht erreicht [-; -]	123 (31,6)	Nicht erreicht [-; -]	0,90 [0,73; 1,13]	0,371	0,392
Alaninaminotransferase erhöht	50 (6,4)	Nicht erreicht [-; -]	11 (2,8)	Nicht erreicht [-; -]	2,35 [1,22; 4,51]	0,010	n.s.
Aspartataminotransferase erhöht	25 (3,2)	Nicht erreicht [-; -]	2 (0,5)	Nicht erreicht [-; -]	6,49 [1,54; 27,41]	0,011	n.s.
Gamma-Glutamyltransferase erhöht	12 (1,5)	Nicht erreicht [-; -]	1 (0,3)	Nicht erreicht [-; -]	6,10 [0,79; 46,94]	0,082	n.s.
Lymphozytenzahl erniedrigt	12 (1,5)	Nicht erreicht [-; -]	5 (1,3)	Nicht erreicht [-; -]	1,21 [0,43; 3,45]	0,715	n.s.
Neutrophilenzahl erniedrigt	149 (19,0)	Nicht erreicht [-; -]	92 (23,7)	Nicht erreicht [-; -]	0,76 [0,59; 0,99]	0,043	n.s.
Thrombozytenzahl vermindert	22 (2,8)	Nicht erreicht [-; -]	4 (1,0)	Nicht erreicht [-; -]	2,80 [0,96; 8,13]	0,058	n.s.
Leukozytenzahl erniedrigt	61 (7,8)	Nicht erreicht [-; -]	21 (5,4)	Nicht erreicht [-; -]	1,47 [0,90; 2,42]	0,126	n.s.
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	52 (6,6)	Nicht erreicht [-; -]	16 (4,1)	Nicht erreicht [-; -]	1,67 [0,96; 2,93]	0,072	0,167
Hypokalaemie	15 (1,9)	Nicht erreicht [-; -]	4 (1,0)	Nicht erreicht [-; -]	1,90 [0,63; 5,72]	0,254	n.s.
Hyponatraemie	13 (1,7)	Nicht erreicht [-; -]	2 (0,5)	Nicht erreicht [-; -]	3,28 [0,74; 14,53]	0,118	n.s.
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	20 (2,6)	Nicht erreicht [-; -]	4 (1,0)	Nicht erreicht [-; -]	2,62 [0,90; 7,68]	0,078	0,167
Erkrankungen des Nervensystems	48 (6,1)	Nicht erreicht [-; -]	31 (8,0)	Nicht erreicht [-; -]	0,79 [0,50; 1,23]	0,296	0,331
Periphere Neuropathie	15 (1,9)	Nicht erreicht [-; -]	4 (1,0)	Nicht erreicht [-; -]	1,89 [0,63; 5,68]	0,260	n.s.
Periphere sensorische Neuropathie	11 (1,4)	Nicht erreicht [-; -]	5 (1,3)	Nicht erreicht [-; -]	1,12 [0,39; 3,21]	0,838	n.s.
Psychiatrische Erkrankungen	12 (1,5)	Nicht erreicht [-; -]	3 (0,8)	Nicht erreicht [-; -]	2,06 [0,58; 7,31]	0,262	0,311
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	23 (2,9)	Nicht erreicht [-; -]	5 (1,3)	Nicht erreicht [-; -]	2,37 [0,90; 6,23]	0,081	0,167
Akute Nierenschädigung	11 (1,4)	Nicht erreicht [-; -]	1 (0,3)	Nicht erreicht [-; -]	5,71 [0,74; 44,24]	0,095	n.s.
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	10 (1,3)	Nicht erreicht [-; -]	4 (1,0)	Nicht erreicht [-; -]	1,35 [0,42; 4,32]	0,609	0,609

Studie: KEYNOTE 522 <sup>a</sup>	Pembrolizumab + Chemotherapie <sup>b</sup> / Pembrolizumab (N <sup>d</sup> =783)		Placebo + Chemotherapie <sup>c</sup> / Placebo (N <sup>d</sup> =389)		Pembrolizumab + Chemotherapie <sup>b</sup> / Pembrolizumab vs. Placebo + Chemotherapie <sup>c</sup> / Placebo		
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) <sup>e</sup>	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>f</sup> in Wochen [95 %-KI]	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>f</sup> in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio <sup>g</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>g,h</sup>	Adjustierter p-Wert <sup>i</sup>
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	27 (3,4)	Nicht erreicht [-; -]	7 (1,8)	Nicht erreicht [-; -]	1,98 [0,86; 4,56]	0,106	0,184
Lungenembolie	15 (1,9)	Nicht erreicht [-; -]	2 (0,5)	Nicht erreicht [-; -]	3,84 [0,88; 16,80]	0,074	n.s.
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	49 (6,3)	Nicht erreicht [-; -]	3 (0,8)	Nicht erreicht [-; -]	8,54 [2,66; 27,39]	< 0,001	0,003
Ausschlag	14 (1,8)	Nicht erreicht [-; -]	1 (0,3)	Nicht erreicht [-; -]	7,26 [0,95; 55,32]	0,056	n.s.
Ausschlag makulo-papuloes	15 (1,9)	Nicht erreicht [-; -]	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0,006	n.s.
Gefäßkrankungen	26 (3,3)	Nicht erreicht [-; -]	8 (2,1)	Nicht erreicht [-; -]	1,65 [0,75; 3,64]	0,217	0,286

a: Datenschnitt: 23. März 2021

b: Pembrolizumab + Paclitaxel + Carboplatin x 4 Zyklen, gefolgt von Pembrolizumab + [Doxorubicin oder Epirubicin] + Cyclophosphamid x 4 Zyklen

c: Placebo + Paclitaxel + Carboplatin x 4 Zyklen, gefolgt von Placebo + [Doxorubicin oder Epirubicin] + Cyclophosphamid x 4 Zyklen

d: Anzahl der Patienten: All-Participants-as-Treated Population

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

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

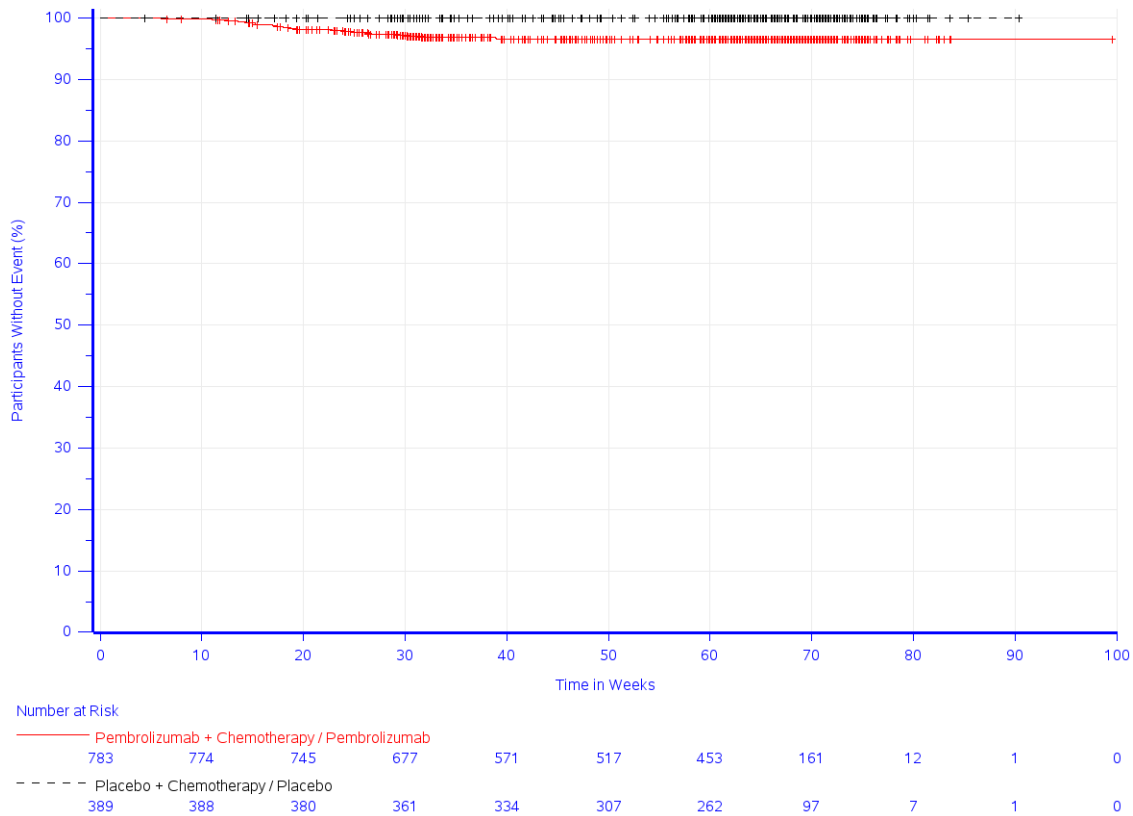
g: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate (Wald-Konfidenzintervall)

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

i: 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

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; dFDR: Double False Discovery Rate; FDR: False Discovery Rate; KI: Konfidenzintervall; n: Patient:innen mit Ereignis; N: Anzahl der Patient:innen; n. a.: Nicht anwendbar; n. s.: Nicht signifikant (Adjustierter p-Wert  $\geq 0,05$ ); PT: Preferred Terms; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse

In der Studie KEYNOTE 522 zeigt sich für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) in der SOC Endokrine Erkrankungen (Abbildung 68) zwischen dem Interventionsarm und dem Kontrollarm ein signifikanter Unterschied (HR [95 % KI]: n. a. [n. a.; n. a.];  $p < 0,001$ ;  $p_{adj} = 0,003$ ) zuungunsten von Pembrolizumab. Innerhalb der SOC zeigt sich kein signifikanter Unterschied in den PT (Tabelle 4-52).



Database Cutoff Date: 23MAR2021  
 Severe Adverse Event (CTCAE-Grade 3-5) - System Organ Class: Endocrine disorders

Abbildung 68: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Endokrine Erkrankungen für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT)

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; PT: Preferred Terms; SOC: Systemorganklasse

In der Studie KEYNOTE 522 zeigt sich für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) in der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (Abbildung 69) zwischen dem Interventionsarm und dem Kontrollarm ein signifikanter Unterschied (HR [95 %- KI]: 1,69 [1,11; 2,59];  $p = 0,015$ ;  $p_{adj} = 0,056$ ) zuungunsten von Pembrolizumab. Innerhalb der SOC zeigt sich kein signifikanter Unterschied in den PT (Tabelle 4-52).

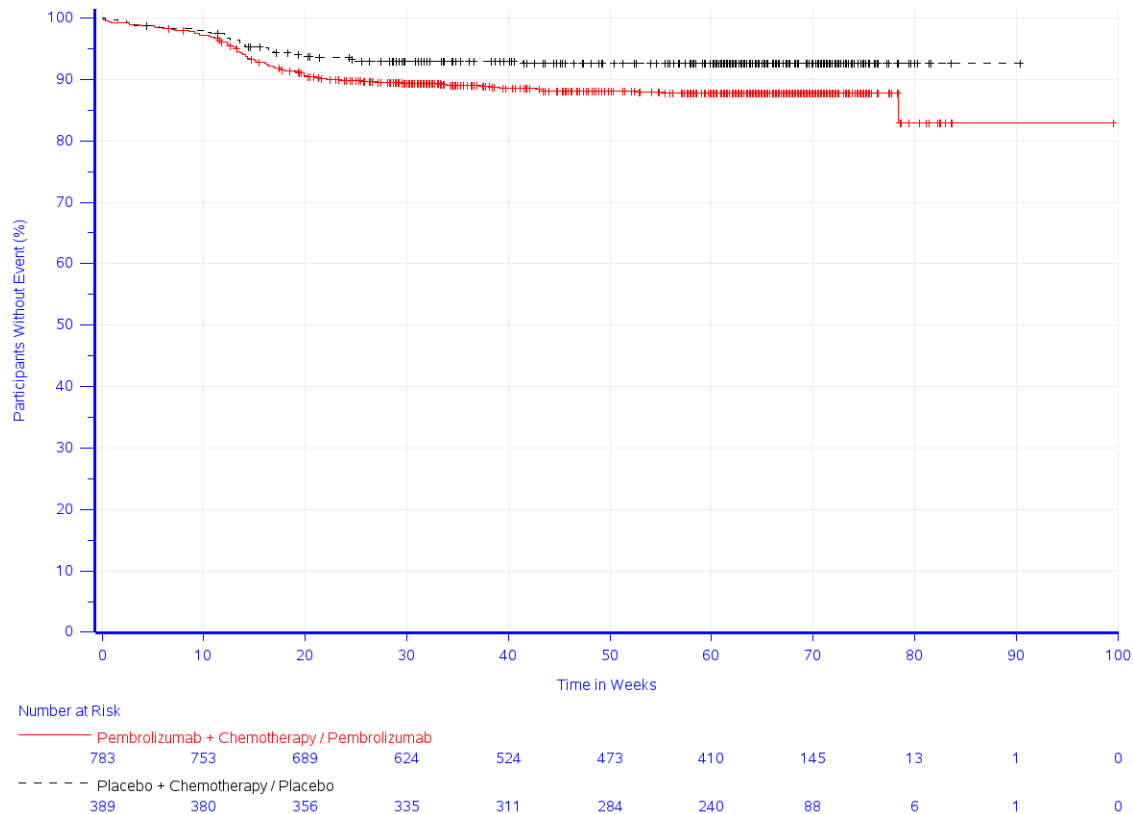


Abbildung 69: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT)

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; PT: Preferred Terms; SOC: Systemorganklasse

In der Studie KEYNOTE 522 zeigt sich für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) in der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (Abbildung 70) zwischen dem Interventionsarm und dem Kontrollarm ein signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 1,95 [1,25; 3,07];  $p = 0,004$ ;  $p_{\text{adj}} = 0,022$ .) zuungunsten von Pembrolizumab. Innerhalb der SOC zeigt sich ein signifikanter Unterschied hinsichtlich folgendem PT (Tabelle 4-52):

- Erschöpfung (HR [95 %-KI]: 2,55 [1,06; 6,13];  $p = 0,036$ ;  $p_{\text{adj}} = \text{n. s.}$ ) (Abbildung 71)

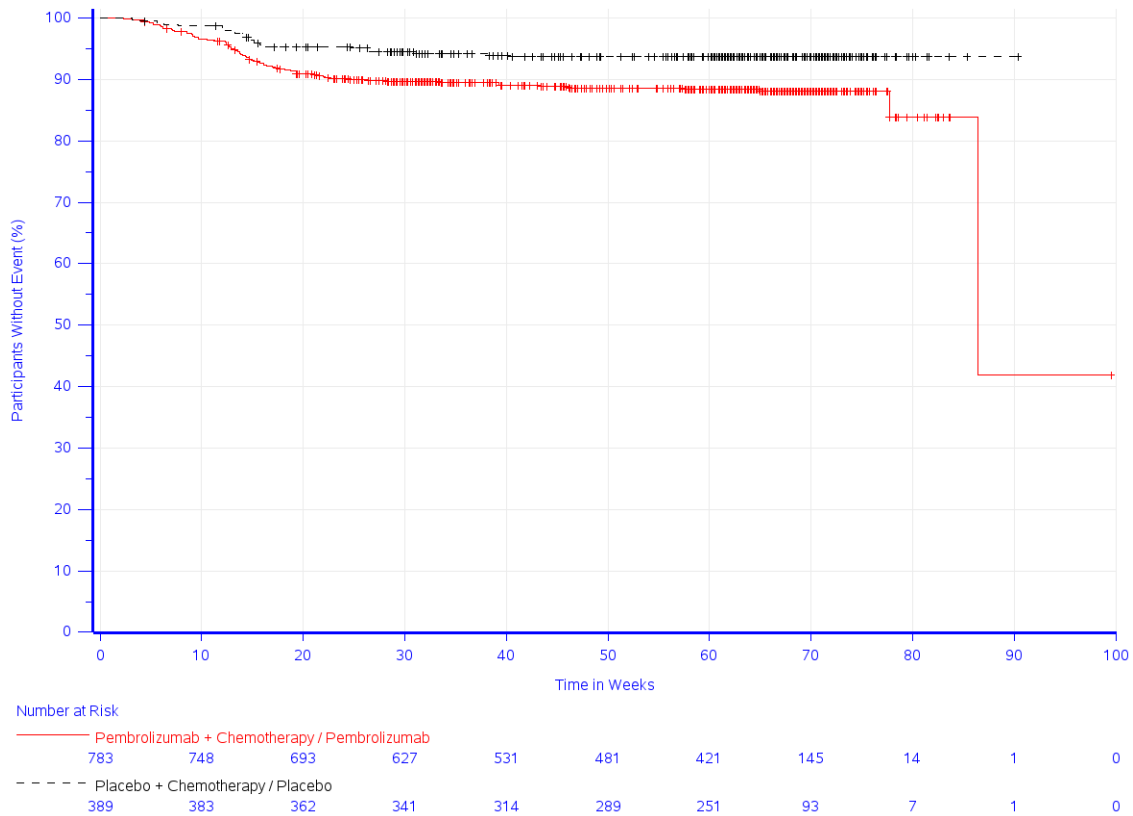
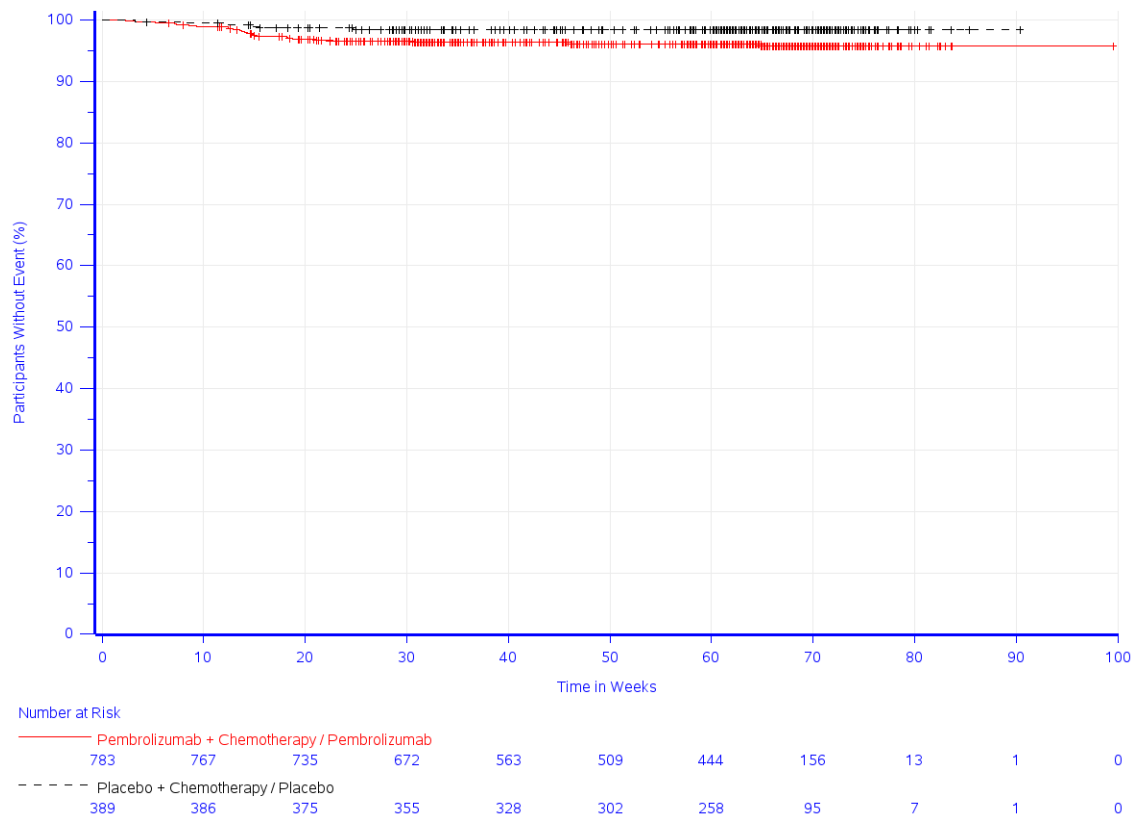


Abbildung 70: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT)

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; PT: Preferred Terms; SOC: Systemorganklasse



Database Cutoff Date: 23MAR2021

Severe Adverse Event (CTCAE-Grade 3-5) - Preferred Term: Fatigue

### Abbildung 71: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Erschöpfung für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT)

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; PT: Preferred Terms; SOC: Systemorganklasse

In der Studie KEYNOTE 522 zeigt sich für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) in der SOC Leber- und Gallenerkrankungen (Abbildung 72) zwischen dem Interventionsarm und dem Kontrollarm ein signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 6,29 [1,49; 26,62];  $p = 0,012$ ;  $p_{\text{adj}} = 0,056$ ) zuungunsten von Pembrolizumab. Innerhalb der SOC zeigt sich kein signifikanter Unterschied eines PT (Tabelle 4-52).

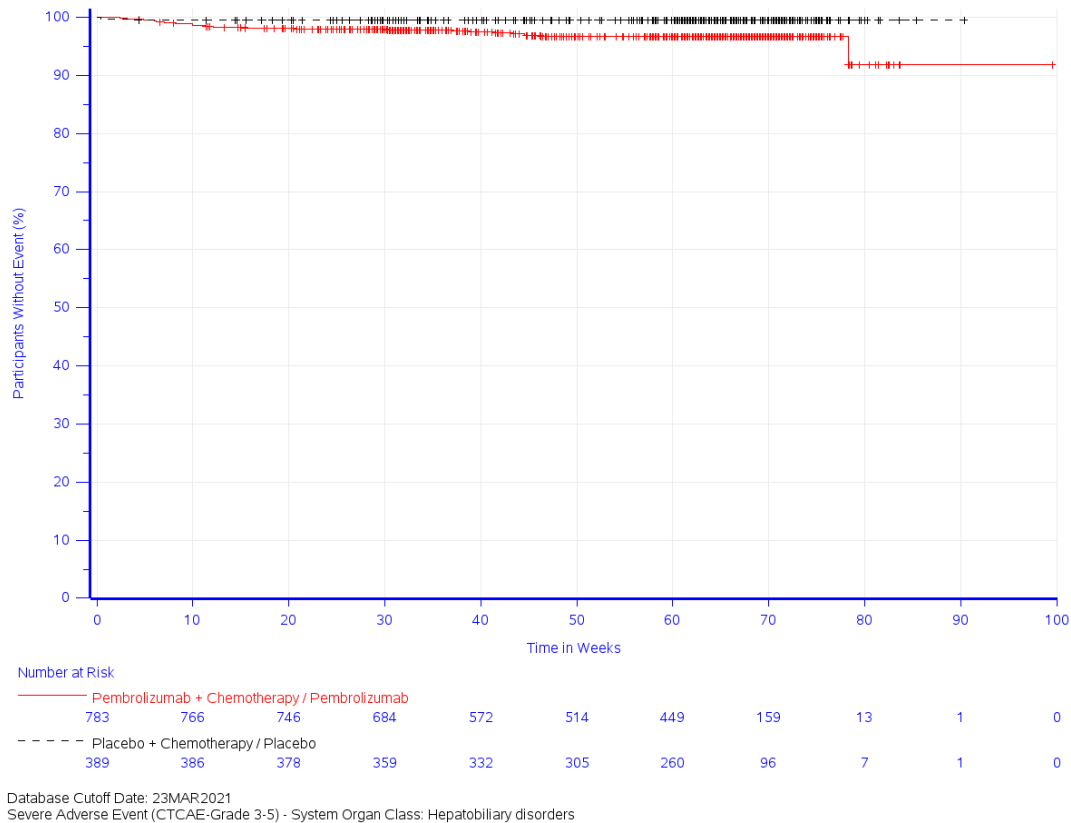


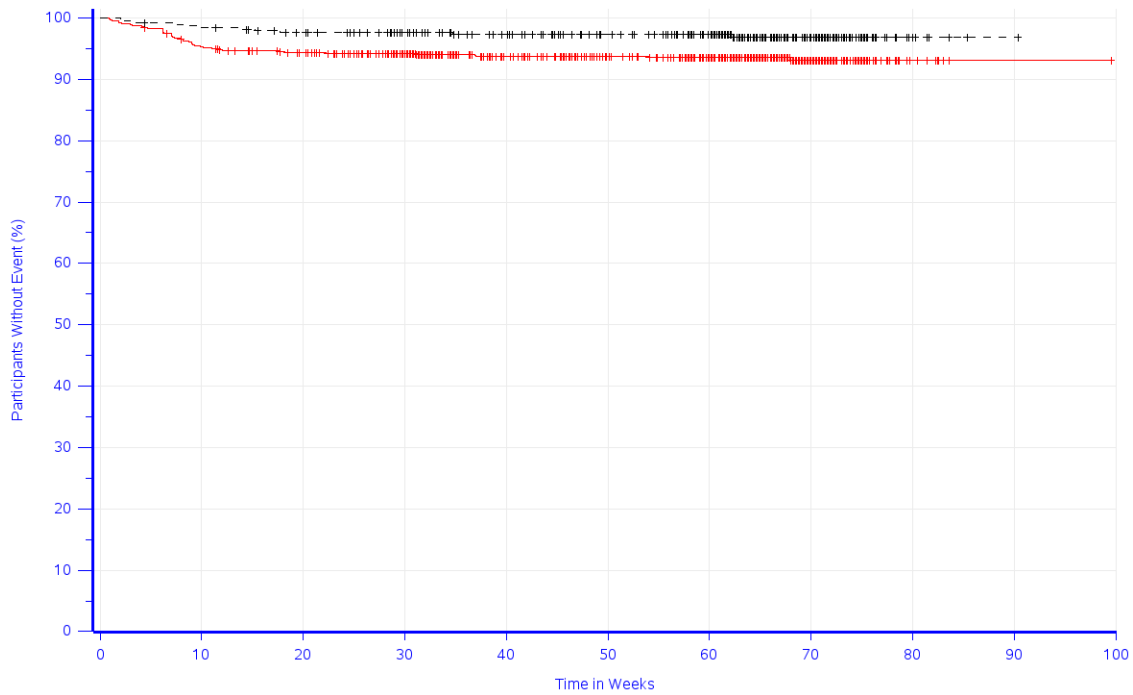
Abbildung 72: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den SOC Leber- und Gallenerkrankungen für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT)

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; PT: Preferred Terms; SOC: Systemorganklasse

In der Studie KEYNOTE 522 zeigt sich für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) in der SOC Untersuchungen (Tabelle 4-52) zwischen dem Interventionsarm und dem Kontrollarm kein signifikanter Unterschied (HR [95 %- KI]: 0,90 [0,73; 1,13];  $p = 0,371$ ;  $p_{\text{adj}} = 0,392$ ). Innerhalb der SOC zeigt sich ein signifikanter Unterschied hinsichtlich folgender PT (Tabelle 4-52):

- Alaninaminotransferase erhöht (HR [95 %-KI]: 2,35 [1,22; 4,51];  $p = 0,010$ ;  $p_{\text{adj}} = \text{n. s.}$ ) (Abbildung 73)
- Aspartataminotransferase erhöht (HR [95 %- KI]: 6,49 [1,54; 27,41];  $p = 0,011$ ;  $p_{\text{adj}} = \text{n. s.}$ ) (Abbildung 74)
- Neutrophilenzahl erniedrigt (HR [95 %- KI]: 0,76 [0,59; 0,99];  $p = 0,043$ ;  $p_{\text{adj}} = \text{n. s.}$ ) (Abbildung 75)





Number at Risk

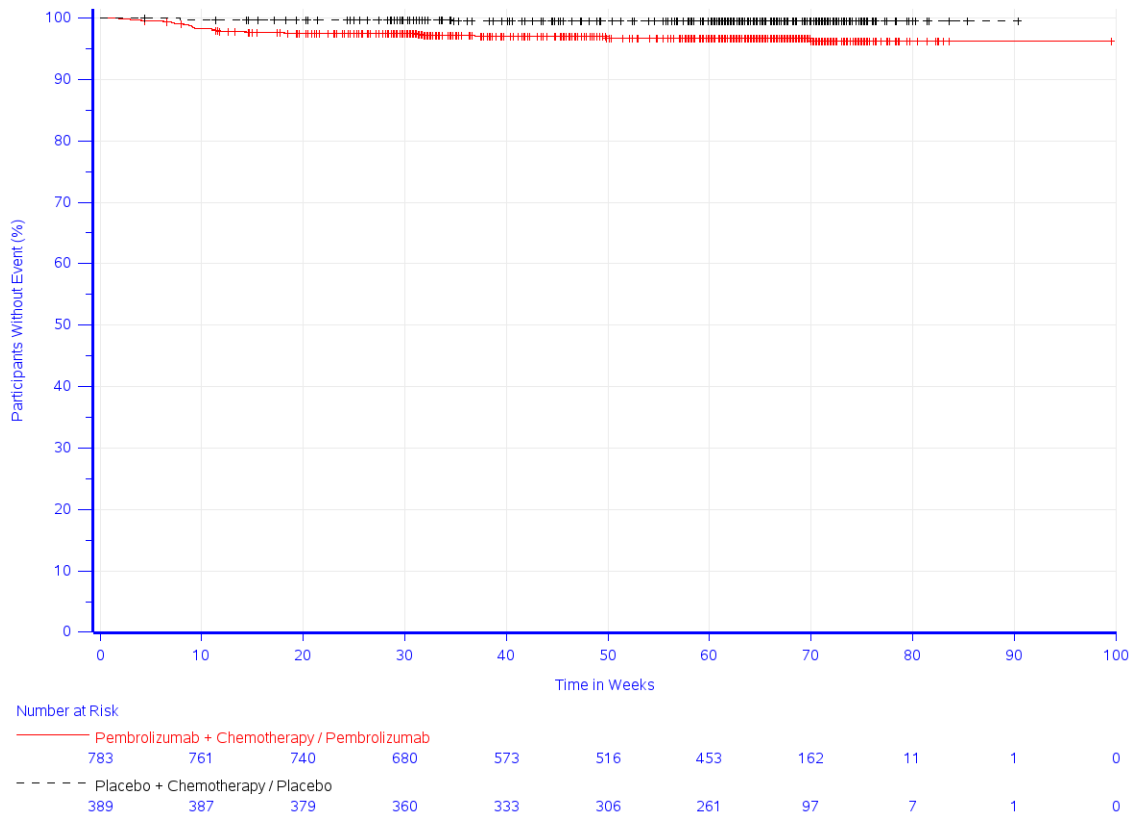
Time in Weeks	0	10	20	30	40	50	60	70	80	90	100
— Pembrolizumab + Chemotherapy / Pembrolizumab	783	739	716	661	561	507	444	158	11	1	0
- - - Placebo + Chemotherapy / Placebo	389	383	371	354	329	302	257	95	7	1	0

Database Cutoff Date: 23MAR2021

Severe Adverse Event (CTCAE-Grade 3-5) - Preferred Term: Alanine aminotransferase increased

Abbildung 73: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die PT Alaninaminotransferase erhöht für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT)

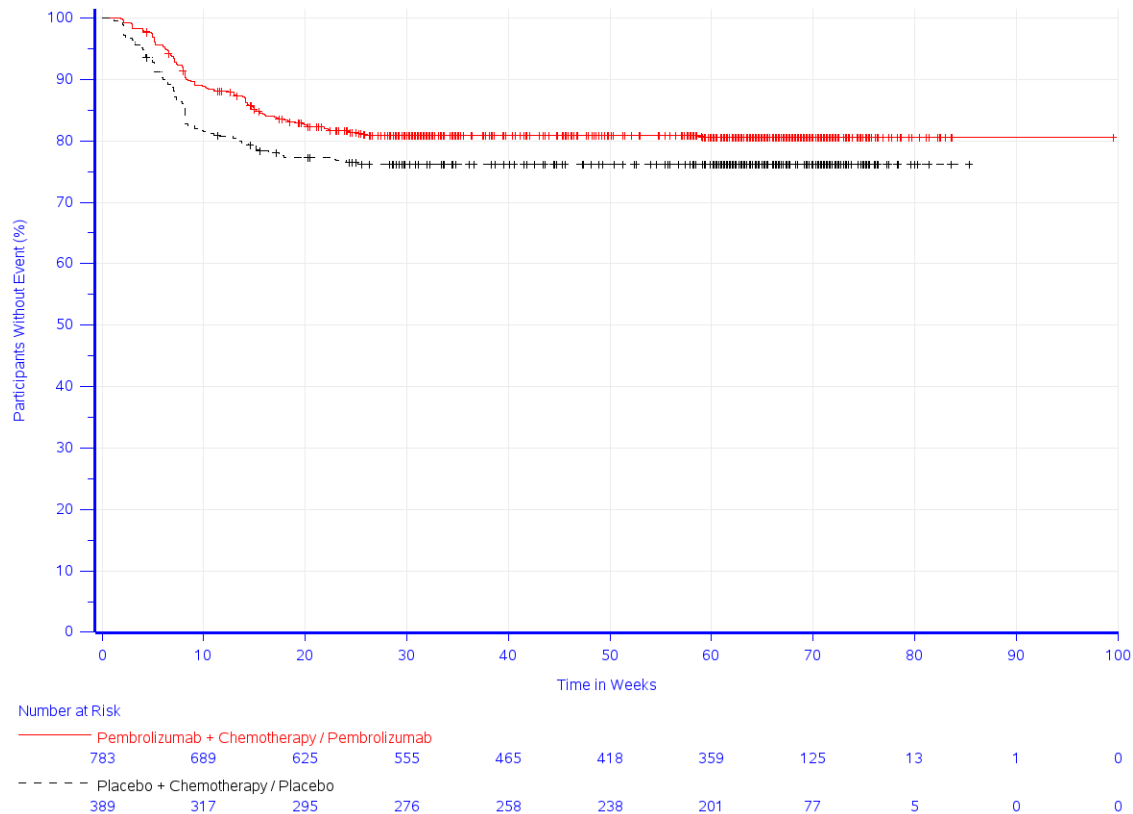
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; PT: Preferred Terms; SOC: Systemorganklasse



Database Cutoff Date: 23MAR2021  
 Severe Adverse Event (CTCAE-Grade 3-5) - Preferred Term: Aspartate aminotransferase increased

Abbildung 74: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Aspartataminotransferase erhöht für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT)

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; PT: Preferred Terms; SOC: Systemorganklasse



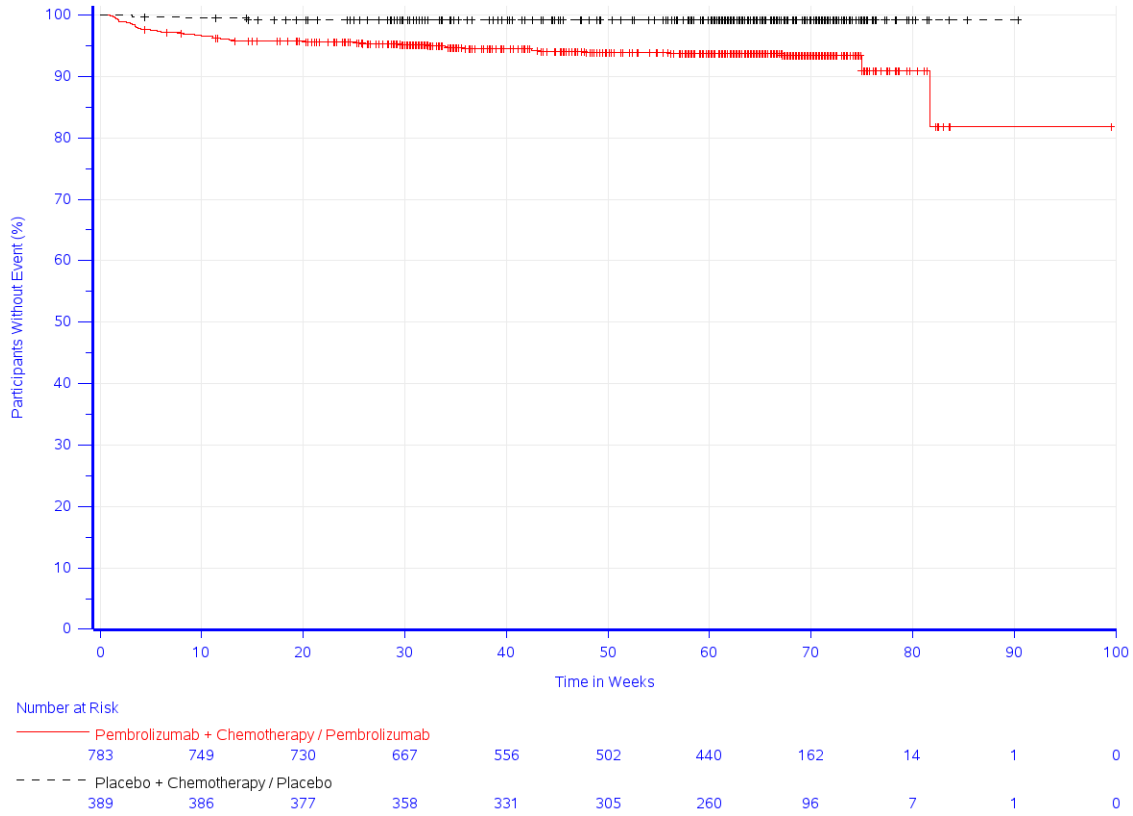
Database Cutoff Date: 23MAR2021  
Severe Adverse Event (CTCAE-Grade 3-5) - Preferred Term: Neutrophil count decreased

Abbildung 75: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Neutrophilenzahl erniedrig für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT)

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; PT: Preferred Terms; SOC: Systemorganklasse

In der Studie KEYNOTE 522 zeigt sich für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) in der SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (Abbildung 76) zwischen dem Interventionsarm und dem Kontrollarm ein signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 8,54 [2,66; 27,39];  $p < 0,001$ ;  $p_{adj} = 0,003$ ) zuungunsten von Pembrolizumab. Innerhalb der SOC zeigt sich ein signifikanter Unterschied hinsichtlich folgender PT (Tabelle 4-52):

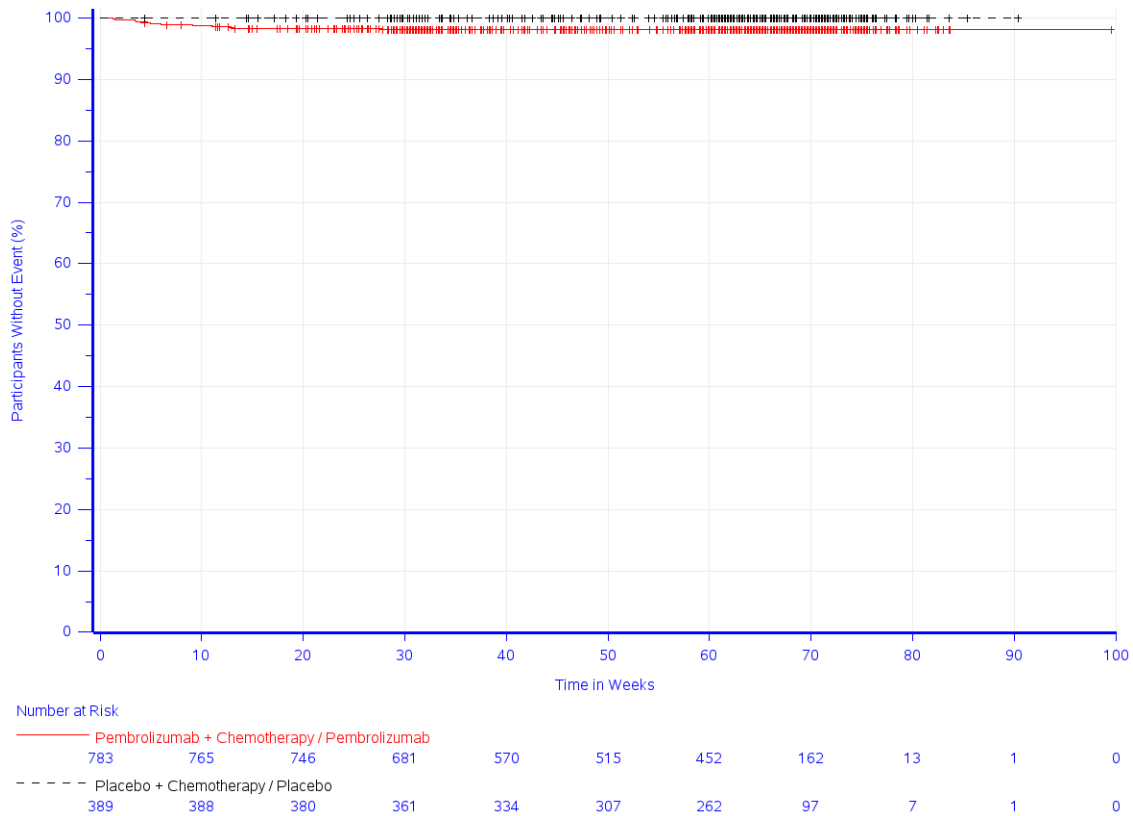
- Ausschlag makulo-papulös (HR [95 %-KI]: n. a. [n. a.; n. a.];  $p = 0,006$ ;  $p_{adj} = n. s.$ ) (Abbildung 77)



Database Cutoff Date: 23MAR2021  
 Severe Adverse Event (CTCAE-Grade 3-5) - System Organ Class: Skin and subcutaneous tissue disorders

Abbildung 76: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT)

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; PT: Preferred Terms; SOC: Systemorganklasse



Database Cutoff Date: 23MAR2021  
 Severe Adverse Event (CTCAE-Grade 3-5) - Preferred Term: Rash maculo-papulär

Abbildung 77: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Ausschlag makulo-papulös für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT)

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; PT: Preferred Terms; SOC: Systemorganklasse

**Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (SOC und PT)**

Tabelle 4-53: Ergebnisse für den Endpunkt Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (SOC und PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 522 <sup>a</sup> Therapieabbruch wegen Unerwünschter Ereignisse nach SOC und PT <sup>d</sup>	Patient:innen mit Ereignis n (%)	
	Pembrolizumab + Chemotherapie <sup>b</sup> / Pembrolizumab (N <sup>c</sup> = 783)	Placebo + Chemotherapie <sup>c</sup> / Placebo (N <sup>c</sup> = 389)
Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis	234 (29,9)	60 (15,4)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	33 (4,2)	8 (2,1)
Anaemie	1 (0,1)	1 (0,3)
Disseminierte intravaskuläre Gerinnung	1 (0,1)	0 (0,0)
Febrile Neutropenie	12 (1,5)	2 (0,5)
Haemolytische Anaemie	1 (0,1)	0 (0,0)
Immunthrombozytopenie	1 (0,1)	0 (0,0)
Eisenmangelanaemie	1 (0,1)	0 (0,0)
Neutropenie	16 (2,0)	6 (1,5)
Panzytopenie	1 (0,1)	0 (0,0)
Thrombozytopenie	1 (0,1)	0 (0,0)
Herzerkrankungen	6 (0,8)	2 (0,5)
Akuter Myokardinfarkt	0 (0,0)	1 (0,3)
Atrioventrikulärer Block	0 (0,0)	1 (0,3)
Myokardinfarkt	1 (0,1)	0 (0,0)
Myokarditis	4 (0,5)	0 (0,0)
Tachykardie supraventrikulär	1 (0,1)	0 (0,0)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	0 (0,0)	1 (0,3)
Ohrschmerzen	0 (0,0)	1 (0,3)
Endokrine Erkrankungen	17 (2,2)	0 (0,0)
Nebenniereninsuffizienz	4 (0,5)	0 (0,0)
Immunthyreoiditis	1 (0,1)	0 (0,0)
Hyperthyreose	2 (0,3)	0 (0,0)
Hypophysitis	6 (0,8)	0 (0,0)
Hypopituitarismus	2 (0,3)	0 (0,0)
Hypothyreose	3 (0,4)	0 (0,0)
Thyroiditis	1 (0,1)	0 (0,0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	20 (2,6)	0 (0,0)
Autoimmune Kolitis	1 (0,1)	0 (0,0)
Kolitis	5 (0,6)	0 (0,0)
Diarrhoe	4 (0,5)	0 (0,0)
Duodenalstenose	1 (0,1)	0 (0,0)
Übelkeit	3 (0,4)	0 (0,0)
Pankreatitis	3 (0,4)	0 (0,0)
Pankreatitis akut	1 (0,1)	0 (0,0)
Stomatitis	1 (0,1)	0 (0,0)
Erbrechen	2 (0,3)	0 (0,0)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verbreichungsort	16 (2,0)	2 (0,5)
Asthenie	6 (0,8)	0 (0,0)
Erschöpfung	2 (0,3)	2 (0,5)
Schleimhauterkrankung	1 (0,1)	0 (0,0)
Leistung vermindert	1 (0,1)	0 (0,0)
Physische Dekonditionierung	1 (0,1)	0 (0,0)
Fieber	5 (0,6)	0 (0,0)
Systemisches inflammatorisches Response-Syndrom	1 (0,1)	0 (0,0)
Leber- und Gallenerkrankungen	13 (1,7)	0 (0,0)
autoimmune Hepatitis	2 (0,3)	0 (0,0)
Leberfunktion anomal	1 (0,1)	0 (0,0)
Hepatitis	1 (0,1)	0 (0,0)
Lebertoxizität	6 (0,8)	0 (0,0)
Immunvermittelte Hepatitis	3 (0,4)	0 (0,0)

Studie: KEYNOTE 522 <sup>a</sup> Therapieabbruch wegen Unerwünschter Ereignisse	Patient:innen mit Ereignis n (%)	
	Pembrolizumab + Chemotherapie <sup>b</sup> / Pembrolizumab (N <sup>c</sup> = 783)	Placebo + Chemotherapie <sup>c</sup> / Placebo (N <sup>c</sup> = 389)
nach SOC und PT <sup>d</sup>		
Leberverletzung	1 (0,1)	0 (0,0)
Erkrankungen des Immunsystems	15 (1,9)	5 (1,3)
Anaphylaktische Reaktion	0 (0,0)	1 (0,3)
Anaphylaktischer Schock	1 (0,1)	0 (0,0)
Zytokin-Freisetzungssyndrom	3 (0,4)	0 (0,0)
Arzneimittelueberempfindlichkeit	6 (0,8)	2 (0,5)
Haemophagozytische Lymphohistiozytose	0 (0,0)	1 (0,3)
Ueberempfindlichkeit	5 (0,6)	1 (0,3)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	10 (1,3)	7 (1,8)
Virushepatitis	0 (0,0)	1 (0,3)
Herpes zoster	0 (0,0)	1 (0,3)
Meningitis aseptisch	1 (0,1)	0 (0,0)
Neutropenische Sepsis	0 (0,0)	1 (0,3)
Pneumonie	3 (0,4)	1 (0,3)
pustulöser Ausschlag	1 (0,1)	0 (0,0)
Sepsis	0 (0,0)	1 (0,3)
Septischer Schock	1 (0,1)	1 (0,3)
Sinusitis	1 (0,1)	0 (0,0)
Sepsis durch Staphylokokken	1 (0,1)	0 (0,0)
Infektion der oberen Atemwege	0 (0,0)	1 (0,3)
Hamwegsinfektion	1 (0,1)	0 (0,0)
Wundinfektion	1 (0,1)	0 (0,0)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	12 (1,5)	4 (1,0)
Knochelfraktur	1 (0,1)	0 (0,0)
Oberschenkelhalsfraktur	1 (0,1)	0 (0,0)
Infusionsbedingte Reaktion	10 (1,3)	3 (0,8)
Wundkomplikation	0 (0,0)	1 (0,3)
Untersuchungen	47 (6,0)	13 (3,3)
Alaninaminotransferase erhöht	24 (3,1)	5 (1,3)
Aspartataminotransferase erhöht	14 (1,8)	0 (0,0)
C-reaktives Protein erhöht	1 (0,1)	0 (0,0)
Kortisol erniedrigt	1 (0,1)	0 (0,0)
Auswurfraction verkleinert	3 (0,4)	0 (0,0)
Forciertes Expirationsvolumen erniedrigt	0 (0,0)	1 (0,3)
Gamma-Glutamyltransferase erhöht	1 (0,1)	0 (0,0)
Leberenzym erhöht	1 (0,1)	0 (0,0)
International normalised ratio erhöht	1 (0,1)	0 (0,0)
erhöhter Leberfunktionstest	1 (0,1)	0 (0,0)
Neutrophilenzahl erniedrigt	1 (0,1)	3 (0,8)
Thrombozytenzahl vermindert	4 (0,5)	2 (0,5)
Blutkoerperchensenkung erhöht	1 (0,1)	0 (0,0)
Transaminasen erhöht	2 (0,3)	0 (0,0)
Troponin I erhöht	0 (0,0)	1 (0,3)
Troponin T erhöht	1 (0,1)	1 (0,3)
Gewicht erniedrigt	2 (0,3)	0 (0,0)
Leukozytenzahl erniedrigt	1 (0,1)	0 (0,0)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	2 (0,3)	2 (0,5)
Appetit vermindert	1 (0,1)	0 (0,0)
Dyslipidaemie	0 (0,0)	1 (0,3)
Hyponatriaemie	0 (0,0)	1 (0,3)
Diabetes mellitus Typ 1	1 (0,1)	0 (0,0)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	12 (1,5)	1 (0,3)
Arthralgie	5 (0,6)	0 (0,0)
Arthritis	2 (0,3)	0 (0,0)
Knochenschmerzen	1 (0,1)	0 (0,0)
Muskelschwäche	1 (0,1)	0 (0,0)
Myalgie	2 (0,3)	0 (0,0)

Studie: KEYNOTE 522 <sup>a</sup> Therapieabbruch wegen Unerwünschter Ereignisse nach SOC und PT <sup>d</sup>	Patient:innen mit Ereignis n (%)	
	Pembrolizumab + Chemotherapie <sup>b</sup> / Pembrolizumab (N <sup>c</sup> = 783)	Placebo + Chemotherapie <sup>c</sup> / Placebo (N <sup>c</sup> = 389)
Myositis	1 (0,1)	0 (0,0)
Schmerz in einer Extremität	0 (0,0)	1 (0,3)
Erkrankungen des Nervensystems	22 (2,8)	13 (3,3)
Cauda-Equina-Syndrom	1 (0,1)	0 (0,0)
Zerebrospinale Fistel	1 (0,1)	0 (0,0)
Apoplektischer Insult	1 (0,1)	0 (0,0)
Enzephalitis autoimmun	2 (0,3)	0 (0,0)
Enzephalopathie	0 (0,0)	1 (0,3)
Kopfschmerzen	1 (0,1)	0 (0,0)
Myasthenia gravis	1 (0,1)	0 (0,0)
Periphere Neuropathie	8 (1,0)	5 (1,3)
Neurotoxizität	0 (0,0)	1 (0,3)
Paraesthesie	1 (0,1)	1 (0,3)
Periphere sensorische Neuropathie	5 (0,6)	2 (0,5)
Polyneuropathie	1 (0,1)	3 (0,8)
Praesynkope	1 (0,1)	0 (0,0)
Psychiatrische Erkrankungen	1 (0,1)	1 (0,3)
Angst	1 (0,1)	0 (0,0)
Gemuetszustand veraendert	0 (0,0)	1 (0,3)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	14 (1,8)	0 (0,0)
Akute Nierenschädigung	7 (0,9)	0 (0,0)
Proteinurie	1 (0,1)	0 (0,0)
Nierenversagen	1 (0,1)	0 (0,0)
Nierenfunktionsbeeinträchtigung	1 (0,1)	0 (0,0)
Tubulo-interstitielle Nephritis	4 (0,5)	0 (0,0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	9 (1,1)	3 (0,8)
Pneumonitis	6 (0,8)	3 (0,8)
Lungenembolie	3 (0,4)	0 (0,0)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	16 (2,0)	2 (0,5)
Dermatitis akneiform	1 (0,1)	0 (0,0)
Dermatitis exfoliativa generalisiert	1 (0,1)	0 (0,0)
Erythema multiforme	1 (0,1)	0 (0,0)
Juckreiz	1 (0,1)	0 (0,0)
Psoriasis	1 (0,1)	0 (0,0)
Ausschlag	2 (0,3)	1 (0,3)
Ausschlag makulo-papuloes	5 (0,6)	0 (0,0)
Ausschlag mit Juckreiz	1 (0,1)	0 (0,0)
Hauthyperpigmentierung	1 (0,1)	0 (0,0)
Hautreaktion	0 (0,0)	1 (0,3)
Hauttoxizität	1 (0,1)	0 (0,0)
Toxischer Hautausschlag	1 (0,1)	0 (0,0)
Gefäßkrankungen	2 (0,3)	2 (0,5)
Embolie	1 (0,1)	0 (0,0)
Hypertonie	0 (0,0)	1 (0,3)
Hypotonie	0 (0,0)	1 (0,3)
Schock	1 (0,1)	0 (0,0)

a: Datenschnitt: 23. März 2021  
b: Pembrolizumab + Paclitaxel + Carboplatin x 4 Zyklen, gefolgt von Pembrolizumab + [Doxorubicin oder Epirubicin] + Cyclophosphamid x 4 Zyklen  
c: Placebo + Paclitaxel + Carboplatin x 4 Zyklen, gefolgt von Placebo + [Doxorubicin oder Epirubicin] + Cyclophosphamid x 4 Zyklen  
d: Eine SOC oder ein spezifisches unerwünschtes Ereignis erscheint nur, wenn die Inzidenz in einer oder mehreren Behandlungsgruppen > 0 % ist  
e: Anzahl der Patient:innen: All-Participants-as-Treated Population  
N: Anzahl der Patient:innen; n: Patient:innen mit Ereignis PT: Preferred Terms; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie;  
SOC: Systemorganklasse



In der Studie KEYNOTE 522 zeigt sich hinsichtlich der Häufigkeit der Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse (SOC und PT) ein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Die Inzidenzen betragen im Interventionsarm 29,9 % und im Kontrollarm 15,4 %. Die häufigsten SOC, auf deren Basis die Unterschiede beruhen, sind Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (4,2 % vs. 2,1 %), Endokrine Erkrankungen (2,2 % vs. 0,0 %), Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes (2,6 % vs. 0,0 %) und Untersuchungen (6,0 % vs. 3,3 %) (Tabelle 4-53). Allerdings sind die Ereigniszahlen jeder einzelnen SOC über beide Behandlungsarme hinweg so niedrig, dass es nicht zweckmäßig ist, die einzelnen SOC bzw. PT miteinander zu vergleichen.

### **Fazit zu den Nebenwirkungen in der Studie KEYNOTE 522**

Das bei Patient:innen in der Studie KEYNOTE 522 beobachtete Sicherheitsprofil von Pembrolizumab bei TNBC in der kurativen Situation stimmt in der Gesamtschau mit dem (bereits in der Fachinformation ausgewiesenen) Sicherheitsprofil von Pembrolizumab überein und es wurden keine neuen Sicherheitssignale beobachtet. Diese abschließende Bewertung umfasst auch die Subgruppenanalysen der Endpunktkategorie Nebenwirkungen.

#### 4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.<sup>16</sup>

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

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

---

<sup>16</sup> unbesetzt

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

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

Tabelle 4-54 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

Endpunktkategorie Endpunkt	Alter (Jahre) (< 65 vs. ≥ 65)	Krankheitsschwere (ECOG-Leistungsstatus 0 vs. 1)	Region (Europa/Israel/Nordamerika/Australien vs. Asien vs. Rest der Welt)	Nodalstatus (positiv vs. negativ)	Tumorgröße (T1/T2 vs. T3/T4)	Wahl von Carboplatin (Q3W vs. einmal wöchentlich)	Tumor PD-L1 Status (positiv vs. negativ)	Menopausalstatus (Prämenopause vs. Postmenopause)	Ethnie (Hispanisch vs. Nicht Hispanisch)	Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2)-Status (Immunhistochemie (IHC 2+ (but FISH-) vs. IHC 0-1+)	Laktatdehydrogenase (LDH) zu Studienbeginn (> Upper Limit of Normal [ULN] vs. ≤ ULN)
<b>Mortalität</b>											
Gesamtüberleben	○	○	○	○	○	○	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
<b>Morbidität</b>											
Ereignisfreies Überleben (EFS)	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Pathologische Komplettremission (pCR)	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Brusterhaltende Operation (BCS)	○	○	○	○	○	○	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
Krankheits-symptomatik und Gesundheitszustand	○	○	○	○	○	○	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b> <sup>○</sup>											
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	○	○	○	○	○	○	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
<b>Nebenwirkungen</b>											
Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten <sup>a</sup>	○	○	○	○	○	○	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT) <sup>b</sup>	○ <sup>c</sup>	○ <sup>c</sup>	○ <sup>c</sup>	○ <sup>c</sup>	○ <sup>c</sup>	○ <sup>c</sup>	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.

Endpunktkategorie Endpunkt	Alter (Jahre) (< 65 vs. ≥ 65)	Krankheitsschwere (ECOG-Leistungsstatus 0 vs. 1)	Region (Europa/Israel/Nordamerika/Australien vs. Asien vs. Rest der Welt)	Nodalstatus (positiv vs. negativ)	Tumorgröße (T1/T2 vs. T3/T4)	Wahl von Carboplatin (Q3W vs. einmal wöchentlich)	Tumor PD-L1 Status (positiv vs. negativ)	Menopausalstatus (Prämenopause vs. Postmenopause)	Ethnie (Hispanisch vs. Nicht Hispanisch)	Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2)-Status (Immunhistochemie (IHC 2+ (but FISH-) vs. IHC 0-1+)	Laktatdehydrogenase (LDH) zu Studienbeginn (> Upper Limit of Normal [ULN] vs. ≤ ULN)
Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI) <sup>d</sup>	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.

● A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Post hoc durchgeführte Subgruppenanalyse. n. d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt  
 a: Unerwünschte Ereignisse Gesamttraten: Unerwünschte Ereignisse gesamt, Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) und Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse  
 b: Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT): Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT), Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) und Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT). Auf eine Darstellung von Subgruppen für den Endpunkt Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (SOC und PT) wird verzichtet.  
 c: Für SOC/PT werden Subgruppen dargestellt, falls folgende Kriterien erfüllt sind (Subgruppen für a priori definierte Ereignisse (z. B. SMQs) werden unabhängig von den beiden Kriterien berichtet):  
 Jeweilige SOC/PT überschreitet Inzidenzgrenzen (siehe Abschnitt 4.2.5.5)  
 UND  
 Signifikanter Unterschied der jeweiligen SOC/PT bei Betrachtung der Zielpopulation  
 d: Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI): Schwerwiegende AEOSI und Schwere AEOSI (CTCAE-Grad 3-5). Der Endpunkt wird ergänzend dargestellt, auf Subgruppenanalysen wird verzichtet  
 AEOSI: Adverse Events of Special Interest; BCS: Brustserhaltende Operation; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EFS: Ereignisfreies Überleben; FISH: Fluorescence In Situ Hybridization; HER2: Human Epidermal Growth Factor Receptor 2; IHC: Immunhistochemie; LDH: Laktatdehydrogenase; n. d.: Nicht durchgeführt; pCR: Pathologische Komplettremission; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; PT: Preferred Terms; Q3W: Alle drei Wochen; SOC: Systemorganklasse; SMQs: Standardised MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities) Queries; ULN: Upper Limit of Normal

Für die Studie KEYNOTE 522 wurden umfangreiche Subgruppenanalysen durchgeführt. Eine detaillierte Übersicht über das Vorgehen zur Auswahl der Endpunkte und der zugehörigen Subgruppenmerkmale ist Tabelle 4-6 zu entnehmen. Die Matrix der Subgruppenanalysen ist in Tabelle 4-54 dargestellt.

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

Bei der Interpretation der Ergebnisse der Interaktionstests ist das Problem der Multiplizität zu beachten. Dies bedeutet, dass bei der Testung einer größeren Anzahl statistischer Hypothesen – wie hier durch die Durchführung der Interaktionstests – eine gewisse Anzahl der Tests bereits

aufgrund der angenommenen Irrtumswahrscheinlichkeit von  $\alpha = 5\%$  zu einem falsch positiven Ergebnis führt.

Für dieses Dossier wurden im Rahmen der Subgruppenanalysen insgesamt 455 Testungen durchgeführt (vgl. Tabelle 4-55). Bei einer angenommenen Irrtumswahrscheinlichkeit von  $\alpha = 5\%$  ist demnach statistisch mit etwa 23 falsch positiven Ergebnissen in den Interaktionstestungen zu rechnen, tatsächlich beobachtet wurden 15 positive Interaktionstests. Geht man davon aus, dass alle Testungen vollständig unabhängig sind, wäre unter den genannten Umständen und selbst bei Abwesenheit tatsächlicher Effektmodifikationen alleine aufgrund des Zufalls mit einer Wahrscheinlichkeit von 96,9% mindestens eine solche Anzahl positiver Tests zu erwarten gewesen. Die Wahrscheinlichkeit, dass kein positiver Test beobachtet wird, beträgt unter den gleichen Bedingungen  $< 0,1\%$ .

Tabelle 4-55: Berechnungen zum Problem der Multiplizität im Zusammenhang mit Subgruppenanalysen

<b>Anzahl insgesamt durchgeführter Testungen<sup>a</sup></b>	455
<b>Anzahl tatsächlich beobachteter positiver Interaktionstests (<math>\alpha=0,05</math>)</b>	15
<b>Anzahl statistisch zu erwartender falsch positiver Interaktionstests bei <math>\alpha=0,05</math></b>	23
<b>Wahrscheinlichkeit zur Beobachtung von mindestens 15 falsch positiven Interaktionstests<sup>b</sup></b>	96,9 %
<b>Wahrscheinlichkeit zur Beobachtung von keinem falsch positiven Interaktionstest<sup>b</sup></b>	$< 0,1\%$
<p>a: Mortalität: 1 Endpunkt mit jeweils 6 Subgruppen = 6 Testungen  Morbidity (EFS und pCR): 2 Endpunkte mit jeweils 13 Subgruppen = 26 Testungen  Morbidity (BCS): 1 Endpunkte mit jeweils 6 Subgruppen = 6 Testungen  Morbidity (PRO): 13 Endpunkte mit jeweils 6 Subgruppen = 78 Testungen  Gesundheitsbezogene Lebensqualität: 10 Endpunkte mit jeweils 6 Subgruppen = 60 Testungen  Nebenwirkungen: 48 Endpunkte mit jeweils 6 Subgruppen abzüglich 9 „n. c.“ = 279 Testungen</p> <p>b: Grundannahmen: Interaktionstests sind vollständig unabhängig, es besteht keine tatsächliche Effektmodifikation</p> <p>Quelle: eigene Berechnung durch MSD</p> <p>BCS: Brusterhaltende Operation; EFS: Ereignisfreies Überleben; n. c.: Nicht berechnet; pCR: Pathologische Komplettremission; PRO: Patientenberichtete Endpunkte</p>	

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.

*Stellen Sie anschließend 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.*

#### 4.3.1.3.2.1 Überblick über Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-56 bis Tabelle 4-65 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 4-56 bis Tabelle 4-65) zeigen in einer Übersicht die Ergebnisse sämtlicher Interaktionstests, die für Subgruppenanalysen der Endpunkte aus der Studie KEYNOTE 522 durchgeführt wurden.

Insgesamt wurden 15 positive Interaktionstests beobachtet:

- Subgruppe Alter (Jahre) ( $< 65$  vs.  $\geq 65$ )

Positiver Interaktionstest in der Symptomskala Übelkeit und Erbrechen des EORTC-QLQ-C30 ( $p = 0,046$ ) und den Symptomen im Brustbereich des EORTC-QLQ-BR23 ( $p = 0,028$ ), bei den Schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad 3-5) ( $p = 0,049$ ), bei den Schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen nach SOC und PT bei der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort ( $p = 0,031$ ) sowie den Schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad 3-5) nach SOC und PT bei der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort ( $p = 0,006$ )

- Subgruppe Krankheitsschwere (ECOG-Leistungsstatus 0 vs. 1)

Positiver Interaktionstest bei den Unerwünschten Ereignissen nach SOC und PT bei Gewicht erniedrigt ( $p = 0,029$ )

- Subgruppe Region (Europa/Israel/Nordamerika/Australien vs. Asien vs. Rest der Welt)

Positiver Interaktionstest bei Brusterhaltende Operation ( $p = 0,017$ ), in der Funktionsskala Zukunftsperspektive des EORTC-QLQ-BR23 ( $p = 0,023$ ) und bei den Unerwünschten Ereignissen nach SOC und PT bei Nasopharyngitis ( $p = 0,048$ )

- Subgruppe Nodalstatus (positiv vs. negativ)

Positiver Interaktionstest bei den Schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad 3-5) nach SOC und PT bei der SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes ( $p = 0,035$ )

- Subgruppe Tumorgröße (T1/T2 vs. T3/T4)

Positiver Interaktionstest bei den Schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen ( $p = 0,015$ ), bei den Unerwünschten Ereignissen nach SOC und PT bei Diarrhoe ( $p = 0,034$ ) sowie bei den Unerwünschten Ereignissen nach SOC und PT bei Nasopharyngitis ( $p = 0,027$ )

- Wahl von Carboplatin (Q3W vs. einmal wöchentlich)

Positiver Interaktionstest in der Symptomskala Schmerzen des EORTC-QLQ-C30 ( $p = 0,029$ ) und bei den Schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen nach SOC und PT bei der SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen ( $p = 0,004$ )

- Tumor PD-L1-Status (positiv vs. negativ) – keine positiven Interaktionstests.
- Menopausalstatus (Prämenopause vs. Postmenopause) – keine positiven Interaktionstests.
- Ethnie (Hispanisch vs. Nicht Hispanisch) – keine positiven Interaktionstests.
- HER2-Status (IHC 2+ [but FISH-] vs. IHC 0-1+) – keine positiven Interaktionstests.
- LDH zu Studienbeginn ( $> ULN$  vs.  $\leq ULN$ ) – keine positiven Interaktionstests.

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

## Mortalität

### Gesamtüberleben

Tabelle 4-56: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen für den Endpunkt Gesamtüberleben

KEYNOTE 522 <sup>a</sup>	p-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe <sup>b</sup>					
	Alter (Jahre) ( $< 65$ vs. $\geq 65$ )	ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1)	Region (Europa/ Israel/ Nordamerika/ Australien vs. Asien vs. Rest der Welt)	Nodalstatus (positiv vs. negativ)	Tumorgröße (T1/T2 vs. T3/T4)	Wahl von Carboplatin (Q3W vs. einmal wöchentlich)
<b>Mortalität</b>						
Gesamtüberleben	0,267	0,165	0,351	0,988	0,062	0,841
a: Datenschnitt: 22. März 2024						
b: Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Subgruppe und Behandlung als Kovariate und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert anhand Likelihood Ratio Test)						
ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; Q3W: Alle drei Wochen						



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

**Morbidität**

**Ereignisfreies Überleben**

Tabelle 4-57: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen für den Endpunkt Ereignisfreies Überleben

KEYNOTE 522 <sup>a</sup>	p-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe <sup>b</sup>						
	Alter (Jahre) (< 65 vs. ≥ 65)	ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1)	Region (Europa/ Israel/ Nordamerika/ Australien vs. Asien vs. Rest der Welt)	Nodalstatus (positiv vs. negativ)	Tumorgröße (T1/T2 vs. T3/T4)	Wahl von Carboplatin (Q3W vs. einmal wöchentlich)	
<b>Morbidität</b>							
Ereignisfreies Überleben	0,147	0,475	0,268	0,343	0,090	0,723	
KEYNOTE 522 <sup>a</sup>	p-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe <sup>b</sup>						
	PD-L1 CPS 1 Schwellenwert (PD-L1 CPS ≥ 1 vs. PD-L1 CPS < 1)	PD-L1 CPS 10 Schwellenwert (PD-L1 CPS ≥ 10 vs. PD-L1 CPS < 10)	PD-L1 CPS 20 Schwellenwert (PD-L1 CPS ≥ 20 vs. PD-L1 CPS < 20)	Menopausalstatus (Prämenopause vs. Postmenopause)	Ethnie (Hispanisch oder Latino vs. Nicht Hispanisch oder Latino)	HER2 Status (0-1+ mittels IHC vs. 2+ mittels IHC (aber FISH-))	LDH (≤ ULN vs. > ULN)
<b>Morbidität</b>							
Ereignisfreies Überleben	0,351	0,512	0,168	0,852	0,495	0,755	0,336
a: Datenschnitt: 22. März 2024							
b: Für die Subgruppe PD-L1 basierend auf Cox-Regressions-Modell stratifiziert nach Nodalstatus (positiv vs. negativ), Tumorgröße (T1/T2 vs. T3/T4) und Wahl von Carboplatin (Q3W vs. einmal wöchentlich) mit Subgruppe und Behandlung als Kovariate sowie des Interaktionsterms aus Subgruppe und Behandlung; für alle anderen Subgruppenkategorien unstratifiziertes Cox-Regressionsmodell (mit p-Wert des Likelihood-Tests für den Interaktionsterm)							
CPS: Combined Positive Score; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; FISH: Fluorescence In Situ Hybridization; HER2: Human Epidermal Growth Factor Receptor 2; IHC: Immunhistochemie; LDH: Lactatdehydrogenase; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; Q3W: Alle drei Wochen; ULN: Upper Limit of Normal							

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

**Pathologische Komplettremission**

Tabelle 4-58: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen für den Endpunkt Pathologische Komplettremission

KEYNOTE 522 <sup>a</sup>	p-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe <sup>b</sup>						
	Alter (Jahre) (< 65 vs. ≥ 65)	ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1)	Region (Asien vs. Europa/Israel/Nordamerika/Australien vs. Rest der Welt)	Nodalstatus (negativ vs. positiv)	Tumorgröße (T1/T2 vs. T3/T4)	Wahl von Carboplatin (Q3W vs. einmal wöchentlich)	
<b>Morbidität</b>							
Pathologische Komplettremission (ypT0/Tis ypN0)	0,891	0,070	0,403	0,139	0,987	0,371	
KEYNOTE 522 <sup>a</sup>	p-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe <sup>b</sup>						
	PD-L1 CPS 1 Schwellenwert (PD-L1 CPS ≥ 1 vs. PD-L1 CPS < 1)	PD-L1 CPS 10 Schwellenwert (PD-L1 CPS ≥ 10 vs. PD-L1 CPS < 10)	PD-L1 CPS 20 Schwellenwert (PD-L1 CPS ≥ 20 vs. PD-L1 CPS < 20)	Menopausalstatus (Prämenopause vs. Postmenopause)	Ethnie (Hispanisch oder Latino vs. Nicht Hispanisch oder Latino)	HER2 Status (0-1+ mittels IHC vs. 2+ mittels IHC (aber FISH-))	Lactat Dehydrogenase (LDH) zu Baseline (≤ ULN vs. > ULN)
<b>Morbidität</b>							
Pathologische Komplettremission (ypT0/Tis ypN0)	0,842	0,368	0,942	0,069	0,912	0,098	0,741
a: Datenschnitt: 23. März 2021 b: Für pCR Subgruppe PD-L1 CPS-1-Status basierend auf einem generalisierten linearen Modell mit Subgruppe, Behandlung und stratifiziert nach Nodalstatus (positiv vs. negativ), Tumorgröße (T1/T2 vs. T3/T4) und Wahl von Carboplatin (Q3W vs. einmal wöchentlich) als Kovariate und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (Binomialverteilung mit Log-Link, p-Wert des Interaktionstests aus Likelihood Ratio-Test); für alle anderen Subgruppen unstratifizierte Analyse (p-Wert des Interaktionstests aus Likelihood-Ratio Test). Für EFS Subgruppe PD-L1 CPS-1-Status basierend auf einem Cox-Regressions-Modell mit Subgruppe, Behandlung und stratifiziert nach Nodalstatus (positiv vs. negativ), Tumorgröße (T1/T2 vs. T3/T4) und Wahl von Carboplatin (Q3W vs. einmal wöchentlich) als Kovariate und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe; für alle anderen Subgruppen unstratifizierte Analyse (p-Wert des Interaktionstests aus Likelihood-Ratio Test) CPS: Combined Positive Score; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EFS: Ereignisfreies Überleben; FISH: Fluorescence In Situ Hybridization; HER2: Human Epidermal Growth Factor Receptor 2; IHC: Immunhistochemie; LDH: Laktatdehydrogenase; pCR: Pathologische Komplettremission; PD-L1: Programmed Cell Death–Ligand 1; Q3W: Alle drei Wochen; ULN: Upper Limit of Normal							

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

**Brusterhaltende Operation**

Tabelle 4-59: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen für den Endpunkt Brusterhaltende Operation

KEYNOTE 522 <sup>a</sup>	p-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe <sup>b</sup>					
	Alter (Jahre) (< 65 vs. ≥ 65)	ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1)	Region (Asien vs. Europa/ Israel/ Nordamerika/ Australien vs. Rest der Welt)	Nodalstatus (negativ vs. positiv)	Tumorgröße (T1/T2 vs. T3/T4)	Wahl von Carboplatin (Q3W vs. einmal wöchentlich)
<b>Morbidität</b>						
Brusterhaltende Operation	0,074	0,275	<b>0,017<sup>c</sup></b>	0,487	0,216	0,776
a: Datenschnitt: 23. März 2021 b: Basierend auf einem generalisierten linearen Modell (Binomialverteilung mit Log-Link, p-Wert des Interaktionstests aus Likelihood-Ratio Test) mit Subgruppe + Behandlung + Subgruppe * Behandlung als Kovariaten c: p-Wert des Interaktionstests kleiner als 0,05 ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; Q3W: Alle drei Wochen						

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

**Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand**

Tabelle 4-60: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen für den Endpunkt Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-BR23 und EQ-5D)

KEYNOTE 522 <sup>a</sup>	p-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe <sup>b</sup>					
	Alter (Jahre) ( $< 65$ vs. $\geq 65$ )	ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1)	Region (Asien vs. Europa/Israel/Nordame rika/Australien vs. Rest der Welt)	Nodalstatus (negativ vs. positiv)	TumorgroÙe (T1/T2 vs. T3/T4)	Wahl von Carboplatin (Q3W vs. einmal wöchentlich)
<b>EORTC QLQ-C30 Symptomskalen</b>						
Erschöpfung	0,339	0,522	0,236	0,671	0,947	0,541
Übelkeit und Erbrechen	<b>0,046<sup>d</sup></b>	0,883	0,882	0,637	0,642	0,856
Schmerzen	0,919	0,343	0,940	0,461	0,474	<b>0,029<sup>d</sup></b>
Dyspnoe	0,361	0,683	0,087	0,843	0,834	0,914
Schlaflosigkeit	0,214	0,274	0,068	0,993	0,417	0,800
Appetitverlust	0,109	0,718	0,766	0,246	0,063	0,458
Verstopfung	0,405	0,741	0,369	0,216	0,766	0,299
Diarrhö	0,959	0,473	0,563	0,599	0,745	0,907
<b>EORTC QLQ-BR23 Symptomskalen</b>						
Nebenwirkungen der systemischen Therapie	0,529	0,788	0,263	0,785	0,138	0,772
Symptome im Brustbereich	<b>0,028<sup>d</sup></b>	0,858	0,478	0,443	0,345	0,622
Symptome im Armbereich	0,287	0,763	0,759	0,608	0,799	0,097
Belastung durch Haarausfall <sup>c</sup>	0,413	0,147	0,768	0,352	0,290	0,501
<b>EQ-5D</b>						
VAS	0,813	0,647	0,091	0,494	0,771	0,429
<p>a: Datenschnitt: 22. März 2024</p> <p>b: Basierend auf einem Constrained Longitudinal Data Modell mit der Veränderung als Zielgröße, Baseline, Behandlung, Subgruppe, Visite, Interaktion der Behandlung nach Subgruppe, Interaktion der Behandlung nach Visite, Interaktion der Subgruppe nach Visite und Interaktion der Behandlung nach Visite und nach Subgruppe als Kovariaten</p> <p>c: Bei Patient:innen ohne Haarausfall wurde die Frage "Nur bei Haarausfall ausfüllen: Hat Sie der Haarausfall belastet?" imputiert</p> <p>d: p-Wert des Interaktionstests kleiner als 0,05</p> <p>ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ-BR23: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Breast 23;                      EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Cancer 30; EQ-5D: European Quality of Life 5 Dimensions; Q3W: Alle drei Wochen;                      VAS: Visuelle Analogskala</p>						

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

### Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Tabelle 4-61: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23)

KEYNOTE 522 <sup>a</sup>	p-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe <sup>b</sup>					
	Alter (Jahre) (< 65 vs. ≥ 65)	ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1)	Region (Asien vs. Europa/Israel/Nordamerika/Australien vs. Rest der Welt)	Nodalstatus (negativ vs. positiv)	Tumgröße (T1/T2 vs. T3/T4)	Wahl von Carboplatin (Q3W vs. einmal wöchentlich)
<b>EORTC QLQ-C30 Globaler Gesundheitsstatus</b>						
Globaler Gesundheitsstatus	0,693	0,538	0,173	0,591	0,835	0,381
<b>EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen</b>						
Körperliche Funktion	0,586	0,328	0,176	0,899	0,616	0,356
Rollenfunktion	0,980	0,409	0,647	0,330	0,471	0,279
Emotionale Funktion	0,535	0,439	0,071	0,463	0,869	0,639
Kognitive Funktion	0,105	0,199	0,064	0,351	0,211	0,386
Soziale Funktion	0,803	0,731	0,779	0,356	0,153	0,162
<b>EORTC QLQ-BR23 Funktionsskalen</b>						
Körperbild	0,832	0,081	0,421	0,908	0,553	0,597
Sexuelle Aktivität	0,500	0,650	0,184	0,549	0,258	0,769
Sexueller Genuss <sup>c</sup>	0,981	0,387	0,592	0,721	0,585	0,306
Zukunftsperspektive	0,968	0,519	<b>0,023<sup>d</sup></b>	0,197	0,622	0,671
a: Datenschnitt: 22. März 2024 b: Basierend auf einem Constrained Longitudinal Data Modell mit der Veränderung als Zielgröße, Baseline, Behandlung, Subgruppe, Visite, Interaktion der Behandlung nach Subgruppe, Interaktion der Behandlung nach Visite, Interaktion der Subgruppe nach Visite und Interaktion der Behandlung nach Visite und nach Subgruppe als Kovariaten c: Bei Patient:innen, die nicht sexuell aktiv waren, wurde auf das Item "Sexueller Genuss" keine Antwort gegeben d: p-Wert des Interaktionstests kleiner als 0,05 ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ-BR23: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Breast 23; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Cancer 30; Q3W: Alle drei Wochen						

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

## Nebenwirkungen

### *Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten*

Tabelle 4-62: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten

Studie: KEYNOTE 522 <sup>a</sup>	p-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe <sup>b</sup>					
	Alter (Jahre) (< 65 vs. ≥ 65)	ECOG- Leistungsstatus (0 vs. 1)	Region (Asien vs. Europa/Israel/Nord- amerika/Australien vs. Rest der Welt)	Nodalstatus (negativ vs. positiv)	Tumorgröße (T1/T2 vs. T3/T4)	Wahl von Carboplatin (Q3W vs. einmal wöchentlich)
<b>Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten</b>						
Unerwünschte Ereignisse	0,346	0,641	0,578	0,505	0,838	0,099
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	0,051	0,708	0,381	0,723	<b>0,015<sup>c</sup></b>	0,436
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)	<b>0,049<sup>c</sup></b>	0,711	0,378	0,313	0,450	0,122
Therapieabbruch wegen Unerwünschter Ereignisse	0,508	0,462	0,880	0,230	0,063	0,572
a: Datenschnitt: 23. März 2021						
b: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung und Subgruppe als Kovariate und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert anhand Likelihood Ratio Test)						
c: p-Wert des Interaktionstests kleiner als 0,05						
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; Q3W: Alle drei Wochen						

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

***Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT)***

*Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT)*

Tabelle 4-63: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT)

Studie: KEYNOTE 522 <sup>a</sup>	p-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe <sup>b</sup>					
	Alter (Jahre) (< 65 vs. ≥ 65)	ECOG- Leistungsstatus (0 vs. 1)	Region (Asien vs. Europa/Israel/Nord- amerika/Australien vs. Rest der Welt)	Nodalstatus (negativ vs. positiv)	Tumorgröße (T1/T2 vs. T3/T4)	Wahl von Carboplatin (Q3W vs. einmal wöchentlich)
<b>Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT)<sup>c</sup></b>						
Endokrine Erkrankungen	0,360	0,701	0,439	0,909	0,452	0,999
Nebenniereninsuffizienz	0,998	0,998	> 0,999	0,998	0,998	0,998
Hyperthyreose	0,293	0,432	0,717	0,754	0,983	0,897
Hypophysitis	n.c.	n.c.	> 0,999	n.c.	n.c.	n.c.
Hypothyreose	0,438	0,902	0,385	0,755	0,191	0,696
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.
Diarrhoe	0,342	0,700	0,219	0,305	<b>0,034<sup>d</sup></b>	0,452
Gastrooesophageale Refluxerkrankung	0,878	0,293	0,461	0,437	0,345	0,463
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.
Schuettelfrost	0,520	0,328	0,257	0,639	0,776	0,926
Fieber	0,251	0,557	0,729	0,772	0,688	0,511
Erkrankungen des Immunsystems	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.
Ueberempfindlichkeit	0,918	0,095	0,461	0,636	0,761	0,635
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.
Nasopharyngitis	0,061	0,701	<b>0,048<sup>d</sup></b>	0,138	<b>0,027<sup>d</sup></b>	0,642
Rhinitis	0,059	0,857	0,184	0,426	0,904	0,392
Untersuchungen	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.
Kreatinin im Blut erhöht	0,304	0,296	0,814	0,095	0,743	0,175
Neutrophilenzahl erniedrigt	0,734	0,113	0,846	0,776	0,615	0,713
Gewicht erniedrigt	0,308	<b>0,029<sup>d</sup></b>	0,849	0,817	0,317	0,597
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.
Appetit vermindert	0,685	0,375	0,926	0,070	0,294	0,797
Dehydratation	0,075	0,449	0,265	0,471	0,596	0,594
Hypokalaemie	0,224	0,073	0,188	0,363	0,082	0,738

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

Studie: KEYNOTE 522 <sup>a</sup>	p-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe <sup>b</sup>					
	Alter (Jahre) (< 65 vs. ≥ 65)	ECOG- Leistungsstatus (0 vs. 1)	Region (Asien vs. Europa/Israel/Nord- amerika/Australien vs. Rest der Welt)	Nodalstatus (negativ vs. positiv)	Tumorgröße (T1/T2 vs. T3/T4)	Wahl von Carboplatin (Q3W vs. einmal wöchentlich)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.
Muskelschwäche	0,584	0,471	0,653	0,171	0,097	0,304
Nackenschmerzen	0,227	0,769	0,271	0,657	0,071	0,159
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.
Nasenverstopfung	0,997	0,397	0,531	0,675	0,667	0,977
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	0,265	0,780	0,992	0,088	0,360	0,777
Dermatitis akneiform	0,228	0,137	0,495	0,428	0,322	0,373
Dermatitis allergisch	0,997	0,997	> 0,999	n.c.	0,997	0,996
Nageltoxizität	0,449	0,187	> 0,999	0,548	0,888	0,191
Juckreiz	0,577	0,087	0,371	0,607	0,521	0,462
Ausschlag	0,208	0,510	0,109	0,483	0,773	0,934
Gefäßerkrankungen	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.
Hypotonie	0,915	0,672	0,609	0,628	0,774	0,499

a: Datenschnitt: 23. März 2021  
b: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung und Subgruppe als Kovariate und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert anhand Likelihood Ratio-Test)  
c: Eine Systemorganklasse oder ein spezifisches unerwünschtes Ereignis werden dargestellt, wenn Ereignisse bei mindestens 10 % der Patient:innen in einem Studienarm ODER Ereignisse bei mindestens 10 Patient:innen und bei mindestens 1 % der Patient:innen in einem Studienarm auftreten und ein signifikanter Unterschied bei Betrachtung der Zielpopulation vorliegt (p < 0,05)  
d: p-Wert des Interaktionstests kleiner als 0,05  
ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; n. c.: Nicht berechnet. Mindestens 10 Patient:innen in jeder Subgruppe und mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppen notwendig; n. p.: Nicht durchgeführt. Kein signifikanter Unterschied bei Betrachtung der Zielpopulation; PT: Preferred Terms; Q3W: Alle drei Wochen; SOC: Systemorganklasse



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

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT)

Tabelle 4-64: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT)

Studie: KEYNOTE 522 <sup>a</sup>	p-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe <sup>b</sup>					
	Alter (Jahre) ( $< 65$ vs. $\geq 65$ )	ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1)	Region (Asien vs. Europa/Israel/Nordamerika/Australien vs. Rest der Welt)	Nodalstatus (negativ vs. positiv)	Tumorgröße (T1/T2 vs. T3/T4)	Wahl von Carboplatin (Q3W vs. einmal wöchentlich)
<b>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT)<sup>c</sup></b>						
Endokrine Erkrankungen	0,997	0,997	$> 0,999$	0,997	0,997	0,997
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	0,715	0,379	0,704	0,890	0,062	0,717
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	<b>0,031<sup>d</sup></b>	0,119	0,553	0,219	0,246	0,157
Fieber	0,411	0,466	0,645	0,121	0,176	0,666
Leber- und Gallenerkrankungen	0,496	0,476	0,799	n.c.	0,626	0,472
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	0,078	0,845	0,633	0,428	0,842	<b>0,004<sup>d</sup></b>
a: Datenschnitt: 23. März 2021 b: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung und Subgruppe als Kovariate und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert anhand Likelihood Ratio Test) c: Eine Systemorganklasse 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 0,05 ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; n. c: nicht berechnet. Mindestens 10 Patient:innen in jeder Subgruppe und mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppen notwendig; PT: Preferred Terms; Q3W: Alle drei Wochen; SOC: Systemorganklasse						

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

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

Tabelle 4-65: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (SOC und PT)

Studie: KEYNOTE 522 <sup>a</sup>	p-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe <sup>b</sup>					
	Alter (Jahre) ( < 65 vs. ≥ 65)	ECOG- Leistungsstatus (0 vs. 1)	Region (Asien vs. Europa/Israel/Nord- amerika/Australien vs. Rest der Welt)	Nodalstatus (negativ vs. positiv)	Tumorgröße (T1/T2 vs. T3/T4)	Wahl von Carboplatin (Q3W vs. einmal wöchentlich)
<b>Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT)<sup>c</sup></b>						
Endokrine Erkrankungen	0,997	0,997	> 0,999	0,997	0,997	0,997
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	0,982	0,098	0,601	0,428	0,232	0,252
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	<b>0,006<sup>d</sup></b>	0,856	0,697	0,875	0,147	0,312
Erschöpfung	0,126	0,294	0,093	0,315	0,726	0,868
Leber- und Gallenerkrankungen	0,362	0,475	0,600	0,097	0,313	0,536
Untersuchungen	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.
Alaninaminotransferase erhöht	0,780	0,549	0,816	0,250	0,566	0,544
Aspartataminotransferase erhöht	0,438	0,421	0,067	0,085	0,362	0,441
Neutrophilenzahl erniedrigt	0,745	0,168	0,429	0,726	0,591	0,864
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	0,297	0,437	0,681	<b>0,035<sup>d</sup></b>	0,141	0,862
Ausschlag makulo-papuloes	0,997	0,996	> 0,999	n.c.	0,997	n.c.
<p>a: Datenschnitt: 23. März 2021</p> <p>b: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung und Subgruppe als Kovariate und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert anhand Likelihood Ratio Test)</p> <p>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 &lt; 0,05)</p> <p>d: p-Wert des Interaktionstests kleiner als 0,05</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; n. c.: Nicht berechnet. Mindestens 10 Patient:innen in jeder Subgruppe und mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppen notwendig; n. p.: Nicht durchgeführt. Kein signifikanter Unterschied bei Betrachtung der Zielpopulation; PT: Preferred Terms; Q3W: Alle drei Wochen; SOC: Systemorganklasse</p>						

#### 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 in Anhang 4-G dargestellt.

#### **Mortalität**

##### ***Gesamtüberleben***

Für den Endpunkt Gesamtüberleben gibt es keine positiven Interaktionstests ( $p < 0,05$ ).

#### **Morbidität**

##### ***Pathologische Komplettremission und Ereignisfreies Überleben***

Für die Endpunkte Pathologische Komplettremission und Ereignisfreies Überleben gibt es keine positiven Interaktionstests ( $p < 0,05$ ).

**Brusterhaltende Operation**Tabelle 4-66: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ( $p < 0,05$ ) für den Endpunkt Brusterhaltende Operation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 522 <sup>a</sup>	Pembrolizumab + Chemotherapie <sup>b</sup>		Placebo + Chemotherapie <sup>c</sup>		Pembrolizumab + Chemotherapie <sup>b</sup> vs. Placebo + Chemotherapie <sup>c</sup>		p-Wert für Interaktions- <sup>g</sup> Test
Brusterhaltende Operation	Patient:innen mit Ereignis n (%)		Patient:innen mit Ereignis n (%)		Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio <sup>e</sup>	p-Wert <sup>f</sup>	
Region	N <sup>d</sup>		N <sup>d</sup>		[95 %-KI]		
Asien	136	91 (66,9)	80	43 (53,8)	1,24 [0,98; 1,57]	0,068	0,017
Europa/Israel/ Nordamerika/ Australien	607	245 (40,4)	285	129 (45,3)	0,89 [0,76; 1,05]	0,161	
Rest der Welt	41	18 (43,9)	25	6 (24,0)	1,83 [0,84; 3,99]	0,128	

a: Datenschnitt: 23. März 2021  
b: Pembrolizumab + Paclitaxel + Carboplatin x 4 Zyklen, gefolgt von Pembrolizumab + [Doxorubicin oder Epirubicin] + Cyclophosphamid x 4 Zyklen  
c: Placebo + Paclitaxel + Carboplatin x 4 Zyklen, gefolgt von Placebo + [Doxorubicin oder Epirubicin] + Cyclophosphamid x 4 Zyklen  
d: Anzahl der Patient:innen: Intention-To-Treat-Population  
e: Berechnung des Peto-OR statt des Mantel-Haenszel-RR, wenn Ereignisraten von  $\leq 1\%$  oder  $\geq 99\%$  in mindestens einer Zelle vorliegen  
f: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test)  
g: Basierend auf einem generalisierten linearen Modell (Binomialverteilung mit Log-Link, p-Wert des Interaktionstests aus Likelihood-Ratio Test) mit Subgruppe + Behandlung + Subgruppe\*Behandlung als Kovariaten  
KI: Konfidenzintervall; n: Patient:innen mit Ereignis; N: Anzahl der Patient:innen; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko

Für den Endpunkt Brusterhaltende Operation lässt sich eine potenzielle Effektmodifikation in der Subgruppe Region beobachten.

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von  $p = 0,017$  ergibt sich in keiner der drei Subgruppenkategorien ein statistisch signifikanter Unterschied. Dies entspricht dem Effekt der Gesamtpopulation. Es wird daher von keiner relevanten Effektmodifikation ausgegangen (siehe Tabelle 4-66).

Im Hinblick auf die Problematik des multiplen Testens, insbesondere im Zusammenhang mit der großen Anzahl an Tests, für die Subgruppenanalysen durchgeführt werden, wird insgesamt nur von einer scheinbaren Effektmodifikation als Folge eines falsch positiven Interaktionstests ausgegangen.

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

**Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand**

EORTC QLQ-C30

Für die Symptomskalen Erschöpfung, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Verstopfung und Diarrhö gibt es keine positiven Interaktionstests.

Tabelle 4-67: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest (p < 0,05) für den Endpunkt Übelkeit und Erbrechen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 522 <sup>a</sup> EORTC QLQ-C30 Übelkeit und Erbrechen	Baseline in der neoadjuvanten Phase		LTFU Jahr 1		Änderung von Baseline zu LTFU Jahr 1		Pembrolizumab + Chemotherapie <sup>b</sup> / Pembrolizumab vs. Placebo + Chemotherapie <sup>c</sup> / Placebo			p-Wert für Interaktions test <sup>h</sup>		
							Mittelwertdifferenz zu LTFU Jahr 1		Standardisierte Mittelwertdifferenz zu LTFU Jahr 1		p-Wert	
							N <sup>d</sup>	Mittelwert (SD)	N <sup>d</sup>			Mittelwert (SD)
<b>Alter (Jahre)</b>												
< 65												
Pembrolizumab + Chemotherapie <sup>b</sup>	628	2,73 (9,46)	466	4,76 (11,65)	690	2,18 [1,02; 3,34]	1,33	0,145	-	0,046		
Pembrolizumab Placebo + Chemotherapie <sup>c</sup> / Placebo	324	3,19 (10,50)	230	3,62 (11,18)	338	0,85 [-0,71; 2,40]	[-0,46; 3,12]					
≥ 65												
Pembrolizumab + Chemotherapie <sup>b</sup>	73	3,20 (12,63)	56	2,98 (14,25)	82	-0,11 [-4,83; 4,60]	-3,09	0,382	-			
Pembrolizumab Placebo + Chemotherapie <sup>c</sup> / Placebo	43	2,33 (6,88)	34	5,88 (18,30)	47	2,98 [-2,87; 8,83]	[-10,09; 3,91]					
a: Datenschnitt: 22. März 2024 b: Pembrolizumab + Paclitaxel + Carboplatin x 4 Zyklen, gefolgt von Pembrolizumab + [Doxorubicin oder Epirubicin] + Cyclophosphamid x 4 Zyklen c: Placebo + Paclitaxel + Carboplatin x 4 Zyklen, gefolgt von Placebo + [Doxorubicin oder Epirubicin] + Cyclophosphamid x 4 Zyklen d: Anzahl der Patient:innen im Full-Analysis-Set für die Daten zum entsprechenden Zeitpunkt vorliegen e: Anzahl der Patient:innen im Full-Analysis-Set für die Daten verfügbar sind zur kombinierten Analyse der beiden Phasen f: Basierend auf einem Constrained Longitudinal Data Modell mit dem jeweiligen PRO-Score als Zielgröße und der Interaktion zwischen Behandlung und Zeitpunkt als Kovariaten g: Die standardisierte Mittelwertdifferenz (Hedges' g) wird nur berechnet, wenn das Konfidenzintervall für die Mittelwertdifferenz die Null ausschließt h: Basierend auf einem Constrained Longitudinal Data Modell mit der Veränderung als Zielgröße, Baseline, Behandlung, Subgruppe, Visite, Interaktion der Behandlung nach Subgruppe, Interaktion der Behandlung nach Visite, Interaktion der Subgruppe nach Visite und Interaktion der Behandlung nach Visite und nach Subgruppe als Kovariaten EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Cancer 30; KI: Konfidenzintervall; LTFU: Long-Term Follow-up; N: Anzahl der Patient:innen; PRO: Patient Reported Outcome; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung												

Für den Endpunkt Übelkeit und Erbrechen lässt sich eine potenzielle Effektmodifikation in der Subgruppe Alter (Jahre) beobachten.

In keiner der Subgruppenkategorien liegt ein klinisch relevanter Behandlungseffekt vor. Es wird daher von keiner relevanten Effektmodifikation ausgegangen (siehe Tabelle 4-67).

Im Hinblick auf die Problematik des multiplen Testens, insbesondere im Zusammenhang mit der großen Anzahl an Tests für die Subgruppenanalysen durchgeführt werden, wird insgesamt nur von einer scheinbaren Effektmodifikation als Folge eines falsch positiven Interaktionstests ausgegangen.

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

Tabelle 4-68: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ( $p < 0,05$ ) für den Endpunkt Schmerz aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 522 <sup>a</sup> EORTC QLQ-C30 Schmerz	Baseline in der neoadjuvanten Phase		LTFU Jahr 1		Änderung von Baseline zu LTFU Jahr 1		Pembrolizumab + Chemotherapie <sup>b</sup> / Pembrolizumab vs. Placebo + Chemotherapie <sup>c</sup> / Placebo			p-Wert für Interaktions test <sup>h</sup>
							Mittelwertdifferenz zu LTFU Jahr 1		Standardisierte Mittelwertdifferenz zu LTFU Jahr 1	
	N <sup>d</sup>	Mittelwert (SD)	N <sup>d</sup>	Mittelwert (SD)	N <sup>e</sup>	Mittelwert [95 %-KI] <sup>f</sup>	[95 %-KI] <sup>f</sup>	p-Wert	Standardisierte Mittelwertdifferenz zu LTFU Jahr 1 [95 %-KI] <sup>g</sup>	
<b>Wahl von Carboplatin</b>										
Q3W										
Pembrolizumab + Chemotherapie <sup>b</sup> / Pembrolizumab	293	16,67 (21,46)	222	21,55 (24,30)	331	6,03 [2,92; 9,15]	3,53	0,163	-	0,029
Placebo + Chemotherapie <sup>c</sup> / Placebo	158	14,77 (16,50)	109	16,97 (21,27)	164	2,50 [-1,72; 6,73]	[-1,43; 8,49]			
einmal wöchentlich										
Pembrolizumab + Chemotherapie <sup>b</sup> / Pembrolizumab	408	15,69 (19,07)	300	19,11 (21,59)	441	3,17 [0,55; 5,78]	-2,46	0,229	-	
Placebo + Chemotherapie <sup>c</sup> / Placebo	207	17,47 (20,23)	154	22,73 (22,69)	219	5,63 [2,17; 9,09]	[-6,47; 1,55]			
a: Datenschnitt: 22. März 2024 b: Pembrolizumab + Paclitaxel + Carboplatin x 4 Zyklen, gefolgt von Pembrolizumab + [Doxorubicin oder Epirubicin] + Cyclophosphamid x 4 Zyklen c: Placebo + Paclitaxel + Carboplatin x 4 Zyklen, gefolgt von Placebo + [Doxorubicin oder Epirubicin] + Cyclophosphamid x 4 Zyklen d: Anzahl der Patient:innen im Full-Analysis-Set für die Daten zum entsprechenden Zeitpunkt vorliegen e: Anzahl der Patient:innen im Full-Analysis-Set für die Daten verfügbar sind zur kombinierten Analyse der beiden Phasen f: Basierend auf einem Constrained Longitudinal Data Modell mit dem jeweiligen PRO-Score als Zielgröße und der Interaktion zwischen Behandlung und Zeitpunkt als Kovariaten g: Die standardisierte Mittelwertdifferenz (Hedges' g) wird nur berechnet, wenn das Konfidenzintervall für die Mittelwertdifferenz die Null ausschließt h: Basierend auf einem Constrained Longitudinal Data Modell mit der Veränderung als Zielgröße, Baseline, Behandlung, Subgruppe, Visite, Interaktion der Behandlung nach Subgruppe, Interaktion der Behandlung nach Visite, Interaktion der Subgruppe nach Visite und Interaktion der Behandlung nach Visite und nach Subgruppe als Kovariaten EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Cancer 30; KI: Konfidenzintervall; LTFU: Long-Term Follow-up; N: Anzahl der Patient:innen; PRO: Patient Reported Outcome; Q3W: Alle 3 Wochen; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung										

Für den Endpunkt Schmerz lässt sich eine potenzielle Effektmodifikation in der Subgruppe Wahl von Carboplatin beobachten.

In keiner der Subgruppenkategorien liegt ein klinisch relevanter Behandlungseffekt vor. Es wird daher von keiner relevanten Effektmodifikation ausgegangen (siehe Tabelle 4-68).

---

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

Im Hinblick auf die Problematik des multiplen Testens, insbesondere im Zusammenhang mit der großen Anzahl an Tests für die Subgruppenanalysen durchgeführt werden, wird insgesamt nur von einer scheinbaren Effektmodifikation als Folge eines falsch positiven Interaktionstests ausgegangen.

*EORTC QLO-BR23*

Für die Symptomskalen Nebenwirkungen der systemischen Therapie, Symptome im Armbereich und Belastung durch Haarausfall gibt es keine positiven Interaktionstests.



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

Tabelle 4-69: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ( $p < 0,05$ ) für den Endpunkt Symptome im Brustbereich aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 522 <sup>a</sup> EORTC QLQ-BR23 Symptome im Brustbereich	Baseline in der neoadjuvanten Phase		LTFU Jahr 1		Änderung von Baseline zu LTFU Jahr 1		Pembrolizumab + Chemotherapie <sup>b</sup> / Pembrolizumab vs. Placebo + Chemotherapie <sup>c</sup> / Placebo			p-Wert für Interaktions- test <sup>h</sup>
							Mittelwertdifferenz zu LTFU Jahr 1		Standardisierte Mittelwertdifferenz zu LTFU Jahr 1	
	N <sup>d</sup>	Mittelwert (SD)	N <sup>d</sup>	Mittelwert (SD)	N <sup>e</sup>	Mittelwert [95 %-KI] <sup>f</sup>	[95 %-KI] <sup>f</sup>	p-Wert	[95 %-KI] <sup>g</sup>	
<b>Alter (Jahre)</b>										
< 65										
Pembrolizumab + Chemotherapie <sup>b</sup> / Pembrolizumab	624	18,87 (20,67)	465	15,57 (17,49)	689	-3,00 [-4,84; -1,15]	-1,06	0,446	-	0,028
Placebo + Chemotherapie <sup>c</sup> / Placebo	320	18,12 (18,64)	229	15,98 (19,94)	338	-1,94 [-4,36; 0,49]	[-3,79; 1,67]			
≥ 65										
Pembrolizumab + Chemotherapie <sup>b</sup> / Pembrolizumab	71	16,90 (17,42)	55	15,61 (21,40)	81	-2,36 [-8,17; 3,44]	7,24	0,069	-	
Placebo + Chemotherapie <sup>c</sup> / Placebo	42	20,83 (23,87)	34	6,37 (10,27)	47	-9,60 [-16,49; -2,72]	[-0,59; 15,07]			
a: Datenschnitt: 22. März 2024 b: Pembrolizumab + Paclitaxel + Carboplatin x 4 Zyklen, gefolgt von Pembrolizumab + [Doxorubicin oder Epirubicin] + Cyclophosphamid x 4 Zyklen c: Placebo + Paclitaxel + Carboplatin x 4 Zyklen, gefolgt von Placebo + [Doxorubicin oder Epirubicin] + Cyclophosphamid x 4 Zyklen d: Anzahl der Patient:innen im Full-Analysis-Set für die Daten zum entsprechenden Zeitpunkt vorliegen e: Anzahl der Patient:innen im Full-Analysis-Set für die Daten verfügbar sind zur kombinierten Analyse der beiden Phasen f: Basierend auf einem Constrained Longitudinal Data Modell mit dem jeweiligen PRO-Score als Zielgröße und der Interaktion zwischen Behandlung und Zeitpunkt als Kovariaten g: Die standardisierte Mittelwertdifferenz (Hedges' g) wird nur berechnet, wenn das Konfidenzintervall für die Mittelwertdifferenz die Null ausschließt h: Basierend auf einem Constrained Longitudinal Data Modell mit der Veränderung als Zielgröße, Baseline, Behandlung, Subgruppe, Visite, Interaktion der Behandlung nach Subgruppe, Interaktion der Behandlung nach Visite, Interaktion der Subgruppe nach Visite und Interaktion der Behandlung nach Visite und nach Subgruppe als Kovariaten EORTC QLQ-BR23: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Breast 23; KI: Konfidenzintervall; LTFU: Long-Term Follow-up; N: Anzahl der Patient:innen; PRO: Patient Reported Outcome; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung										

Für den Endpunkt Symptome im Brustbereich lässt sich eine potenzielle Effektmodifikation in der Subgruppe Wahl von Carboplatin beobachten.

---

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

In keiner der Subgruppenkategorien liegt ein klinisch relevanter Behandlungseffekt vor. Es wird daher von keiner relevanten Effektmodifikation ausgegangen (siehe Tabelle 4-69).

Im Hinblick auf die Problematik des multiplen Testens, insbesondere im Zusammenhang mit der großen Anzahl an Tests für die Subgruppenanalysen durchgeführt werden, wird insgesamt nur von einer scheinbaren Effektmodifikation als Folge eines falsch positiven Interaktionstests ausgegangen.

#### EQ-5D-VAS

Für die EQ-5D-VAS gibt es keine positiven Interaktionstests.

#### ***Gesundheitsbezogene Lebensqualität***

##### EORTC QLQ-C30

Für den Globalen Gesundheitsstatus und die Funktionsskalen gibt es keine positiven Interaktionstests.

##### EORTC QLQ-BR23

Für die Funktionsskalen Körperbild, Sexuelle Aktivität und Sexueller Genuss gibt es keine positiven Interaktionstests.

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

Tabelle 4-70: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ( $p < 0,05$ ) für den Endpunkt Zukunftsperspektive aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 522 <sup>a</sup> EORTC QLQ-BR23 Zukunftsperspektive	Baseline in der neoadjuvanten Phase		LTFU Jahr 1		Änderung von Baseline zu LTFU Jahr 1		Pembrolizumab + Chemotherapie <sup>b</sup> / Pembrolizumab vs. Placebo + Chemotherapie <sup>c</sup> / Placebo			p-Wert für Interaktions- test <sup>h</sup>
							Mittelwertdifferenz zu LTFU Jahr 1		Standardisierte Mittelwertdifferenz zu LTFU Jahr 1	
	N <sup>d</sup>	Mittelwert (SD)	N <sup>d</sup>	Mittelwert (SD)	N <sup>e</sup>	Mittelwert [95 %-KI] <sup>f</sup>	[95 %-KI] <sup>f</sup>	p-Wert	[95 %-KI] <sup>g</sup>	
<b>Region</b>										
Asien										
Pembrolizumab + Chemotherapie <sup>b</sup> / Pembrolizumab	131	55,47 (27,61)	99	58,25 (28,71)	135	0,81 [-4,66; 6,28]	-11,60	0,005	-0,46	0,023
Placebo + Chemotherapie <sup>c</sup> / Placebo	79	58,23 (27,97)	60	71,11 (22,52)	79	12,41 [5,68; 19,15]	[-19,57; -3,63]		[-0,78; -0,14]	
Europa/Israel/Nordamerika/ Australien										
Pembrolizumab + Chemotherapie <sup>b</sup> / Pembrolizumab	528	53,09 (32,25)	391	59,68 (32,33)	596	7,45 [4,13; 10,78]	2,60	0,324	-	
Placebo + Chemotherapie <sup>c</sup> / Placebo	258	52,45 (32,15)	185	57,12 (31,64)	281	4,86 [0,33; 9,38]	[-2,57; 7,76]			
Rest der Welt										
Pembrolizumab + Chemotherapie <sup>b</sup> / Pembrolizumab	36	55,56 (30,86)	30	63,33 (29,49)	39	4,76 [-10,85; 20,37]	-4,13	0,709	-	
Placebo + Chemotherapie <sup>c</sup> / Placebo	25	61,33 (35,59)	18	68,52 (41,97)	25	8,88 [-10,24; 28,01]	[-26,34; 18,08]			
a: Datenschnitt: 22. März 2024 b: Pembrolizumab + Paclitaxel + Carboplatin x 4 Zyklen, gefolgt von Pembrolizumab + [Doxorubicin oder Epirubicin] + Cyclophosphamid x 4 Zyklen c: Placebo + Paclitaxel + Carboplatin x 4 Zyklen, gefolgt von Placebo + [Doxorubicin oder Epirubicin] + Cyclophosphamid x 4 Zyklen d: Anzahl der Patient:innen im Full-Analysis-Set für die Daten zum entsprechenden Zeitpunkt vorliegen e: Anzahl der Patient:innen im Full-Analysis-Set für die Daten verfügbar sind zur kombinierten Analyse der beiden Phasen f: Basierend auf einem Constrained Longitudinal Data Modell mit dem jeweiligen PRO-Score als Zielgröße und der Interaktion zwischen Behandlung und Zeitpunkt als Kovariaten g: Die standardisierte Mittelwertdifferenz (Hedges' g) wird nur berechnet, wenn das Konfidenzintervall für die Mittelwertdifferenz die Null ausschließt h: Basierend auf einem Constrained Longitudinal Data Modell mit der Veränderung als Zielgröße, Baseline, Behandlung, Subgruppe, Visite, Interaktion der Behandlung nach Subgruppe, Interaktion der Behandlung nach Visite, Interaktion der Subgruppe nach Visite und Interaktion der Behandlung nach Visite und nach Subgruppe als Kovariaten EORTC QLQ-BR23: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Breast 23; KI: Konfidenzintervall; LTFU: Long-Term Follow-up; N: Anzahl der Patient:innen; PRO: Patient Reported Outcome; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung										

Für den Endpunkt Zukunftsperspektive lässt sich eine potenzielle Effektmodifikation in der Subgruppe Region beobachten.

In keiner der Subgruppenkategorien liegt ein klinisch relevanter Behandlungseffekt vor. Es wird daher von keiner relevanten Effektmodifikation ausgegangen (siehe Tabelle 4-70).

Im Hinblick auf die Problematik des multiplen Testens, insbesondere im Zusammenhang mit der großen Anzahl an Tests für die Subgruppenanalysen durchgeführt werden, wird insgesamt nur von einer scheinbaren Effektmodifikation als Folge eines falsch positiven Interaktionstests ausgegangen.

## Nebenwirkungen

### Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten

#### *Unerwünschte Ereignisse gesamt*

Für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten gibt es keinen positiven Interaktionstest ( $p < 0,05$ ).

#### *Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse*

Tabelle 4-71: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ( $p < 0,05$ ) für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 522 <sup>a</sup>	Pembrolizumab + Chemotherapie <sup>b</sup> / Pembrolizumab			Placebo + Chemotherapie <sup>c</sup> / Placebo			Pembrolizumab + Chemotherapie <sup>b</sup> / Pembrolizumab vs. Placebo + Chemotherapie <sup>c</sup> / Placebo		p-Wert für Interaktionstest <sup>h</sup>
	Patient:innen mit Ereignis N <sup>d</sup>	Mediane Ereigniszeit <sup>e</sup> in Wochen [95 %-KI]		Patient:innen mit Ereignis N <sup>d</sup>	Mediane Ereigniszeit <sup>e</sup> in Wochen [95 %-KI]		Hazard Ratio [95 %-KI] <sup>f</sup>	p-Wert <sup>fg</sup>	
Tumorgroße									
T1/T2	580	262 (45,2)	Nicht erreicht [71,9; -]	289	75 (26,0)	Nicht erreicht [-; -]	2,02 [1,56; 2,61]	< 0,001	0,015
T3/T4	203	79 (38,9)	Nicht erreicht [86,4; -]	100	36 (36,0)	Nicht erreicht [-; -]	1,11 [0,75; 1,64]	0,615	

a: Datenschnitt: 23. März 2021  
b: Pembrolizumab + Paclitaxel + Carboplatin x 4 Zyklen, gefolgt von Pembrolizumab + [Doxorubicin oder Epirubicin] + Cyclophosphamid x 4 Zyklen  
c: Placebo + Paclitaxel + Carboplatin x 4 Zyklen, gefolgt von Placebo + [Doxorubicin oder Epirubicin] + Cyclophosphamid x 4 Zyklen  
d: Anzahl der Patient:innen: All-Participants-as-Treated-Population  
e: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten  
f: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate (Wald-Konfidenzintervall)  
g: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme)  
h: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung und Subgruppe als Kovariate und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert anhand Likelihood Ratio-Test)  
KI: Konfidenzintervall; n: Patient:innen mit Ereignis; N: Anzahl der Patient:innen; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

Für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse lässt sich eine potenzielle Effektmodifikation nach Tumorgroße beobachten.

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von  $p = 0,015$  ergibt sich in der Subgruppenkategorie T1/T2 (HR [95 %-KI]: 2,02 [1,56; 2,61];  $p < 0,001$ ) ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten des Interventionsarms. In der anderen Subgruppenkategorie liegt kein statistisch signifikanter Unterschied vor (siehe Tabelle 4-71).

Die Effektschätzer der zwei Subgruppenkategorien weisen alle dieselbe Effektrichtung auf, deshalb wird hier von keiner relevanten Effektmodifikation ausgegangen.

Im Hinblick auf die Problematik des multiplen Testens, insbesondere im Zusammenhang mit der großen Anzahl an Tests, für die Subgruppenanalysen durchgeführt werden, wird insgesamt

nur von einer scheinbaren Effektmodifikation als Folge eines falsch positiven Interaktionstests ausgegangen.

### Schwere unerwünschte Ereignisse

Tabelle 4-72: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ( $p < 0,05$ ) für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 522 <sup>a</sup>	Pembrolizumab + Chemotherapie <sup>b</sup> / Pembrolizumab		Placebo + Chemotherapie <sup>c</sup> / Placebo		Pembrolizumab + Chemotherapie <sup>b</sup> / Pembrolizumab vs. Placebo + Chemotherapie <sup>c</sup> / Placebo			
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>e</sup> in Wochen [95 %-KI]	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>e</sup> in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] <sup>f</sup>	p-Wert <sup>fg</sup>	p-Wert für Interaktionstest <sup>h</sup>	
Alter (Jahre)								
< 65	699 572 (81,8)	9,7 [8,9; 10,9]	341 270 (79,2)	9,0 [8,0; 11,1]	1,05 [0,91; 1,21]	0,517	0,049	
≥ 65	84 73 (86,9)	7,1 [5,6; 8,1]	48 36 (75,0)	11,4 [7,0; 15,1]	1,57 [1,05; 2,34]	0,028		

a: Datenschnitt: 23. März 2021  
b: Pembrolizumab + Paclitaxel + Carboplatin x 4 Zyklen, gefolgt von Pembrolizumab + [Doxorubicin oder Epirubicin] + Cyclophosphamid x 4 Zyklen  
c: Placebo + Paclitaxel + Carboplatin x 4 Zyklen, gefolgt von Placebo + [Doxorubicin oder Epirubicin] + Cyclophosphamid x 4 Zyklen  
d: Anzahl der Patient:innen: All-Participants-as-Treated Population  
e: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten  
f: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate (Wald-Konfidenzintervall)  
g: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme)  
h: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung und Subgruppe als Kovariate und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert anhand Likelihood Ratio-Test)  
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; KI: Konfidenzintervall; n: Patient:innen mit Ereignis; N: Anzahl der Patient:innen; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

Für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse lässt sich eine potenzielle Effektmodifikation nach Alter beobachten.

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von  $p = 0,049$  ergibt sich in der Subgruppenkategorie  $\geq 65$  (HR [95 %-KI]: 1,57 [1,05; 2,34];  $p < 0,028$ ) ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten des Interventionsarms. In der anderen Subgruppenkategorie liegt kein statistisch signifikanter Unterschied vor (siehe Tabelle 4-72).

Die Effektschätzer der zwei Subgruppenkategorien weisen alle dieselbe Effektrichtung auf, deshalb wird hier von keiner relevanten Effektmodifikation ausgegangen.

Im Hinblick auf die Problematik des multiplen Testens, insbesondere im Zusammenhang mit der großen Anzahl an Tests, für die Subgruppenanalysen durchgeführt werden, wird insgesamt nur von einer scheinbaren Effektmodifikation als Folge eines falsch positiven Interaktionstests ausgegangen.

*Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT*

Tabelle 4-73: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ( $p < 0,05$ ) für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 522 <sup>a</sup>	Pembrolizumab + Chemotherapie <sup>b</sup> / Pembrolizumab			Placebo + Chemotherapie <sup>c</sup> / Placebo			Pembrolizumab + Chemotherapie <sup>b</sup> / Pembrolizumab vs. Placebo + Chemotherapie <sup>c</sup> / Placebo		p-Wert für Interaktionstest <sup>h</sup>
Unerwünschte Ereignisse	N <sup>d</sup>	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>e</sup> in Wochen [95 %-KI]	N <sup>d</sup>	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>e</sup> in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] <sup>f</sup>	p-Wert <sup>g</sup>	
<b>SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, PT<sup>i</sup>: Diarrhoe</b>									
Tumorgröße									
T1/T2	580	251 (43,3)	Nicht erreicht [-; -]	289	96 (33,2)	Nicht erreicht [-; -]	1,42 [1,12; 1,80]	0,004	0,034
T3/T4	203	67 (33,0)	Nicht erreicht [-; -]	100	37 (37,0)	Nicht erreicht [-; -]	0,84 [0,57; 1,26]	0,410	
<b>SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen, PT<sup>i</sup>: Nasopharyngitis</b>									
Region									
Asien	136	12 (8,8)	Nicht erreicht [-; -]	79	15 (19,0)	Nicht erreicht [-; -]	0,45 [0,21; 0,96]	0,039	0,048
Europa/Israel/ Nordamerika/ Australien	606	53 (8,7)	Nicht erreicht [-; -]	285	34 (11,9)	Nicht erreicht [-; -]	0,77 [0,50; 1,18]	0,227	
Rest der Welt	41	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	25	3 (12,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0,022	
Tumorgröße									
T1/T2	580	42 (7,2)	Nicht erreicht [-; -]	289	43 (14,9)	Nicht erreicht [-; -]	0,50 [0,32; 0,76]	0,001	0,027
T3/T4	203	23 (11,3)	Nicht erreicht [-; -]	100	9 (9,0)	Nicht erreicht [-; -]	1,30 [0,60; 2,82]	0,500	
<b>SOC: Untersuchungen, PT<sup>i</sup>: Gewicht erniedrigt</b>									
ECOG-Leistungsstatus									
0	677	48 (7,1)	Nicht erreicht [-; -]	340	16 (4,7)	Nicht erreicht [-; -]	1,54 [0,87; 2,71]	0,135	0,029
1	106	9 (8,5)	Nicht erreicht [-; -]	49	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0,032	
a: Datenschnitt: 23. März 2021									
b: Pembrolizumab + Paclitaxel + Carboplatin x 4 Zyklen, gefolgt von Pembrolizumab + [Doxorubicin oder Epirubicin] + Cyclophosphamid x 4 Zyklen									
c: Placebo + Paclitaxel + Carboplatin x 4 Zyklen, gefolgt von Placebo + [Doxorubicin oder Epirubicin] + Cyclophosphamid x 4 Zyklen									
d: Anzahl der Patient:innen: All-Participants-as-Treated-Population									
e: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten									
f: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate (Wald-Konfidenzintervall)									
g: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme)									
h: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung und Subgruppe als Kovariate und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert anhand Likelihood Ratio Test)									
i: 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.									
ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; KI: Konfidenzintervall; n: Patient:innen mit Ereignis; N: Anzahl der Patient:innen; n. a.: Nicht anwendbar; PT: Preferred Terms; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse									

Für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT lässt sich eine potenzielle Effektmodifikation im Endpunkt Diarrhoe in der Subgruppe Tumorgröße, Endpunkt Nasopharyngitis in der Subgruppe Region und Tumorgröße und im Endpunkt Gewicht erniedrigt in der Subgruppe ECOG-Leistungsstatus beobachten.

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von  $p = 0,034$  ergibt sich im Endpunkt Diarrhoe in der Subgruppenkategorie Tumorgröße T1/T2 (HR [95 %-KI]: 1,42 [1,12; 1,80];  $p < 0,004$ ) ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten des Interventionsarms. In der anderen Subgruppenkategorie liegt kein statistisch signifikanter Unterschied vor (siehe Tabelle 4-73).

Die Gesamtpopulation weist für den Endpunkt Diarrhoe einen signifikanten Effekt auf mit derselben Effektrichtung wie die Subgruppenkategorie Tumorgröße T1/T2, deshalb wird hier von keiner relevanten Effektmodifikation ausgegangen.

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von  $p = 0,048$  ergibt sich im Endpunkt Nasopharyngitis in der Subgruppenkategorie Region Asien (HR [95 %-KI]: 0,45 [0,21; 0,96];  $p < 0,039$ ) ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten des Interventionsarms. Die Effektrichtung der beiden anderen Subgruppenkategorien ist identisch (siehe Tabelle 4-73).

Die Gesamtpopulation weist für den Endpunkt Nasopharyngitis einen signifikanten Effekt auf mit derselben Effektrichtung wie die drei Subgruppenkategorien, deshalb wird hier von keiner relevanten Effektmodifikation ausgegangen.

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von  $p = 0,027$  ergibt sich im Endpunkt Nasopharyngitis in der Subgruppenkategorie Tumorgröße T1/T2 (HR [95 %-KI]: 0,50 [0,32; 0,76];  $p < 0,001$ ) ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten des Interventionsarms. In der anderen Subgruppenkategorie liegt kein statistisch signifikanter Unterschied vor (siehe Tabelle 4-73).

Die Gesamtpopulation weist für den Endpunkt Nasopharyngitis einen signifikanten Effekt auf mit derselben Effektrichtung wie Subgruppenkategorie Tumorgröße T1/T2, deshalb wird hier von keiner relevanten Effektmodifikation ausgegangen.

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von  $p = 0,029$  ergibt sich im Endpunkt Gewicht erniedrigt in der Subgruppenkategorie ECOG-Leistungsstatus 0 kein statistisch signifikanter Unterschied. In der anderen Subgruppenkategorie ist das HR nicht berechenbar, Ereignisse traten nur im Interventionsarm auf (siehe Tabelle 4-73).

Die Gesamtpopulation weist für den Endpunkt Gewicht erniedrigt einen signifikanten Effekt auf mit derselben Effektrichtung wie beide Subgruppenkategorien, deshalb wird hier von keiner relevanten Effektmodifikation ausgegangen.

Im Hinblick auf die Problematik des multiplen Testens, insbesondere im Zusammenhang mit der großen Anzahl an Tests, für die Subgruppenanalysen durchgeführt werden, wird insgesamt nur von einer scheinbaren Effektmodifikation als Folge eines falsch positiven Interaktionstests ausgegangen.



*Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT*

Tabelle 4-74: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ( $p < 0,05$ ) für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 522 <sup>a</sup>	Pembrolizumab + Chemotherapie <sup>b</sup> / Pembrolizumab			Placebo + Chemotherapie <sup>c</sup> / Placebo			Pembrolizumab + Chemotherapie <sup>b</sup> / Pembrolizumab vs. Placebo + Chemotherapie <sup>c</sup> / Placebo		p-Wert für Interaktionstest <sup>h</sup>
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	N <sup>d</sup>	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit* in Wochen [95 %-KI]	N <sup>d</sup>	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit* in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] <sup>f</sup>	p-Wert <sup>f,g</sup>	
<b>SOC<sup>i</sup>: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>									
Alter (Jahre)									
< 65	699	33 (4,7)	Nicht erreicht [-; -]	341	9 (2,6)	Nicht erreicht [-; -]	1,83 [0,88; 3,83]	0,107	0,031
≥ 65	84	9 (10,7)	Nicht erreicht [-; -]	48	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0,013	
<b>SOC<sup>i</sup>: Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</b>									
Wahl von Carboplatin									
Q3W	334	7 (2,1)	Nicht erreicht [-; -]	167	4 (2,4)	Nicht erreicht [-; -]	0,90 [0,26; 3,08]	0,870	0,004
einmal wöchentlich	444	16 (3,6)	Nicht erreicht [-; -]	220	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0,004	
a: Datenschnitt: 23. März 2021									
b: Pembrolizumab + Paclitaxel + Carboplatin x 4 Zyklen, gefolgt von Pembrolizumab + [Doxorubicin oder Epirubicin] + Cyclophosphamid x 4 Zyklen									
c: Placebo + Paclitaxel + Carboplatin x 4 Zyklen, gefolgt von Placebo + [Doxorubicin oder Epirubicin] + Cyclophosphamid x 4 Zyklen									
d: Anzahl der Patient:innen: All-Participants-as-Treated-Population									
e: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten									
f: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate (Wald-Konfidenzintervall)									
g: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme)									
h: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung und Subgruppe als Kovariate und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert anhand Likelihood Ratio Test)									
i: 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									
KI: Konfidenzintervall; n: Patient:innen mit Ereignis; N: Anzahl der Patient:innen; n. a.: Not applicable (nicht anwendbar); Q3W: Alle 3 Wochen; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse									

Für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT lässt sich eine potenzielle Effektmodifikation in der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort in der Subgruppe Alter und in der SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen in der Subgruppe Wahl von Carboplatin beobachten.

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von  $p = 0,031$  ergibt sich in der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort in der Subgruppenkategorie Alter (Jahre) < 65 kein statistisch signifikanter Unterschied. In der anderen Subgruppenkategorie ist das HR nicht berechenbar, Ereignisse traten nur im Interventionsarm auf (siehe Tabelle 4-74).

Die Gesamtpopulation weist für die SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort einen signifikanten Effekt auf mit derselben Effektrichtung wie beide

Subgruppenkategorien, deshalb wird hier von keiner relevanten Effektmodifikation ausgegangen.

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von  $p = 0,004$  ergibt sich in der SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen in der Subgruppenkategorie Wahl von Carboplatin Q3W kein statistisch signifikanter Unterschied. In der anderen Subgruppenkategorie ist das HR nicht berechenbar, Ereignisse traten nur im Interventionsarm auf (siehe Tabelle 4-74).

Die Gesamtpopulation weist für die SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen einen signifikanten Effekt auf mit derselben Effektrichtung wie beide Subgruppenkategorien, deshalb wird hier von keiner relevanten Effektmodifikation ausgegangen.

Im Hinblick auf die Problematik des multiplen Testens, insbesondere im Zusammenhang mit der großen Anzahl an Tests, für die Subgruppenanalysen durchgeführt werden, wird insgesamt nur von einer scheinbaren Effektmodifikation als Folge eines falsch positiven Interaktionstests ausgegangen.

Tabelle 4-75: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ( $p < 0,05$ ) für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 522 <sup>a</sup>	Pembrolizumab + Chemotherapie <sup>b</sup> / Pembrolizumab			Placebo + Chemotherapie <sup>c</sup> / Placebo			Pembrolizumab + Chemotherapie <sup>b</sup> / Pembrolizumab vs. Placebo + Chemotherapie <sup>c</sup> / Placebo		p-Wert für Interaktionstest <sup>h</sup>
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)	N <sup>d</sup>	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>e</sup> in Wochen [95 %-KI]	N <sup>d</sup>	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>e</sup> in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] <sup>f</sup>	p-Wert <sup>g</sup>	
<b>SOC<sup>i</sup>: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>									
Alter (Jahre)									
< 65	699	71 (10,2)	86,4 [86,4; -]	341	23 (6,7)	Nicht erreicht [-; -]	1,54 [0,96; 2,47]	0,073	0,006
≥ 65	84	19 (22,6)	Nicht erreicht [77,7; -]	48	1 (2,1)	Nicht erreicht [-; -]	12,24 [1,64; 91,50]	0,015	
<b>SOC<sup>i</sup>: Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>									
Nodalstatus									
Negativ	376	25 (6,6)	Nicht erreicht [-; -]	193	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	< 0,001	0,035
Positiv	407	24 (5,9)	Nicht erreicht [-; -]	196	3 (1,5)	Nicht erreicht [-; -]	3,90 [1,17; 12,97]	0,026	

a: Datenschnitt: 23. März 2021  
b: Pembrolizumab + Paclitaxel + Carboplatin x 4 Zyklen, gefolgt von Pembrolizumab + [Doxorubicin oder Epirubicin] + Cyclophosphamid x 4 Zyklen  
c: Placebo + Paclitaxel + Carboplatin x 4 Zyklen, gefolgt von Placebo + [Doxorubicin oder Epirubicin] + Cyclophosphamid x 4 Zyklen  
d: Anzahl der Patient:innen: All-Participants-as-Treated-Population  
e: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten  
f: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate (Wald-Konfidenzintervall)  
g: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme)  
h: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung und Subgruppe als Kovariate und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert anhand Likelihood Ratio Test)  
i: 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  
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; KI: Konfidenzintervall; n: Patient:innen mit Ereignis; N: Anzahl der Patient:innen; n. a.: Nicht anwendbar; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse

Für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) nach SOC und PT lässt sich eine potenzielle Effektmofifikation in der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort in der Subgruppe Alter und in der SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes in der Subgruppe Nodalstatus beobachten.

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von  $p = 0,006$  ergibt sich in der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort in der Subgruppenkategorie Alter  $\geq 65$  (HR [95 %-KI]: 12,24 [1,64; 91,50];  $p = 0,015$ ) ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten des Interventionsarms. In der anderen Subgruppenkategorie liegt kein statistisch signifikanter Unterschied vor (siehe Tabelle 4-75).

Die Gesamtpopulation weist für die SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort einen signifikanten Effekt auf mit derselben Effektrichtung wie beide Subgruppenkategorien, deshalb wird hier von keiner relevanten Effektmodifikation ausgegangen.

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von  $p = 0,035$  ergibt sich in der SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes in der Subgruppenkategorie Nodalstatus (positiv) (HR [95 %-KI]: 3,90 [1,17; 12,97];  $p = 0,026$ ) ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten des Interventionsarms. In der anderen Subgruppenkategorie ist das HR nicht berechenbar, Ereignisse traten nur im Interventionsarm auf (siehe Tabelle 4-75).

Die Gesamtpopulation weist für die SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes einen signifikanten Effekt auf mit derselben Effektrichtung wie beide Subgruppenkategorien, deshalb wird hier von keiner relevanten Effektmodifikation ausgegangen.

Im Hinblick auf die Problematik des multiplen Testens, insbesondere im Zusammenhang mit der großen Anzahl an Tests, für die Subgruppenanalysen durchgeführt werden, wird insgesamt nur von einer scheinbaren Effektmodifikation als Folge eines falsch positiven 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).

##### KEYNOTE 522

###### *Studienberichte*

Merck & Co. Inc.; Kenilworth; NJ; USA. Clinical Study Report KEYNOTE 522 – A Phase III, Randomized, Double-blind Study to Evaluate Pembrolizumab plus Chemotherapy vs Placebo plus Chemotherapy as Neoadjuvant Therapy and Pembrolizumab vs Placebo as Adjuvant Therapy for Triple Negative Breast Cancer (TNBC). Data-Cutoff 24-SEP-2018 and 24-APR-2019. Report Date 1-MAY-2020 (100).

Merck & Co. Inc.; Kenilworth; NJ; USA. Clinical Study Report KEYNOTE 522 – A Phase III, Randomized, Double-blind Study to Evaluate Pembrolizumab plus Chemotherapy vs Placebo plus Chemotherapy as Neoadjuvant Therapy and Pembrolizumab vs Placebo as Adjuvant Therapy for Triple Negative Breast Cancer (TNBC). Data-Cutoff 23-MAR-2021. Report Date 26-July-2021 (79).

Merck & Co. Inc.; Kenilworth; NJ; USA. Clinical Study Report KEYNOTE 522 – A Phase III, Randomized, Double-blind Study to Evaluate Pembrolizumab plus Chemotherapy vs Placebo plus Chemotherapy as Neoadjuvant Therapy and Pembrolizumab vs Placebo as Adjuvant Therapy for Triple Negative Breast Cancer (TNBC). Data-Cutoff 22-MAR-2024. Report Date 24-July 2024 (101).

###### *Studienregistereinträge*

###### *ClinicalTrials.gov*

ClinicalTrials.gov. NCT03036488 – Study of Pembrolizumab (MK-3475) Plus Chemotherapy vs Placebo Plus Chemotherapy as Neoadjuvant Therapy and Pembrolizumab vs Placebo as Adjuvant Therapy in Participants With Triple Negative Breast Cancer (TNBC) (MK-3475-522/KEYNOTE-522). 2023. Verfügbar unter:

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03036488> (92).

###### *EU-CTR*

EU-CTR. 2016-004740-11 – A Phase III, Randomized, Double-blind Study to Evaluate Pembrolizumab plus Chemotherapy vs Placebo plus Chemotherapy as Neoadjuvant Therapy and Pembrolizumab vs Placebo as Adjuvant Therapy for Triple Negative Breast Cancer (TNBC). 0000. Verfügbar unter: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2016-004740-11/SE> (93).

###### *ICTRP*

ICTRP. NCT03036488 – Study of Pembrolizumab (MK-3475) Plus Chemotherapy vs Placebo Plus Chemotherapy as Neoadjuvant Therapy and Pembrolizumab vs Placebo as Adjuvant

Therapy in Participants With Triple Negative Breast Cancer (TNBC) (MK-3475-522/KEYNOTE-522). 2023. Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/?TrialID=NCT03036488> (94).

ICTRP. EUCTR2016-004740-11-SE – A Phase III, Randomized, Double-blind Study to Evaluate Chemotherapy plus Pembrolizumab vs Chemotherapy plus Placebo as Neoadjuvant Therapy and Pembrolizumab vs Placebo as Adjuvant Therapy for Triple Negative Breast Cancer (TNBC). 2024. Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/?TrialID=EUCTR2016-004740-11-SE> (95).

### **Publikationen**

Dent R, Cortes J, Pusztai L, McArthur H, Kümmel S, Bergh J, et al. Neoadjuvant pembrolizumab+chemotherapy/adjuvant pembrolizumab for Early-Stage Triple-Negative breast cancer: Quality-of-Life results from randomized KEYNOTE-522 study. *J Natl Cancer Inst.* 2024 (86).

Isaac D. Pembrolizumab Plus Neoadjuvant Chemotherapy Improves Pathologic Complete Response Rates in Triple-Negative Breast Cancer. *J Clin Outcomes Management.* 2020;27(2):53-5 (87).

Pusztai L, Denkert C, O'Shaughnessy J, Cortes J, Dent R, McArthur H, et al. Event-free survival by residual cancer burden with pembrolizumab in early-stage TNBC: exploratory analysis from KEYNOTE-522. *Ann Oncol.* 2024;35(5):429-36 (88).

Schmid P, Cortes J, Dent R, McArthur H, Pusztai L, Kümmel S, et al. Overall Survival with Pembrolizumab in Early-Stage Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2024 (102).

Schmid P, Cortes J, Dent R, Pusztai L, McArthur H, Kümmel S, et al. Event-free Survival with Pembrolizumab in Early Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2022;386(6):556-67 (89).

Schmid P, Cortes J, Pusztai L, McArthur H, Kümmel S, Bergh J, et al. Pembrolizumab for Early Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2020;382(9):810-21 (90).

Takahashi M, Cortes J, Dent R, Pusztai L, McArthur H, Kümmel S, et al. Pembrolizumab Plus Chemotherapy Followed by Pembrolizumab in Patients With Early Triple-Negative Breast Cancer: A Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open.* 2023;6(11):e2342107 (91).

## 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 4-76: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

##### 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 4-77: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Intervention	<Vergleichs- therapie 1>	<Vergleichs- therapie 2>	<Vergleichs- therapie 3>
1	<Studie 1>	•		•	•
2	<Studie 2>	•		•	
	<Studie 3>	•		•	
1	<Studie 4>		•	•	•
etc.	etc.	etc.	etc.		

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend.



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

Tabelle 4-78: Operationalisierung von &lt;Endpunkt xxx&gt;

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

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

Tabelle 4-79: Bewertung des Verzerrungspotenzials für &lt;Endpunkt xxx&gt; in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>

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 4-80: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)
<Studie 1>	

Nicht zutreffend.

*Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:*

- *Homogenität der Ergebnisse: Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Meta-Analysen dar. Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere inkonsistente Ergebnisse.*

*Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

#### 4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.**

#### 4.3.2.1.4 Nicht zutreffend. 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.

#### 4.3.2.3 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 4-81: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

#### 4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-82: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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

#### **4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen**

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.*

#### **4.3.2.3.4 Nicht zutreffend. 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.

#### **4.3.2.3.5 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.

#### 4.3.2.3.6 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

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

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

Tabelle 4-83: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.3.7 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

Tabelle 4-84: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

#### 4.3.2.3.7.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Tabelle 4-85: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

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

Tabelle 4-86: Verzerrungsaspekte für &lt;Endpunkt xxx&gt; – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

*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.

#### **4.3.2.3.7.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien**

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

Nicht zutreffend.

#### **4.3.2.3.8 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.



## 4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

### 4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

*Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.*

#### **Patientengruppe a)**

Die Ermittlung des Ausmaßes des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie zur neoadjuvanten und anschließend nach Operation als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder frühen triple-negativen Mammakarzinoms mit hohem Rezidivrisiko bei Erwachsenen behandelt mit Pembrolizumab in Kombination mit Paclitaxel und Carboplatin gefolgt von Pembrolizumab in Kombination mit Doxorubicin oder Epirubicin und Cyclophosphamid (neoadjuvant) und Pembrolizumab (adjuvant), wird auf Grundlage der doppelblinden, multizentrischen, randomisierten und aktiv-kontrollierten Phase-III-Zulassungsstudie KEYNOTE 522 vorgenommen.

Die Studie KEYNOTE 522 zielt auf die Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Pembrolizumab gegenüber Placebo bei erwachsenen Patient:innen mit lokal fortgeschrittenem oder frühem triple-negativem Mammakarzinom mit hohem Rezidivrisiko ab. Neben der Pathologischen Komplettremission und dem Ereignisfreien Überleben als primäre Endpunkte der Studie, stehen inzwischen auch die finalen Daten zum Gesamtüberleben und den patientenberichteten Endpunkten zur Verfügung und ermöglichen somit eine valide Beurteilung des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens von Pembrolizumab in Kombination mit neoadjuvanter Chemotherapie gefolgt von adjuvanter Monotherapie mit Pembrolizumab.

MSD folgt der Entscheidung des G-BA und wählt eine Chemotherapie nach Maßgabe der/des Ärztin/Arztes für die betrachtete Patientenpopulation als zVT (siehe auch Abschnitt 3.1.2 in Modul 3A). Damit erbringt MSD für Patientengruppe a) 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 522 der Evidenzstufe Ib (4). Das Verzerrungspotenzial der Studie wurde als niedrig eingeschätzt, sodass von einer hohen Studienqualität ausgegangen werden kann (siehe Ausführungen in Abschnitt 4.3.1.2.2). Auf Endpunktebene kann im Hinblick auf das Gesamtüberleben, das Ereignisfreie Überleben, die Pathologische Komplettremission, die Brusterhaltende Operation und die Nebenwirkungen von einem niedrigen Verzerrungspotenzial und damit einer hohen Ergebnissicherheit ausgegangen werden. Für die Endpunkte Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand sowie Gesundheitsbezogene Lebensqualität ist jeweils eine geringere Ergebnissicherheit anzunehmen. Dies begründet sich mit dem hohen Anteil fehlender Werte zum Ende der

adjuvanten Phase und in der Langzeitnachbeobachtung, die im kurativen Behandlungssetting von besonderer Relevanz sind.

Insgesamt erlaubt die Studie KEYNOTE 522 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.

### **Patientengruppe b)**

Nicht zutreffend, es wurde keine RCT identifiziert.

#### **4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß**

*Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie worin der Zusatznutzen besteht.*

*Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.*

*Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):*

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

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

### **Patientengruppe a)**

Im Einzelnen begründet sich der medizinische Nutzen und medizinische Zusatznutzen von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie zur neoadjuvanten und anschließend nach Operation als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder frühen

triple-negativen Mammakarzinoms mit hohem Rezidivrisiko bei Erwachsenen mit Behandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit Paclitaxel und Carboplatin gefolgt von Pembrolizumab in Kombination mit Doxorubicin oder Epirubicin und Cyclophosphamid (neoadjuvant) und Pembrolizumab (adjuvant), in Bezug auf die Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen wie folgt:

## **Mortalität**

### ***Gesamtüberleben***

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil (HR [95 %-KI]: 0,66 [0,50; 0,87];  $p = 0,003$ ) der Behandlung mit Pembrolizumab. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wurde in beiden Armen nicht erreicht. Die Überlebensrate nach 5 Jahren beträgt 86,6 % im Interventionsarm und 81,7 % im Kontrollarm.

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

Durch eine Behandlung mit Pembrolizumab wird eine nachhaltige und gegenüber der zVT bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des Gesamtüberlebens erreicht. Für den Endpunkt Gesamtüberleben ergibt sich somit ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** von Pembrolizumab.

## **Morbidität**

### ***Ereignisfreies Überleben***

Für den Endpunkt Ereignisfreies Überleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil (HR [95 %-KI]: 0,65 [0,51; 0,83];  $p < 0,001$ ) mit der Behandlung mit Pembrolizumab. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wurde in beiden Behandlungsarmen nicht erreicht.

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

Durch eine Behandlung mit Pembrolizumab wird eine nachhaltige und gegenüber der zVT bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens erreicht. Für den Endpunkt Ereignisfreies Überleben ergibt sich somit ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** von Pembrolizumab.

### ***Pathologische Komplettremission***

Für den Endpunkt Pathologische Komplettremission (ypT0/Tis ypN0) zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil der Behandlung mit Pembrolizumab im Interventionsarm (RR [95 %-KI]: 1,13 [1,02; 1,26];  $p = 0,016$ ).

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Pathologische Komplettremission ist als niedrig zu bewerten.

Durch eine Behandlung mit Pembrolizumab wird eine nachhaltige und gegenüber der zVT bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapierelevanten

Nutzens erreicht. Für den Endpunkt Pathologische Komplettremission ergibt sich somit ein **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen** von Pembrolizumab.

### ***Brusterhaltende Operation***

Für den Endpunkt Brusterhaltende Operation zeigt sich kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Brusterhaltende Operation ist als niedrig zu bewerten.

Für den Endpunkt Brusterhaltende Operation ist ein **Zusatznutzen** von Pembrolizumab als **nicht belegt** anzusehen.

### ***Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand***

Für den Endpunkt Krankheitssymptomatik zeigt sich für die Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 und des EORTC QLQ-BR23 sowie für den Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) kein relevanter Behandlungseffekt.

Das Verzerrungspotenzial für die Endpunkte Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23) und Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) ist als hoch zu bewerten.

Für den Endpunkt Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand ist ein **Zusatznutzen** von Pembrolizumab als **nicht belegt** anzusehen.

### **Gesundheitsbezogene Lebensqualität**

#### ***Gesundheitsbezogene Lebensqualität***

Für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigt sich weder im globalen Gesundheitsstatus noch in den Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 und des EORTC QLQ-BR23 ein relevanter Behandlungseffekt.

Das Verzerrungspotenzial für die Endpunktkategorie Gesundheitsbezogene Lebensqualität (anhand des globalen Gesundheitsstatus und der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 sowie der Funktionsskalen des EORTC QLQ-BR23) ist als hoch zu bewerten.

Für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität ist ein **Zusatznutzen** von Pembrolizumab als **nicht belegt** anzusehen.

### **Nebenwirkungen**

#### ***Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten***

Bei der Zeit bis zum ersten Auftreten eines schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses besteht ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 1,72 [1,38; 2,13];  $p < 0,001$ ) zuungunsten des Interventionsarms.

Bei der Zeit bis zum ersten Auftreten eines schweren unerwünschten Ereignisses (CTCAE-Grad 3-5) besteht kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied.

Bei der Zeit bis zum ersten Auftreten eines Therapieabbruchs wegen unerwünschter Ereignisse besteht ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 2,11 [1,59; 2,80];  $p < 0,001$ ) zuungunsten des Interventionsarms.

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

Das bei Patient:innen in der Studie KEYNOTE 522 beobachtete Sicherheitsprofil von Pembrolizumab zur Behandlung von TNBC in der kurativen Situation stimmt in der Gesamtschau mit dem (bereits in der Fachinformation ausgewiesenen) Sicherheitsprofil von Pembrolizumab überein und es wurden keine neuen Sicherheitssignale beobachtet. Die Nebenwirkungen sind in der klinischen Praxis gut beherrschbar.

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

Für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse ergibt sich somit ein **Hinweis auf einen geringeren Nutzen** von Pembrolizumab.

#### ***Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT)***

Die Endpunkte Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und 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) wurden ergänzend dargestellt.

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

Bei den Endpunkten Schwerwiegende Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI) und Schwere Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI) (CTCAE-Grad 3-5) handelt es sich um Nebenwirkungen, die im Zusammenhang mit der Immuntherapie stehen. Diese werden ergänzend dargestellt.

#### **Gesamtfazit**

Die im vorliegenden Dossier berichteten Analysen zu patientenrelevanten Endpunkten zeigen in der Gesamtschau einen **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie zur neoadjuvanten und anschließend nach Operation als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder frühen triple-negativen Mammakarzinoms mit hohem Rezidivrisiko bei Erwachsenen.

Unter einer Behandlung mit Pembrolizumab wird gegenüber der zVT eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens durch Verlängerung des ereignisfreien Überlebens erreicht. Dies führt zu einer langfristigen und dauerhaften Krankheitsfreiheit. Diese Verbesserung übersetzt sich in einen statistisch signifikanten Vorteil im Gesamtüberleben. Durch die Behandlung mit Pembrolizumab verringert sich das Mortalitätsrisiko um ein Drittel.

Dieser Vorteil ist in der vorliegenden kurativen Behandlungssituation bei einem jungen Patientenkollektiv von besonders großer Bedeutung.

Wie bei einer zusätzlichen Gabe eines Immun-Checkpoint-Inhibitors zu einer Chemotherapie zu erwarten, zeigen sich bei den unerwünschten Ereignissen Effekte zuungunsten von Pembrolizumab. Jedoch ist festzuhalten, dass das Verträglichkeitsprofil von Pembrolizumab im vorliegenden Anwendungsgebiet konsistent mit den bisherigen Erkenntnissen aus früheren Pembrolizumab-Studien ist und sich in der klinischen Praxis gut handhaben lässt. Zudem sind die Patient:innen in der kurativen Therapiesituation bereit, eine größere Belastung durch therapieassoziierte Nebenwirkungen hinzunehmen, um die Erfolgswahrscheinlichkeit der Therapie zu erhöhen. Die Patient:innen wägen gemeinsam mit ihrem Behandlungsteam die vorübergehende Belastung durch Therapien sorgfältig gegenüber der Chance auf Heilung und dem langfristigen Überlebensvorteil ab.

Bei den patientenberichteten Endpunkten zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Krankheitssymptomatik ergaben sich keine relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Somit ist anzunehmen, dass die häufiger bzw. früher auftretenden unerwünschten Ereignisse die Krankheitssymptomatik und die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patient:innen, welche mit Pembrolizumab behandelt werden, nicht in relevantem Ausmaß negativ beeinflussen.

Dem beträchtlichen Überlebensvorteil und der Vermeidung von Rezidiven steht ein zu bisherigen Erkenntnissen konsistentes Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil gegenüber. Zudem ergaben sich keine relevanten negativen Auswirkungen auf die Krankheitssymptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität, weshalb aus Sicht von MSD das Ausmaß des Zusatznutzens durch die unerwünschten Ereignisse nicht herabgestuft werden sollte. Es besteht somit in der Gesamtschau ein **beträchtlicher Zusatznutzen**.

### **Patientengruppe b)**

In der systematischen Suche nach Studien für einen Vergleich von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie zur neoadjuvanten und anschließend nach Operation als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder frühen triple-negativen Mammakarzinoms mit hohem Rezidivrisiko konnte keine Studie identifiziert werden, in der Pembrolizumab in Kombination mit einer anderen Chemotherapie als Paclitaxel und Carboplatin gefolgt von Pembrolizumab in Kombination mit einer anderen Chemotherapie als Doxorubicin oder Epirubicin und Cyclophosphamid (neoadjuvant) und Pembrolizumab (adjuvant) gegenüber Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe zur neoadjuvanten Behandlung gefolgt von beobachtendem Abwarten nach Operation vergleichend untersucht wurde. Für eine Bewertung des Zusatznutzens von Pembrolizumab in Patientengruppe b) liegen keine Daten vor. In dieser Population ist ein Zusatznutzen somit **nicht belegt**.

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

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 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 4-87: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene Patient:innen mit lokal fortgeschrittenem oder frühem triple-negativem Mammakarzinom mit hohem Rezidivrisiko: Patient:innen mit Behandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit Paclitaxel und Carboplatin gefolgt von Pembrolizumab in Kombination mit Doxorubicin oder Epirubicin und Cyclophosphamid (neoadjuvant) und Pembrolizumab (adjuvant) (Patientengruppe a))	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
Erwachsene Patient:innen mit lokal fortgeschrittenem oder frühem triple-negativem Mammakarzinom mit hohem Rezidivrisiko: Patient:innen mit Behandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit einer anderen Chemotherapie als Paclitaxel und Carboplatin gefolgt von Pembrolizumab in Kombination mit einer anderen Chemotherapie als Doxorubicin oder Epirubicin und Cyclophosphamid (neoadjuvant) und Pembrolizumab (adjuvant) (Patientengruppe b))	Zusatznutzen nicht belegt, da keine relevante Studie identifiziert wurde

#### 4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

##### 4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Nicht zutreffend.

##### 4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen

*behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.*

Nicht zutreffend.

#### **4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen**

*Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.*

Nicht zutreffend.

#### **4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten**

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005<sup>17</sup>, Molenberghs 2010<sup>18</sup>). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006<sup>19</sup>) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%- Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006<sup>20</sup>) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

<sup>17</sup> Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.

<sup>18</sup> Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. Stat Methods Med Res 2010; 19(3): 205-236.

<sup>19</sup> Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.

<sup>20</sup> Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.



Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
- Untersuchungen zur Robustheit
- ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

*Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.*

Nicht zutreffend.

#### 4.6 Referenzliste

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

1. Merck Sharp & Dohme B.V. NL-Haarlem. Fachinformation KEYTRUDA® (Pembrolizumab) 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: August 2024.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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: Mammakarzinom, triple-negativ, hohes Rezidivrisiko, neoadjuvante und adjuvante Therapie, Monotherapie oder Kombination mit Chemotherapie). Vom 15. Dezember 2022.
3. 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 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V). Pembrolizumab (neues Anwendungsgebiet: Mammakarzinom, triple-negativ, hohes Rezidivrisiko, neoadjuvante und adjuvante Therapie, Monotherapie oder Kombination mit Chemotherapie). Vom 15. Dezember 2022.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses zuletzt geändert durch den Beschluss vom 19. Oktober 2023. In Kraft getreten am 20. Februar 2024.

5. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden, Version 7.0 vom 19. September 2023.
6. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2018-B-062: Pembrolizumab zur neoadjuvanten Behandlung des triple-negativen Mammakarzinoms. Stand: 14. September. 2018.
7. 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.
8. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 694. Lenvatinib (hepatozelluläres Karzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35s SGB V. 2019.
9. European Medicines Agency (EMA). Guideline on the clinical evaluation of anticancer medicinal products. 2024.
10. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO). Onkopedia Leitlinie Mammakarzinom der Frau: Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen. Stand: Januar 2018. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/mammakarzinom-der-frau/@@view/html/index.html>. [Zugriff am: 02.07.2024]
11. 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, Adjuvanz). 2021.
12. Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V. (AGO). Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome - Neoadjuvante (primäre) systemische Therapie. Guidelines Breast, Version 2024.1D. 2024. Verfügbar unter: [https://www.ago-online.de/fileadmin/ago-online/downloads/leitlinien/kommission\\_mamma/2024/Einzeldateien/AGO\\_2024D\\_12\\_Neoadjuvante\\_systemische\\_Therapie.pdf](https://www.ago-online.de/fileadmin/ago-online/downloads/leitlinien/kommission_mamma/2024/Einzeldateien/AGO_2024D_12_Neoadjuvante_systemische_Therapie.pdf). [Zugriff am: 02.07.2024]
13. Leitlinienprogramm Onkologie. Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms, Langversion 4.4 – Juni 2021. AWMF-Registernummer: 032-045OL. 2021. Verfügbar unter: [https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user\\_upload/Downloads/Leitlinien/Mammakarzinom\\_4\\_0/Version\\_4.4/LL\\_Mammakarzinom\\_Langversion\\_4.4.pdf](https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Mammakarzinom_4_0/Version_4.4/LL_Mammakarzinom_Langversion_4.4.pdf). [Zugriff am: 10.06.2024]
14. Park-Simon TW, Müller V, Albert US, Banys Paluchowski M, Bauerfeind I, Blohmer JU, et al. Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie Recommendations for the Diagnosis and Treatment of Patients with Early Breast Cancer: Update 2024. Breast Care (Basel). 2024;19(3):165-82.
15. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV (Beratungsanforderung 2019-B-288) – Pembrolizumab zur Behandlung des dreifach-Rezeptor-negativen Mammakarzinoms. 2020.
16. Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V. (AGO). Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome - Prognostische und prädiktive Faktoren. Guidelines Breast, Version 2024.1D 2024. Verfügbar unter: [https://www.ago-](https://www.ago-online.de/fileadmin/ago-)

- [online/downloads/\\_leitlinien/kommission\\_mamma/2024/Einzeldateien/AGO\\_2024D\\_05\\_Prognostische\\_und\\_praediktive\\_Faktoren.pdf](#). [Zugriff am: 02.07.2024]
17. Loibl S, Andre F, Bachelot T, Barrios CH, Bergh J, Burstein HJ, et al. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2024;35(2):159-82.
  18. Cortazar P, Zhang L, Untch M, Mehta K, Costantino JP, Wolmark N, et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. *Lancet.* 2014;384(9938):164-72.
  19. Spring LM, Fell G, Arfe A, Sharma C, Greenup R, Reynolds KL, et al. Pathologic Complete Response after Neoadjuvant Chemotherapy and Impact on Breast Cancer Recurrence and Survival: A Comprehensive Meta-analysis. *Clin Cancer Res.* 2020;26(12):2838-48.
  20. Thill M, Pisa G, Isbary G. Targets for Neoadjuvant Therapy - The Preferences of Patients with Early Breast Cancer. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 2016;76(5):551-6.
  21. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 669 Pertuzumab (Mammakarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2018.
  22. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Jahr: 2011 Nr. 80. Aussagekraft von Surrogatendpunkten in der Onkologie. Rapid Report. 2011.
  23. 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.
  24. Sprangers MA, Groenvold M, Arraras JI, Franklin J, te Velde A, Muller M, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer breast cancer-specific quality-of-life questionnaire module: first results from a three-country field study. *J Clin Oncol.* 1996;14(10):2756-68.
  25. Rabin R, Charro Fd. EQ-SD: a measure of health status from the EuroQol Group. *Annals of Medicine.* 2001;33(5):337-43.
  26. 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.
  27. 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.
  28. 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.
  29. 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.
  30. 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: 02.07.2024]
  31. Deutsches Krebsforschungszentrum - Krebsinformationsdienst (DKFZ). Fatigue bei Krebspatienten: Was tun bei Müdigkeit und Erschöpfung? Letzte Aktualisierung: 17.10.

2017. Verfügbar unter: <https://www.krebsinformationsdienst.de/leben/fatigue/fatigue-index.php>. [Zugriff am: 02.07.2024]
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. Gupta D, Lis CG, Grutsch JF. The Relationship Between Cancer-Related Fatigue and Patient Satisfaction with Quality of Life in Cancer. Journal of Pain and Symptom Management. 2007;34(1):40-7.
34. 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.
35. Smets EM, Garssen B, Schuster-Uitterhoeve AL, de Haes JC. Fatigue in cancer patients. Br J Cancer. 1993;68(2):220-4.
36. Leitlinienprogramm Onkologie. S3-Leitlinie Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen. Langversion 1.3 – Februar 2020. AWMF-Registernummer: 032/054OL. 2020. Verfügbar unter: [https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user\\_upload/Downloads/Leitlinien/Supportivtherapie/LL\\_Supportiv\\_Langversion\\_1.3.pdf](https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Supportivtherapie/LL_Supportiv_Langversion_1.3.pdf). [Zugriff am: 02.07.2024]
37. Deutsches Krebsforschungszentrum - Krebsinformationsdienst (DKFZ). Übelkeit und Erbrechen während der Krebsbehandlung. Letzte Aktualisierung: 10.03. 2017. Verfügbar unter: <https://www.krebsinformationsdienst.de/leben/uebelkeit/uebelkeit-index.php>. [Zugriff am: 02.07.2024]
38. 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: 02.07.2024]
39. Berliner Krebsgesellschaft e.V. Nebenwirkungen der Tumorthherapie – Hilfe zur Selbsthilfe. 2018. Verfügbar unter: [https://www.berliner-krebsgesellschaft.de/fileadmin/user\\_upload/Broschüren/pdfs\\_Broschüren/Nebenwirkungen\\_Tumorthherapie.pdf](https://www.berliner-krebsgesellschaft.de/fileadmin/user_upload/Broschüren/pdfs_Broschüren/Nebenwirkungen_Tumorthherapie.pdf). [Zugriff am: 02.07.2024]
40. 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: 02.07.2024]
41. 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: 16.09.2024]
42. 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](https://register.awmf.org/assets/guidelines/032-051OL1_S3_Psychoonkologische-Diagnostik-Beratung-Behandlung-von-erwachsenen-KrebspatientInnen_2023-09.pdf). [Zugriff am: 02.07.2024]
43. 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: 02.07.2024]
44. Leitlinienprogramm Onkologie. Erweiterte S3-Leitlinie Palliativmedizin für Patienten mit einer nicht-heilbaren Krebserkrankung. Langversion 2.2 – September 2020. AWMF-Registernummer: 128/001OL. 2020. Verfügbar unter: [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/128-001OL1\\_S3\\_Palliativmedizin\\_2020-09\\_02.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/128-001OL1_S3_Palliativmedizin_2020-09_02.pdf). [Zugriff am: 02.07.2024]
  45. Berger AM, Matthews EE, Kenkel AM. Management of Sleep-Wake Disturbances Comorbid With Cancer. *Oncology*. 2017;610-7.
  46. 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: 02.07.2024]
  47. 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.
  48. 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.
  49. 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](https://www.dgpalliativmedizin.de/images/stories/Leitlinie_-_Obstipation_V_1.1_09.2015.pdf). [Zugriff am: 02.07.2024]
  50. Fayers PM, Aaronson NK, Bjordal K, Groenvold M, Curran D, Bottomley A, et al. The EORTC QLQ-C30 Scoring Manual (3rd Edition). 2001.
  51. Boltong A, Aranda S, Keast R, Wynne R, Francis PA, Chirgwin J, et al. A prospective cohort study of the effects of adjuvant breast cancer chemotherapy on taste function, food liking, appetite and associated nutritional outcomes. *PLoS One*. 2014;9(7):e103512.
  52. Mom CH, Buijs C, Willemse PH, Mourits MJ, de Vries EG. Hot flushes in breast cancer patients. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2006;57(1):63-77.
  53. Ewertz M, Jensen AB. Late effects of breast cancer treatment and potentials for rehabilitation. *Acta Oncol*. 2011;50(2):187-93.
  54. GO2 for Lung Cancer. Hair Loss. 2024. Verfügbar unter: <https://go2.org/treatments-and-side-effects/side-effect-management/hair-loss/>. [Zugriff am: 07.08.2024]
  55. Cash TF. The Psychology of Hair Loss and Its Implications for Patient Care. *Clinics in Dermatology*. 2001;19:161-6.
  56. Williamson D, Gonzalez M, Finlay AY. The effect of hair loss on quality of life. *JEADV*. 2001;15:137-9.

57. Knoop H, Behringer D, Ewig S. Kapitel 5.4 Therapieassoziierte Komplikationen. In: Ewig S, Hecker E, Behringer D (Hrsg.). Lungenkrebs – Individuelle Therapie im zertifizierten Thoraxzentrum: Thieme Verlagsgruppe; 2015.
58. Pickard AS, Wilke CT, Lin HW, Lloyd A. Health utilities using the EQ-5D in studies of cancer. *Pharmacoeconomics*. 2007;25(5):365-84.
59. Roche Pharma AG. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V – Atezolizumab (Tecentriq) Modul 4 A – Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel bei erwachsenen Patienten zur Behandlung des nicht resezierbaren lokal fortgeschrittenen oder metastasierten triple-negativen Mammakarzinoms, deren Tumoren eine PD-L1-Expression  $\geq 1\%$  aufweisen und die keine vorherige Chemotherapie zur Behandlung der metastasierten Erkrankung erhalten haben. 2019. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3336/2019-09-19\\_Modul4A\\_Atezolizumab.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3336/2019-09-19_Modul4A_Atezolizumab.pdf). [Zugriff am: 17.03.2021]
60. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschlussentwurf des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Atezolizumab (neues Anwendungsgebiet: Mammakarzinom Vom 2. April 2020.
61. 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.
62. EuroQoL-Group. EQ-5D Terminology. 2019.
63. Senf B, Kaiser J. Kapitel 31 – Brustkrebs als Auslöser von psychosozialen Belastungen, Angst und Depression sowie Angebote, Methoden und Effekte psychoonkologischer Interventionen. In: Nittel D, Seltrecht A (Hrsg.). Krankheit: Lernen im Ausnahmezustand? Springer-Verlag Berlin Heidelberg. 2013.
64. 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.
65. 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.
66. 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.
67. 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.
68. Janelsins MC, Kesler SR, Ahles TA, Morrow GR. Prevalence, mechanisms, and management of cancer-related cognitive impairment. *Int Rev Psychiatry*. 2014;26(1):102-13.
69. Pendergrass JC, Targum SD, E. HJ. Cognitive Impairment Associated with Cancer: A Brief Review. *Innov Clin Neurosci*. 2017;15(1-2):36-44.
70. 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.
71. Myers JS. Chemotherapy-related cognitive impairment: the breast cancer experience. *Oncol Nurs Forum*. 2012;39(1):E31-40.

72. Rajagopal L, Liamputtong P, McBride KA. The Lived Experience of Australian Women Living with Breast Cancer: A Meta-Synthesis. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2019;20(11):3233-49.
73. Boswell EN, Dizon DS. Breast cancer and sexual function. *Transl Androl Urol.* 2015;4(2):160-8.
74. Ganz PA, Desmond KA, Leedham B, Rowland JH, Meyerowitz BE, Belin TR. Quality of life in long-term, disease-free survivors of breast cancer: a follow-up study. *J Natl Cancer Inst.* 2002;94(1):39-49.
75. Panjari M, Bell RJ, Davis SR. Sexual Function after Breast Cancer. *The Journal of Sexual Medicine.* 2011;8(1):294-302.
76. Ganz PA, Rowland JH, Desmond K, Meyerowitz BE, Wyatt GE. Life After Breast Cancer: Understanding Women's Health-Related Quality of Life and Sexual Functioning. *J Clin Oncol.* 1998;16(2):501-14.
77. Ussher JM, Perz J, Gilbert E. Changes to sexual well-being and intimacy after breast cancer. *Cancer Nurs.* 2012;35(6):456-65.
78. Dow KH, Ferrel BR, Leigh S, Ly J, Gulasekaram G. An evaluation of the quality of life among long-term survivors of breast cancer. *Breast Cancer Res.* 1996;39:261-73.
79. Merck & Co. Inc.; Kenilworth; NJ; USA. Clinical Study Report KEYNOTE 522 – A Phase III, Randomized, Double-blind Study to Evaluate Pembrolizumab plus Chemotherapy vs Placebo plus Chemotherapy as Neoadjuvant Therapy and Pembrolizumab vs Placebo as Adjuvant Therapy for Triple Negative Breast Cancer (TNBC). Data-Cutoff 23-MAR-2021. Report Date 26-July. 2021.
80. Miettinen O, Nurminen M. Comparative analysis of two rates. *Stat Med.* 1985;4(2):213-26.
81. 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.
82. Mehrotra DV, Adewale AJ. Flagging clinical adverse experiences: reducing false discoveries without materially compromising power for detecting true signals. *Statistics in Medicine.* 2012;31(18):1918-30.
83. 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.
84. European Medicines Agency (EMA). Guideline on the investigation of subgroups in confirmatory clinical trials. 2019.
85. Medizinischer Dienst der Spitzenverbände der Krankenkassen e.V. (MDS). G-2 Gutachten: Aussagekraft von Subgruppenanalysen, Stand: 25 März 2004.
86. Dent R, Cortes J, Pusztai L, McArthur H, Kümmel S, Bergh J, et al. Neoadjuvant pembrolizumab+chemotherapy/adjuvant pembrolizumab for Early-Stage Triple-Negative breast cancer: Quality-of-Life results from randomized KEYNOTE-522 study. *J Natl Cancer Inst.* 2024.
87. Isaac D. Pembrolizumab Plus Neoadjuvant Chemotherapy Improves Pathologic Complete Response Rates in Triple-Negative Breast Cancer. *J Clin Outcomes Management.* 2020;27(2):53-5.
88. Pusztai L, Denkert C, O'Shaughnessy J, Cortes J, Dent R, McArthur H, et al. Event-free survival by residual cancer burden with pembrolizumab in early-stage TNBC: exploratory analysis from KEYNOTE-522. *Ann Oncol.* 2024;35(5):429-36.
89. Schmid P, Cortes J, Dent R, Pusztai L, McArthur H, Kümmel S, et al. Event-free Survival with Pembrolizumab in Early Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2022;386(6):556-67.

90. Schmid P, Cortes J, Pusztai L, McArthur H, Kümmel S, Bergh J, et al. Pembrolizumab for Early Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2020;382(9):810-21.
91. Takahashi M, Cortes J, Dent R, Pusztai L, McArthur H, Kümmel S, et al. Pembrolizumab Plus Chemotherapy Followed by Pembrolizumab in Patients With Early Triple-Negative Breast Cancer: A Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open.* 2023;6(11):e2342107.
92. ClinicalTrials.gov. NCT03036488 – Study of Pembrolizumab (MK-3475) Plus Chemotherapy vs Placebo Plus Chemotherapy as Neoadjuvant Therapy and Pembrolizumab vs Placebo as Adjuvant Therapy in Participants With Triple Negative Breast Cancer (TNBC) (MK-3475-522/KEYNOTE-522). 2023. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03036488>. [Zugriff am: 02.07.2024]
93. EU-CTR. 2016-004740-11 – A Phase III, Randomized, Double-blind Study to Evaluate Pembrolizumab plus Chemotherapy vs Placebo plus Chemotherapy as Neoadjuvant Therapy and Pembrolizumab vs Placebo as Adjuvant Therapy for Triple Negative Breast Cancer (TNBC). 0000. Verfügbar unter: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2016-004740-11/SE>. [Zugriff am: 02.07.2024]
94. ICTRP. NCT03036488 – Study of Pembrolizumab (MK-3475) Plus Chemotherapy vs Placebo Plus Chemotherapy as Neoadjuvant Therapy and Pembrolizumab vs Placebo as Adjuvant Therapy in Participants With Triple Negative Breast Cancer (TNBC) (MK-3475-522/KEYNOTE-522). 2023. Verfügbar unter: <https://trialsearch.who.int/?TrialID=NCT03036488>. [Zugriff am: 02.07.2024]
95. ICTRP. EUCTR2016-004740-11-SE – A Phase III, Randomized, Double-blind Study to Evaluate Chemotherapy plus Pembrolizumab vs Chemotherapy plus Placebo as Neoadjuvant Therapy and Pembrolizumab vs Placebo as Adjuvant Therapy for Triple Negative Breast Cancer (TNBC). 2024. Verfügbar unter: <https://trialsearch.who.int/?TrialID=EUCTR2016-004740-11-SE>. [Zugriff am: 02.07.2024]
96. MSD Sharp & Dohme GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Pembrolizumab (KEYTRUDA®). Modul 4 A: Neoadjuvante und adjuvante Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder frühen triple-negativen Mammakarzinoms mit hohem Rezidivrisiko. 2022. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5845/2022\\_06\\_16\\_Modul4A\\_Pembrolizumab.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5845/2022_06_16_Modul4A_Pembrolizumab.pdf). [Zugriff am: 03.06.2024]
97. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 1430. Pembrolizumab (Mammakarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2022.
98. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 1465. Pembrolizumab (Mammakarzinom) – Addendum zum Auftrag A22-63 (Dossierbewertung). 2022.
99. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Zusammenfassende Dokumentation über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V): Pembrolizumab. Vom 15. Dezember 2022.
100. Merck & Co. Inc.; Kenilworth; NJ; USA. Clinical Study Report KEYNOTE 522 – A Phase III, Randomized, Double-blind Study to Evaluate Pembrolizumab plus Chemotherapy vs Placebo plus Chemotherapy as Neoadjuvant Therapy and Pembrolizumab vs Placebo as Adjuvant Therapy for Triple Negative Breast Cancer (TNBC). Data-Cutoff 24-SEP-2018 and 24-APR-2019. Report Date 1-MAY. 2020.



101. Merck & Co. Inc.; Kenilworth; NJ; USA. Clinical Study Report KEYNOTE 522 – A Phase III, Randomized, Double-blind Study to Evaluate Pembrolizumab plus Chemotherapy vs Placebo plus Chemotherapy as Neoadjuvant Therapy and Pembrolizumab vs Placebo as Adjuvant Therapy for Triple Negative Breast Cancer (TNBC). Data-Cutoff 22-MAR-2024. Report Date 24-July 2024.
102. Schmid P, Cortes J, Dent R, McArthur H, Pusztai L, Kümmel S, et al. Overall Survival with Pembrolizumab in Early-Stage Triple-Negative Breast Cancer. N Engl J Med. 2024.
103. EuroQoL-Group. EQ-5D-3L User Guide – Basic information on how to use the EQ-5D-3L instrument. 2015.

**Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche**

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

<b>Datenbankname</b>	EMBASE	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	07.11.2016	
<b>Zeitsegment</b>	1974 to 2016 November 04	
<b>Suchfilter</b>	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle <sup>21</sup> ] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	Diabetes Mellitus/	552986
2	Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus/	195234
3	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	714228
4	or/1-3	847068
5	linagliptin*.mp.	1562
6	(random* or double-blind*).tw.	1193849
7	placebo*.mp.	388057
8	or/6-7	1382838
9	and/4,5,8	633

<sup>21</sup> Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

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

<b>Datenbankname</b>	Embase Classic+Embase 1947 to 2024 July 08	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	09.07.2024	
<b>Zeitsegment</b>	1947 to 2024 July 08	
<b>Suchfilter</b>	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 (7) – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	exp breast tumor/ or exp "hereditary breast and ovarian cancer syndrome"/ or exp breast carcinoma/ or exp breast adenocarcinoma/ or exp breast lesion/ or exp breast cancer/	707.591
2	(breast or mamma*).mp.	1.605.372
3	(cancer* or carcinom* or tumo* or neoplas* or malig*).mp.	7.308.537
4	2 and 3	953.601
5	1 or 4	957.596
6	exp pembrolizumab/	42.881
7	(Pembrolizumab or Lambrolizumab or Keytruda or MK-3475 or MK3475 or SCH-900475 or SCH900475).mp. or 1374853-91-4.rn.	44.815
8	6 or 7	44.815
9	5 and 8	5.534
10	random*.tw. or placebo*.mp. or double-blind*.tw.	2.398.202
11	9 and 10	818

---

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

---

<b>Datenbankname</b>	Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions 1946 to July 08, 2024	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	09.07.2024	
<b>Zeitsegment</b>	1946 to July 08, 2024	
<b>Suchfilter</b>	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 (7) – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	exp breast neoplasms/	355.826
2	(breast or mamma*).mp.	1.123.465
3	(cancer* or carcinom* or tumo* or neoplas* or malig*).mp.	5.111.643
4	2 and 3	599.486
5	1 or 4	599.491
6	(Pembrolizumab or Lambrolizumab or Keytruda or MK-3475 or MK3475 or SCH 900475 or SCH900475 or 1374853-91-4).mp.	10.453
7	5 and 6	481
8	randomi?ed controlled trial.pt. or randomi?ed.mp. or placebo.mp.	1.196.088
9	7 and 8	68

<b>Datenbankname</b>	EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials June 2024	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	09.07.2024	
<b>Zeitsegment</b>	June 2024	
<b>Suchfilter</b>	kein Suchfilter verwendet	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	exp breast neoplasms/	20.308
2	(breast or mamma*).mp.	64.597
3	(cancer* or carcinom* or tumo* or neoplas* or malig*).mp.	280.854
4	2 and 3	49.207
5	1 or 4	49.207
6	(Pembrolizumab* or Lambrolizumab* or Keytruda* or MK-3475* or MK3475* or SCH-900475* or SCH900475* or 1374853-91-4).mp.	3.378
7	5 and 6	329

**Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken**

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jede/s durchsuchte Studienregister/ Studienergebnisdatenbank ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters/ Studienergebnisdatenbank (z. B. clinicaltrials.gov), die Internetadresse, unter der das/die Studienregister/ Studienergebnisdatenbank erreichbar ist (z. B. <http://www.clinicaltrials.gov>), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

<b>Studienregister/ Studienergebnisdatenbank</b>	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a>
<b>Datum der Suche</b>	07.11.2016
<b>Eingabeoberfläche</b>	Standard Search
<b>Suchstrategie</b>	linagliptin OR BI 1356
<b>Treffer</b>	169

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

<b>Studienregister</b>	ClinicalTrials.gov	
<b>Internetadresse</b>	<a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced">https://clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced</a>	
<b>Datum der Suche</b>	09.07.2024	
<b>Eingabeoberfläche</b>	Advanced Search	
<b>Suchstrategie</b>	Condition or disease:	Breast Cancer OR Breast Neoplasms
	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	
<b>Treffer</b>	272	

<b>Studienregister</b>	EU-CTR
<b>Internetadresse</b>	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search</a>
<b>Datum der Suche</b>	09.07.2024
<b>Suchstrategie</b>	((Pembrolizumab OR Lambrolizumab OR Keytruda OR MK-3475 OR "MK 3475" OR MK3475 OR SCH-900475 OR "SCH 900475" OR SCH900475) AND ("Breast Cancer" OR "Breast Neoplasm"))
<b>Treffer</b>	42

<b>Studienregister</b>	WHO International Clinical Trial Registry Platform
<b>Internetadresse</b>	<a href="https://trialsearch.who.int/">https://trialsearch.who.int/</a>
<b>Datum der Suche</b>	09.07.2024
<b>Eingabeoberfläche</b>	Standard Search
<b>Suchstrategie</b>	Pembrolizumab AND Breast OR Lambrolizumab AND Breast OR Keytruda AND Breast OR MK-3475 AND Breast OR MK 3475 AND Breast OR MK3475 AND Breast OR SCH-900475 AND Breast OR SCH 900475 AND Breast OR SCH900475 AND Breast
<b>Treffer</b>	291

#### **Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche**

Nicht zutreffend.

#### **Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien**

Nicht zutreffend.

#### **Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)**

*Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der /den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.*

**Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**

Es wurden sechs Publikationen im Volltext gesichtet, die alle für die aktuelle Nutzenbewertung herangezogen werden. Es wurden somit keine Dokumente ausgeschlossen.

**Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen**

Nicht zutreffend.



#### Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n)/ Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträge auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

#### Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Register	Trefferzahl	Ausgeschlossene Registereinträge	Eingeschlossene Registereinträge
ClinicalTrials.gov	272	271 (Nr. 1-271)	1
EU-CTR	42	41 (Nr. 272-312)	1
ICTRP	291	289 (Nr. 313-601)	2
Summe	605	601	4

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
<b>ClinicalTrials.gov (CT.gov)</b>			
1.	NCT01042379	I-SPY Trial (Investigation of Serial Studies to Predict Your Therapeutic Response With Imaging And molecular Analysis 2). ClinicalTrials.gov. 3-01. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT01042379">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT01042379</a>	A2 andere Intervention
2.	NCT01174121	A Phase II Study Using Short-Term Cultured, Autologous Tumor-Infiltrating Lymphocytes Following a Lymphodepleting Regimen in Metastatic Cancers Plus the Administration of Pembrolizumab. ClinicalTrials.gov. 8-26. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT01174121">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT01174121</a>	A6 anderer Studientyp
3.	NCT01676753	A Phase 1b Trial of the Cyclin-dependent Kinase Inhibitor Dinaciclib in Combination With Pembrolizumab in Patients With Advanced Breast Cancer and Assessment of MYC Oncogene Overexpression. ClinicalTrials.gov. 2-28. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT01676753">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT01676753</a>	A6 anderer Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
4.	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: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT01986426">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT01986426</a>	A6 anderer Studientyp
5.	NCT02009449	A Phase 1, Open-Label Dose Escalation First-in-Human Study to Evaluate the Tolerability, Safety, Maximum Tolerated Dose, Preliminary Clinical Activity and Pharmacokinetics of AM0010 in Patients With Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 1-15. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02009449">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02009449</a>	A6 anderer Studientyp
6.	NCT02129556	A Phase Ib/II Trial Evaluating the Efficacy of MK-3475 and Trastuzumab in Patients With Trastuzumab-resistant, HER2-positive Metastatic Breast Cancers. ClinicalTrials.gov. 4-12. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02129556">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02129556</a>	A6 anderer Studientyp
7.	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: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02178722">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02178722</a>	A6 anderer Studientyp
8.	NCT02303366	A Pilot Study of Stereotactic Ablation for Oligometastatic Breast Neoplasia in Combination With the Anti-PD-1 Antibody MK-3475. ClinicalTrials.gov. 5-09. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02303366">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02303366</a>	A6 anderer Studientyp
9.	NCT02318901	A Phase Ib/II Study of Pembrolizumab and Monoclonal Antibody Therapy in Patients With Advanced Cancer (PembroMab. ClinicalTrials.gov. 4-10. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02318901">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02318901</a>	A6 anderer Studientyp
10.	NCT02331251	A Phase Ib/II Study of Pembrolizumab Plus Chemotherapy in Patients With Advanced Cancer (PembroPlus). ClinicalTrials.gov. 4-12. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02331251">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02331251</a>	A6 anderer Studientyp
11.	NCT02393248	A Phase 1/2, Open-Label, Dose-Escalation, Safety and Tolerability Study of INCB054828 in Subjects With Advanced Malignancies (FIGHT-101). ClinicalTrials.gov. 2-27. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02393248">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02393248</a>	A6 anderer Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
12.	NCT02395627	Reversing Therapy Resistance With Epigenetic-immune Modification: Phase II Trial of Vorinostat, Tamoxifen and Pembrolizumab in Hormone Receptor Expressing Advanced Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 5-04. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02395627">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02395627</a>	A1 andere Population
13.	NCT02411656	A Phase II Study of Anti-PD-1 (MK-3475) Therapy in Patients With Metastatic Inflammatory Breast Cancer (IBC) or Non-IBC Triple Negative Breast Cancer (TNBC) Who Have Achieved Clinical Response or Stable Disease to Prior Chemotherapy. ClinicalTrials.gov. 6-11. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02411656">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02411656</a>	A6 anderer Studientyp
14.	NCT02414269	A Phase I/II Clinical Trial of Malignant Pleural Disease Treated With Autologous T Cells Genetically Engineered to Target the Cancer-Cell Surface Antigen Mesothelin. ClinicalTrials.gov. 5-05. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02414269">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02414269</a>	A6 anderer Studientyp
15.	NCT02419495	Phase IB Study to Evaluate the Safety of Selinexor (KPT-330) in Combination With Multiple Standard Chemotherapy or Immunotherapy Agents in Patients With Advanced Malignancies. ClinicalTrials.gov. 6-26. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02419495">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02419495</a>	A6 anderer Studientyp
16.	NCT02432963	A Phase I Study of a p53MVA Vaccine in Combination With Pembrolizumab. ClinicalTrials.gov. 6-14. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02432963">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02432963</a>	A6 anderer Studientyp
17.	NCT02447003	A Phase II Clinical Trial of Pembrolizumab (MK-3475) as Monotherapy for Metastatic Triple-Negative Breast Cancer (mTNBC) - (KEYNOTE-086). ClinicalTrials.gov. 6-11. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02447003">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02447003</a>	A6 anderer Studientyp
18.	NCT02513472	An Open-Label, Single-Arm Multicenter Phase 1b/2 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Eribulin Mesylate in Combination With Pembrolizumab in Subjects With Metastatic Triple-Negative Breast Cancer (mTNBC). ClinicalTrials.gov. 8-28. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02513472">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02513472</a>	A6 anderer Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
19.	NCT02555657	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). ClinicalTrials.gov. 0-13. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02555657">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02555657</a>	A1 andere Population
20.	NCT02622074	A Phase 1b Study to Evaluate Safety and Clinical Activity of Pembrolizumab (MK-3475) in Combination With Chemotherapy as Neoadjuvant Treatment for Triple Negative Breast Cancer (TNBC) - (KEYNOTE 173). ClinicalTrials.gov. 1-27. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02622074">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02622074</a>	A1 andere Population
21.	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: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02635672">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02635672</a>	A6 anderer Studientyp
22.	NCT02644369	Investigator-initiated Phase II Study of Pembrolizumab Immunological Response Evaluation. ClinicalTrials.gov. 3-21. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02644369">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02644369</a>	A6 anderer Studientyp
23.	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: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02646748">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02646748</a>	A6 anderer Studientyp
24.	NCT02648477	MK-3475 (Pembrolizumab) in Combination With an Anthracycline or Anti-estrogen Therapy in Patients With Triple Negative and Hormone Receptor Positive (HR+ HER2-) Metastatic Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 3-28. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02648477">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02648477</a>	A6 anderer Studientyp
25.	NCT02657889	Phase 1/2 Clinical Study of Niraparib in Combination With Pembrolizumab (MK-3475) in Patients With Advanced or Metastatic Triple-Negative Breast Cancer and in Patients With Recurrent Ovarian Cancer. ClinicalTrials.gov. 4-15. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02657889">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02657889</a>	A6 anderer Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
26.	NCT02661100	A Phase I/II Trial of CDX-1401 (a Vaccine Consisting of a Human Monoclonal Antibody Specific for DEC-205, Fused to Full-length Tumor Antigen NY-ESO-1) in Combination With Poly-ICLC and Pembrolizumab, in Previously Treated Advanced Solid Tumor Patients. ClinicalTrials.gov. 7-01. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02661100">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02661100</a>	A6 anderer Studientyp
27.	NCT02730130	A Multicenter Single Arm Phase II Study to Assess the Efficacy of Pembrolizumab Plus Radiotherapy in Metastatic Triple Negative Breast Cancer Patients. ClinicalTrials.gov. 6-03. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02730130">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02730130</a>	A6 anderer Studientyp
28.	NCT02734290	A Pilot and Phase II Study to Assess the Safety, Tolerability and Efficacy of Pembrolizumab Plus Chemotherapy in Metastatic Triple Negative Breast Cancer Patients. ClinicalTrials.gov. 2-23. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02734290">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02734290</a>	A6 anderer Studientyp
29.	NCT02752685	Phase II Study of Pembrolizumab and Nab-paclitaxel in HER-2 Negative Metastatic Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 6-06. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02752685">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02752685</a>	A1 andere Population
30.	NCT02755272	A Randomized Phase II Clinical Trial Assessing the Efficacy and Safety of MK-3475 (Pembrolizumab) in Combination With Carboplatin and Gemcitabine in Patients With Metastatic Triple Negative Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 5-31. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02755272">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02755272</a>	A1 andere Population
31.	NCT02768701	Phase II Study Of Single-dose Cyclophosphamide +Pembrolizumab In Patients With Metastatic Triple Negative Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 0-18. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02768701">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02768701</a>	A6 anderer Studientyp
32.	NCT02778685	Phase II Study of the Combination of Pembrolizumab, Letrozole, and Palbociclib in Postmenopausal Patients With Newly Diagnosed Metastatic Estrogen Receptor Positive Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 9-30. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02778685">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02778685</a>	A6 anderer Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
33.	NCT02779751	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. ClinicalTrials.gov. 1-14. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02779751">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02779751</a>	A6 anderer Studientyp
34.	NCT02819518	A Randomized, Double-Blind, Phase III Study of Pembrolizumab (MK-3475) Plus Chemotherapy vs Placebo Plus Chemotherapy for Previously Untreated Locally Recurrent Inoperable or Metastatic Triple Negative Breast Cancer - (KEYNOTE-355). ClinicalTrials.gov. 7-27. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02819518">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02819518</a>	A1 andere Population
35.	NCT02872025	Testing the Ability of Immunotherapy to Alter the Tumor Immune MicroEnvironment (TIME) and Reduce or Eradicate High Risk DCIS. ClinicalTrials.gov. 2-12. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02872025">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02872025</a>	A6 anderer Studientyp
36.	NCT02890368	A Phase 1 Dose Escalation Trial of Intratumoral Injections of TTI-621 in Subjects With Relapsed and Refractory Percutaneously-Accessible Solid Tumors and Mycosis Fungoides. ClinicalTrials.gov. 6-09. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02890368">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02890368</a>	A6 anderer Studientyp
37.	NCT02909452	A Phase 1, Randomized, Open-Label, Continuation Study of Entinostat in Combination With Pembrolizumab in Patients With Advanced Solid Tumors (SNDX-275-0141, MK3475-460/KEYNOTE-460). ClinicalTrials.gov. 9-20. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02909452">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02909452</a>	A2 andere Intervention
38.	NCT02952989	A Phase 1, Multicenter, Open-label, Dose-escalation Study of SGN-2FF in Patients With Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2-23. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02952989">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02952989</a>	A6 anderer Studientyp
39.	NCT02954874	A Randomized, Phase III Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of Pembrolizumab (MK-3475) as Adjuvant Therapy for Triple Receptor-Negative Breast Cancer With >= 1 CM Residual Invasive Cancer or Positive Lymph Nodes (ypN1mi, ypN1-3) After Neoadjuvant Chemotherapy. ClinicalTrials.gov. 1-18. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02954874">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02954874</a>	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
40.	NCT02957968	T-Cell Immune Checkpoint Inhibition Plus Hypomethylation for Locally Advanced HER2-Negative Breast Cancer - A Phase 2 Neoadjuvant Window Trial of Pembrolizumab and Decitabine Followed by Standard Neoadjuvant Chemotherapy. ClinicalTrials.gov. 1-24. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02957968">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02957968</a>	A6 anderer Studientyp
41.	NCT02971748	A Phase II Study of Anti-PD-1 (Pembrolizumab) in Combination With Hormonal Therapy During or After Radiation in Patients With Hormone Receptor (HR)-Positive Localized Inflammatory Breast Cancer (IBC) Who Did Not Achieve a Pathological Complete Response (pCR) to Neoadjuvant Chemotherapy. ClinicalTrials.gov. 1-26. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02971748">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02971748</a>	A6 anderer Studientyp
42.	NCT02971761	A Phase 2 Clinical Trial of the Combination of Pembrolizumab and Selective Androgen Receptor Modulator (SARM) GTX-024 in Patients With Metastatic Androgen Receptor (AR) Positive Triple Negative Breast Cancer (TNBC). ClinicalTrials.gov. 6-01. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02971761">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02971761</a>	A6 anderer Studientyp
43.	NCT02977468	Effects of MK-3475 (Pembrolizumab) on the Breast Tumor Microenvironment in Triple Negative Breast Cancer With and Without Intra-operative RT: a Window of Opportunity Study. ClinicalTrials.gov. 0-25. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02977468">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02977468</a>	A6 anderer Studientyp
44.	NCT02981303	A Multicenter, Open-label, Phase 2 Study of Imprime PGG and Pembrolizumab in Subjects With Advanced Melanoma Failing Front-line Treatment With Checkpoint Inhibitors (CPI) or TNBC Failing Front-line Chemotherapy for Metastatic Disease. ClinicalTrials.gov. 2-22. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02981303">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02981303</a>	A6 anderer Studientyp
45.	NCT02990845	A Pilot Study of Pembrolizumab and Exemestane/Leuprolide in Premenopausal Hormone Receptor Positive/HER2 Negative Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 9-15. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02990845">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02990845</a>	A6 anderer Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
46.	NCT02999477	A Pilot Study Of Changes In PD-L1 Expression During Preoperative Treatment With Nab-Paclitaxel And Pembrolizumab In Hormone Receptor-Positive Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2-23. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02999477">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02999477</a>	A1 andere Population
47.	NCT03004183	Phase II Window of Opportunity Trial of Stereotactic Body Radiation Therapy and In Situ Oncolytic Virus Therapy in Metastatic Triple Negative Breast Cancer and Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer Followed by Pembrolizumab. ClinicalTrials.gov. 7-01. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03004183">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03004183</a>	A6 anderer Studientyp
48.	NCT03009058	A Novel Phase I/IIa Open Label Study of IMM 101 in Combination With Selected Standard of Care (SOC) Regimens in Patients With Metastatic Cancer or Unresectable Cancer at Study Entry. ClinicalTrials.gov. 5-24. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03009058">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03009058</a>	A1 andere Population
49.	NCT03012230	A Phase 1 Study of PD-1 Inhibition With Pembrolizumab Combined With JAK2 Inhibition in Triple Negative Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2-06. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03012230">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03012230</a>	A6 anderer Studientyp
50.	NCT03018080	LCI-BRE-H2N-PEPP-001: A Pilot Study of Paclitaxel Plus Pembrolizumab in Patients With Metastatic HER2-Negative Breast Cancer (The PePPy Trial). ClinicalTrials.gov. 6-12. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03018080">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03018080</a>	A6 anderer Studientyp
51.	NCT03025035	Open Label, Phase II Pilot Study of Immune Checkpoint Inhibition With Pembrolizumab in Combination With PARP Inhibition With Olaparib in Advanced BRCA-mutated or HDR-defect Breast Cancers. ClinicalTrials.gov. 9-10. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03025035">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03025035</a>	A6 anderer Studientyp
52.	NCT03025880	A Multicenter Phase II Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of Pembrolizumab and Gemcitabine in Patients With HER2-negative Advanced Breast Cancer (ABC) "PANGEA-Breast". ClinicalTrials.gov. 6-28. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03025880">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03025880</a>	A6 anderer Studientyp



Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
53.	NCT03032107	A Phase 1b Study Of Pembrolizumab In Combination With Trastuzumab-DM1 In Metastatic HER2-Positive Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2-17. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03032107">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03032107</a>	A6 anderer Studientyp
54.	NCT03044730	Phase II Study of Pembrolizumab and Capecitabine for Advanced Triple Negative and Hormone-Refractory Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 5-25. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03044730">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03044730</a>	A6 anderer Studientyp
55.	NCT03051659	A Randomized Phase II Study Of Eribulin Mesylate With Or Without Pembrolizumab For Metastatic Hormone Receptor Positive Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 3-22. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03051659">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03051659</a>	A1 andere Population
56.	NCT03051672	A Phase II Study Of Pembrolizumab In Combination With Palliative Radiotherapy For Metastatic Hormone Receptor Positive Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 5-22. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03051672">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03051672</a>	A6 anderer Studientyp
57.	NCT03058289	A Phase 1/2 Safety Study of Intratumorally Administered INT230-6 in Adult Subjects With Advanced Refractory Cancers. ClinicalTrials.gov. 2-09. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03058289">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03058289</a>	A6 anderer Studientyp
58.	NCT03095352	A Randomized Phase II Study of Pembrolizumab, an Anti-Programmed Cell Death (PD)-1 Antibody, in Combination With Carboplatin Compared to Carboplatin Alone in Breast Cancer Patients With Chest Wall Disease. ClinicalTrials.gov. 9-02. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03095352">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03095352</a>	A2 andere Intervention
59.	NCT03106415	Phase I/II Trial of Pembrolizumab in Combination With Binimetinib in Unresectable Locally Advanced or Metastatic Triple Negative Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 9-27. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03106415">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03106415</a>	A6 anderer Studientyp
60.	NCT03121352	Pilot Study of Carboplatin, Nab-Paclitaxel and Pembrolizumab for Metastatic Triple-Negative Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 5-19. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03121352">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03121352</a>	A6 anderer Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
61.	NCT03139851	CHEMOIMMUNE - A Phase II Study Evaluating an Anti-PD1 Monoclonal Antibody (Pembrolizumab) in Lymphopenic Metastatic Breast Cancer Patients Treated With Metronomic Cyclophosphamide. ClinicalTrials.gov. 6-27. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03139851">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03139851</a>	A6 anderer Studientyp
62.	NCT03145961	c-TRAK TN: A Randomised Trial Utilising ctDNA Mutation Tracking to Detect Minimal Residual Disease and Trigger Intervention in Patients With Moderate and High Risk Early Stage Triple Negative Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2-21. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03145961">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03145961</a>	A2 andere Intervention
63.	NCT03184558	A Phase II, Multi Centre 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). ClinicalTrials.gov. 7-26. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03184558">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03184558</a>	A6 anderer Studientyp
64.	NCT03197389	Effect of Pembrolizumab (Keytruda®) on Biomarkers Related to Intratumoral Immunity, Proliferation and Apoptosis in Early Breast Cancer.. ClinicalTrials.gov. 1-18. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03197389">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03197389</a>	A6 anderer Studientyp
65.	NCT03213041	I-CURE-1: A Phase II, Single Arm Study of Pembrolizumab Combined With Carboplatin in Patients With Circulating Tumor Cells (CTCs) Positive Her-2 Negative Metastatic Breast Cancer (MBC). ClinicalTrials.gov. 9-14. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03213041">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03213041</a>	A6 anderer Studientyp
66.	NCT03222856	A Phase II Study of Pembrolizumab and Eribulin in Patients With HR-positive/HER2-negative Metastatic Breast Cancer Previously Treated With Anthracyclines and Taxanes. ClinicalTrials.gov. 2-14. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03222856">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03222856</a>	A6 anderer Studientyp
67.	NCT03225547	Phase II Study of Pembrolizumab and Mifepristone in Patients With Advanced HER2-negative Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2-12. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03225547">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03225547</a>	A6 anderer Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
68.	NCT03237572	Focused Ultrasound Therapy to Augment Antigen Presentation and Immune-Specificity of Checkpoint Inhibitor Therapy With Pembrolizumab in Metastatic Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 9-25. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03237572">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03237572</a>	A1 andere Population
69.	NCT03272334	A Phase I/II Study of Anti-CD3 x Anti-HER2/Neu (Her2Bi) Armed Activated T Cells (ATC) and Pembrolizumab Combination Therapy in Women With Metastatic Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2-29. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03272334">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03272334</a>	A6 anderer Studientyp
70.	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: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03277352">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03277352</a>	A6 anderer Studientyp
71.	NCT03289819	A Phase II One-arm Open-label Neoadjuvant Study of Pembrolizumab in Combination With Nab-paclitaxel Followed by Pembrolizumab in Combination With Epirubicin and Cyclophosphamide in Patients With Triple Negative Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 3-23. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03289819">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03289819</a>	A6 anderer Studientyp
72.	NCT03310957	Single Arm, Open Label Phase 1b/2 Study of SGN-LIV1A in Combination With Pembrolizumab for First-Line Treatment of Patients With Unresectable Locally-Advanced or Metastatic Triple-Negative Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2-27. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03310957">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03310957</a>	A6 anderer Studientyp
73.	NCT03329950	A Phase 1 Study of CDX-1140 as Monotherapy or in Combination in Patients With Advanced Malignancies. ClinicalTrials.gov. 2-01. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03329950">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03329950</a>	A6 anderer Studientyp
74.	NCT03362060	A Phase 1b Study of Safety and Immune Response to PVX-410 Vaccine Alone and in Combination With Pembrolizumab in HLA-A2+ Patients With Metastatic Triple Negative Breast Cancer (TNBC). ClinicalTrials.gov. 2-12. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03362060">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03362060</a>	A6 anderer Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
75.	NCT03366844	Preoperative Combination of Pembrolizumab and Radiation Therapy in Patients With Operable Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2-22. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03366844">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03366844</a>	A6 anderer Studientyp
76.	NCT03393845	A Phase II Study of Pembrolizumab Plus Fulvestrant in Hormone Receptor Positive, HER-2 Negative Advanced/Metastatic Breast Cancer Patients: Big Ten Cancer Research Consortium BTCRC-BRE16-042. ClinicalTrials.gov. 1-29. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03393845">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03393845</a>	A6 anderer Studientyp
77.	NCT03396445	A Phase 1 Study of MK-5890 as Monotherapy and in Combination With Pembrolizumab in Participants With Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2-18. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03396445">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03396445</a>	A2 andere Intervention
78.	NCT03412877	A Phase II Study Using the Administration of Autologous T-Cells Genetically Engineered to Express T-Cell Receptors Reactive Against Neoantigens in Patients With Metastatic Cancer. ClinicalTrials.gov. 9-06. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03412877">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03412877</a>	A6 anderer Studientyp
79.	NCT03428802	A Basket Trial of Pembrolizumab in Patients With Advanced Solid Tumors and Genomic Instability. ClinicalTrials.gov. 3-08. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03428802">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03428802</a>	A6 anderer Studientyp
80.	NCT03432741	Pilot Safety and Feasibility Study of an In Vivo Sensitivity Screen Using a Direct Tumor Microinjection Technique and FDG-PET. ClinicalTrials.gov. 3-27. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03432741">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03432741</a>	A6 anderer Studientyp
81.	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: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03435952">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03435952</a>	A6 anderer Studientyp
82.	NCT03449238	Pembrolizumab And Stereotactic Radiosurgery (Srs) Of Selected Brain Metastases In Breast Cancer Patients. ClinicalTrials.gov. 1-15. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03449238">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03449238</a>	A6 anderer Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
83.	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: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03454451">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03454451</a>	A2 andere Intervention
84.	NCT03492918	Phase II Trial of Pembrolizumab in Combination With Paclitaxel in the Hormone Receptor-positive Metastatic Breast Cancer With High Tumor Mutational Burden Selected by Whole Exome Sequencing: Korean Cancer Study Group Trial (KCSG BR20-16). ClinicalTrials.gov. 2-04. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03492918">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03492918</a>	A6 anderer Studientyp
85.	NCT03514121	A Phase 1a/1b Study of FPA150, an Anti-B7-H4 Antibody, in Patients With Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 3-27. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03514121">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03514121</a>	A6 anderer Studientyp
86.	NCT03515798	A Prospective Multicenter Open-label, Randomized Phase II Study of Pembrolizumab in Combination With Neoadjuvant EC-Paclitaxel Regimen in HER2-negative Inflammatory Breast Cancer.. ClinicalTrials.gov. 7-24. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03515798">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03515798</a>	A2 andere Intervention
87.	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: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03544723">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03544723</a>	A6 anderer Studientyp
88.	NCT03546686	A Single Arm Phase 2 Study of Peri-Operative Immune Checkpoint Inhibition and Cryoablation in Women With Hormone Receptor-Negative, HER2-Negative Early Stage/Resectable Breast Cancer.. ClinicalTrials.gov. 1-12. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03546686">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03546686</a>	A6 anderer Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
89.	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: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03565445">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03565445</a>	A2 andere Intervention
90.	NCT03567720	A Phase 2 Multi-Cohort, Open-Label Study of Intratumoral Tavokinogene Telseplasmid Plus Electroporation in Combination With Pembrolizumab +/- Chemotherapy in Patients With Inoperable Locally Advanced/Metastatic Triple-Negative Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 0-11. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03567720">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03567720</a>	A6 anderer Studientyp
91.	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: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03589339">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03589339</a>	A1 andere Population
92.	NCT03591276	A Phase 1b Study of Combination Chemo-immunotherapy With Pegylated Liposomal Doxorubicin (Doxil/Caelyx) and Pembrolizumab (Keytruda) in Metastatic Endocrine-resistant Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 4-18. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03591276">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03591276</a>	A6 anderer Studientyp
93.	NCT03599453	Pilot Open Label Clinical Trial Evaluating the Safety and Efficacy of Chemokine Modulation to Enhance the Effectiveness of Pembrolizumab in Patients With Metastatic Triple Negative Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 1-09. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03599453">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03599453</a>	A6 anderer Studientyp
94.	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: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03621982">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03621982</a>	A6 anderer Studientyp
95.	NCT03632941	A Phase II Randomized Study to Evaluate the Immunologic and Antitumor Activity of Concurrent VRP-HER2 Vaccination and Pembrolizumab for Patients With Advanced HER2-overexpressing Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 3-01. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03632941">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03632941</a>	A2 andere Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
96.	NCT03639948	Neoadjuvant Phase II Study of Pembrolizumab And Carboplatin Plus Docetaxel in Triple Negative Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 9-04. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03639948">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03639948</a>	A6 anderer Studientyp
97.	NCT03644589	A Phase II Trial Evaluating Safety and Efficacy of Pembrolizumab and Cisplatin in Patients With Advanced Triple Negative Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 4-01. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03644589">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03644589</a>	A6 anderer Studientyp
98.	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: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03674567">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03674567</a>	A6 anderer Studientyp
99.	NCT03720431	A Phase 1b, Open-Label, Safety and Tolerability Study of TTAC-0001 in Combination With Pembrolizumab in Patients With Metastatic Triple-Negative Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 1-03. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03720431">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03720431</a>	A1 andere Population
100.	NCT03725059	A Randomized, Double-Blind, Phase III Study of Pembrolizumab Versus Placebo in Combination With Neoadjuvant Chemotherapy and Adjuvant Endocrine Therapy for the Treatment of High-Risk Early-Stage Estrogen Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative (ER+/HER2-) Breast Cancer (KEYNOTE-756). ClinicalTrials.gov. 2-27. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03725059">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03725059</a>	A1 andere Population
101.	NCT03732391	A Phase II Study of Pembrolizumab Plus Carboplatin in BRCA-related Metastatic Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2-12. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03732391">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03732391</a>	A6 anderer Studientyp
102.	NCT03747120	Neoadjuvant Her2-targeted Therapy and Immunotherapy With Pembrolizumab (neoHIP). ClinicalTrials.gov. 1-25. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03747120">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03747120</a>	A1 andere Population
103.	NCT03752723	A Phase 1b/2, Open Label, Dose Escalation Study to Evaluate Safety, Tolerability, Pharmacodynamics and Antitumor Activity of GX-I7 in Combination With Pembrolizumab in Subjects With Refractory or Relapsed (R/R) TNBC. ClinicalTrials.gov. 3-27. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03752723">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03752723</a>	A6 anderer Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
104.	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: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03755739">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03755739</a>	A6 anderer Studientyp
105.	NCT03761914	A Phase 1/2 Study of Galinpepimut-S in Combination With Pembrolizumab (MK 3475) in Patients With Selected Advanced Cancers. ClinicalTrials.gov. 6-28. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03761914">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03761914</a>	A6 anderer Studientyp
106.	NCT03775850	A Phase I Open-label Study of EDP1503 Alone and in Combination With Pembrolizumab in Patients With Advanced Metastatic Colorectal Carcinoma, Triple-negative Breast Cancer, and Checkpoint Inhibitor Relapsed Tumors. ClinicalTrials.gov. 2-19. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03775850">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03775850</a>	A6 anderer Studientyp
107.	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: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03789097">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03789097</a>	A6 anderer Studientyp
108.	NCT03797326	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). ClinicalTrials.gov. 2-12. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03797326">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03797326</a>	A1 andere Population
109.	NCT03804944	Converting HR+ Breast Cancer Into an Individualized Vaccine. ClinicalTrials.gov. 3-17. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03804944">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03804944</a>	A1 andere Population
110.	NCT03841110	FT500 as Monotherapy and in Combination With Immune Checkpoint Inhibitors in Subjects With Advanced Solid Tumors (Phase 1). ClinicalTrials.gov. 2-15. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03841110">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03841110</a>	A6 anderer Studientyp
111.	NCT03841747	A Phase II, Randomized Study of Paclitaxel Weekly Plus Pembrolizumab Versus Paclitaxel Weekly in ER-positive, Luminal B Metastatic Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 0-12. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03841747">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03841747</a>	A1 andere Population



Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
112.	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: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03849469">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03849469</a>	A6 anderer Studientyp
113.	NCT03878524	Serial Measurements of Molecular and Architectural Responses to Therapy (SMMART) Trial: PRIME. ClinicalTrials.gov. 4-01. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03878524">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03878524</a>	A6 anderer Studientyp
114.	NCT03879174	A Phase II Study of Pembrolizumab And Tamoxifen Among Women With Advanced Hormone Receptor Positive Breast Cancer And Esr1 Mutation. ClinicalTrials.gov. 8-01. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03879174">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03879174</a>	A6 anderer Studientyp
115.	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: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03917381">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03917381</a>	A6 anderer Studientyp
116.	NCT03952325	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 and Non-Elderly Adult Patients With HER2-Negative, Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 7-09. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03952325">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03952325</a>	A1 andere Population
117.	NCT03971045	Combination of Pembrolizumab With Oral Metronomic Cyclophosphamide in Patients With Chest Wall Breast Cancer (PERICLES): A Phase II Study. ClinicalTrials.gov. 7-01. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03971045">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03971045</a>	A6 anderer Studientyp
118.	NCT03982004	Phase IB Pilot Study of Epicutaneous Cryoimmunotherapy Combined With Pembrolizumab for Cutaneous Metastatic Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 9-14. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03982004">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03982004</a>	A6 anderer Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
119.	NCT03988036	A Prospective, Multicenter, Open Label, Neoadjuvant Phase II Single Arm Study With Pembrolizumab in Combination With Dual Anti-HER2 Blockade With Trastuzumab and Pertuzumab in Early Breast Cancer Patients With Molecular HER2-enriched Intrinsic Subtype. ClinicalTrials.gov. 8-18. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03988036">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03988036</a>	A6 anderer Studientyp
120.	NCT03989089	Phase II, Single Arm, Open Label, Simon Two-Stage Study of Pembrolizumab in Metastatic HER2-negative Breast Cancer Patients: Evaluation of Impact of Germline Variants in APOBEC3B. ClinicalTrials.gov. 7-03. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03989089">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03989089</a>	A6 anderer Studientyp
121.	NCT04024800	A Phase II Clinical Trial of Pembrolizumab in Combination With the AE37 Peptide Vaccine in Patients With Metastatic Triple-Negative Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 5-03. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04024800">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04024800</a>	A6 anderer Studientyp
122.	NCT04042701	A Phase 1b, Multicenter, Two-Part, Open-Label Study of Trastuzumab Deruxtecan (DS-8201a), An Anti-Human Epidermal Growth Factor Receptor-2 (HER2)-Antibody Drug Conjugate (ADC), In Combination With Pembrolizumab, An Anti-PD-1 Antibody, For Subjects With Locally Advanced/Metastatic Breast Or Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). ClinicalTrials.gov. 2-10. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04042701">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04042701</a>	A6 anderer Studientyp
123.	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: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04060342">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04060342</a>	A6 anderer Studientyp
124.	NCT04095689	Phase II Study of Docetaxel Chemotherapy With Pembrolizumab and Interleukin-12 Gene Therapy in Patients With Anthracycline- Refractory Triple Negative Breast Cancer (INTEGRAL). ClinicalTrials.gov. 3-17. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04095689">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04095689</a>	A6 anderer Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
125.	NCT04099277	A Phase 1a/1b Study of LY3435151 Administered to Patients With Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 0-28. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04099277">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04099277</a>	A6 anderer Studientyp
126.	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: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04116320">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04116320</a>	A6 anderer Studientyp
127.	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: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04140526">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04140526</a>	A6 anderer Studientyp
128.	NCT04148937	A Phase 1 Multicenter Global First in Human Study of the CD73 Inhibitor LY3475070 as Monotherapy or in Combination With Pembrolizumab in Patients With Advanced Solid Malignancies. ClinicalTrials.gov. 1-16. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04148937">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04148937</a>	A2 andere Intervention
129.	NCT04190056	Epigenetic Priming for Immune Therapy in ER-Positive Breast Cancer in Biomarker Select Population. ClinicalTrials.gov. 3-11. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04190056">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04190056</a>	A1 andere Population
130.	NCT04191135	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). ClinicalTrials.gov. 2-19. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04191135">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04191135</a>	A1 andere Population
131.	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: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04225117">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04225117</a>	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
132.	NCT04230109	A Phase 2 Study of Response-guided Neoadjuvant Sacituzumab Govitecan (IMMU-132) in Patients With Localized Triple-Negative Breast Cancer (NeoSTAR). ClinicalTrials.gov. 7-14. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04230109">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04230109</a>	A6 anderer Studientyp
133.	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: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04234113">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04234113</a>	A6 anderer Studientyp
134.	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: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04244552">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04244552</a>	A6 anderer Studientyp
135.	NCT04251169	Targeting Non-Luminal Disease by PAM50 With Pembrolizumab + Paclitaxel in Hormone Receptor-positive/HER2-negative Advanced/Metastatic Breast Cancer, Who Have Progressed on or After CDK 4/6 Inhibitor Treatment. ClinicalTrials.gov. 7-21. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04251169">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04251169</a>	A6 anderer Studientyp
136.	NCT04265872	Pilot Clinical Trial of Treatment With Bortezomib to Inhibit Homologous Recombination (HR) Followed by Pembrolizumab and Cisplatin in Patients With Chemotherapy-Pretreated Metastatic Triple Negative Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 0-15. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04265872">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04265872</a>	A6 anderer Studientyp
137.	NCT04282044	A Phase 1 Study of the Safety and Efficacy of CRX100 as Monotherapy and in Combination With Pembrolizumab in Advanced Solid Malignancies. ClinicalTrials.gov. 1-08. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04282044">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04282044</a>	A1 andere Population
138.	NCT04332653	An Open-label Phase 1b/2a Study of NT-17 (Efineptakin Alfa) in Combination With Pembrolizumab in Subjects With Relapsed/Refractory Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 6-10. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04332653">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04332653</a>	A6 anderer Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
139.	NCT04335669	A Translational Randomized Phase III Study Exploring the Effect of the Addition of Capecitabine to Carboplatine Based Chemotherapy in Early "Triple Negative" Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2-20. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04335669">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04335669</a>	A1 andere Population
140.	NCT04348747	A Phase IIa Study of Dendritic Cell Vaccines Against Her2/Her3 and Pembrolizumab in Patients With Asymptomatic Brain Metastasis From Triple Negative Breast Cancer (TNBC) or HER2+ Breast Cancer (HER2+BC). ClinicalTrials.gov. 2-19. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04348747">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04348747</a>	A6 anderer Studientyp
141.	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: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04348916">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04348916</a>	A6 anderer Studientyp
142.	NCT04373031	Induction Immunotherapy to Promote Immunologic Priming and Enhanced Response to Neoadjuvant Pembrolizumab + Chemotherapy in Triple Negative Breast Cancer (TNBC). ClinicalTrials.gov. 2-30. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04373031">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04373031</a>	A3 andere Vergleichstherapie
143.	NCT04389632	A Phase 1 Study of SGN-B6A in Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 6-08. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04389632">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04389632</a>	A1 andere Population
144.	NCT04418219	A Phase I/II Study of the SV-BR-1-GM Regimen in HLA Matched Metastatic Breast Cancer Patients in Combination With Pembrolizumab. ClinicalTrials.gov. 2-21. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04418219">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04418219</a>	A6 anderer Studientyp
145.	NCT04427293	BRE-03: Window of Opportunity Trial of Preoperative Lenvatinib Plus Pembrolizumab in Early-Stage Triple-Negative Breast Cancer (TNBC). ClinicalTrials.gov. 7-09. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04427293">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04427293</a>	A6 anderer Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
146.	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: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04432857">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04432857</a>	A6 anderer Studientyp
147.	NCT04443348	P-RAD: A Randomized Study of Preoperative Chemotherapy, Pembrolizumab and No, Low or High Dose RADiation in Node-Positive, HER2-Negative Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2-16. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04443348">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04443348</a>	A3 andere Vergleichstherapie
148.	NCT04448886	Saci-IO HR+: Randomized Phase II Study of Sacituzumab Govitecan With or Without Pembrolizumab in Hormone Receptor-positive (HR+) / HER2- Metastatic Breast Cancer (MBC). ClinicalTrials.gov. 9-23. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04448886">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04448886</a>	A1 andere Population
149.	NCT04454528	Preoperative Use of Radiation Boost to Enhance Effectiveness of Immune Checkpoint Blockade Therapy in Operable Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2-07. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04454528">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04454528</a>	A1 andere Population
150.	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: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04460456">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04460456</a>	A6 anderer Studientyp
151.	NCT04468061	Saci-IO TNBC: Randomized Phase II Study of Sacituzumab Govitecan With or Without Pembrolizumab in PD-L1-negative Metastatic Triple Negative Breast Cancer (TNBC). ClinicalTrials.gov. 7-20. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04468061">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04468061</a>	A1 andere Population
152.	NCT04485013	A Phase 1a/1b Dose Escalation/Expansion Study of TTX-080, an HLA-G Antagonist, as Monotherapy and in Combination With Pembrolizumab or Cetuximab in Patients With Advanced Solid Refractory/Resistant Malignancies. ClinicalTrials.gov. 7-14. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04485013">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04485013</a>	A6 anderer Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
153.	NCT04512261	TOPAZ: Single Arm, Open Label Phase 1b/2 Study of Tucatinib in COmbination With Pembrolizumab And TrastuZumab in Patients With HER2-Positive Breast Cancer Brain Metastases. ClinicalTrials.gov. 6-01. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04512261">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04512261</a>	A6 anderer Studientyp
154.	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: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04541108">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04541108</a>	A4 andere Endpunkte
155.	NCT04561362	Phase I/II Study of the Safety, Pharmacokinetics, and Preliminary Clinical Activity of BT8009 in Patients With Nectin-4 Expressing Advanced Malignancies. ClinicalTrials.gov. 7-17. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04561362">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04561362</a>	A2 andere Intervention
156.	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 (PYNNAACLE). ClinicalTrials.gov. 0-29. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04585750">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04585750</a>	A1 andere Population
157.	NCT04634747	A Single-Arm, Open-Label, Multi-Center Phase II Study to Evaluate the Combination of PVX-410 + Pembrolizumab + Chemotherapy for Frontline Therapy of Metastatic, PD-L1+ Triple-Negative Breast Cancer (TNBC) in HLA-A2-Positive Patients. ClinicalTrials.gov. 4-30. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04634747">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04634747</a>	A6 anderer Studientyp
158.	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: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04660929">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04660929</a>	A1 andere Population
159.	NCT04674306	Phase I Trial of Adjuvant Therapy With an Alpha-lactalbumin Vaccine in Patients With Non-Metastatic Triple-Negative Breast Cancer at High Risk of Recurrence. ClinicalTrials.gov. 0-01. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04674306">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04674306</a>	A2 andere Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
160.	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: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04682431">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04682431</a>	A1 andere Population
161.	NCT04683445	A Real-world Study: Efficacy and Safety of Eribulin in the Treatment of Advanced Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2-01. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04683445">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04683445</a>	A6 anderer Studientyp
162.	NCT04683679	Phase II Study of Pembrolizumab and Ablative Radiotherapy With or Without Olaparib in Metastatic Triple-Negative or Hormone-Receptor Positive/Her2 Negative Breast Cancers : Initial Test Cohorts of a Platform Trial to Sequentially Investigate Immunotherapy Combinations for the Augmentation of Immune Responses. ClinicalTrials.gov. 4-21. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04683679">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04683679</a>	A2 andere Intervention
163.	NCT04691375	A Phase 1a/1b Open-Label Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of PY314 as a Single Agent and In Combination With Pembrolizumab in Subjects With Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 0-29. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04691375">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04691375</a>	A6 anderer Studientyp
164.	NCT04725331	A Phase I/IIa Study of Intra-tumoral BT-001 (TG6030) Administered Alone and in Combination With Pembrolizumab in Patients With Cutaneous or, Subcutaneous Lesions or Easily Injectable Lymph Nodes of Metastatic/Advanced Solid Tumors.. ClinicalTrials.gov. 2-25. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04725331">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04725331</a>	A6 anderer Studientyp
165.	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: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04787042">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04787042</a>	A1 andere Population
166.	NCT04789096	A Phase II, Two-arm, Non-comparative, Multicentre Study of Tucatinib (ONT-380), Pembrolizumab and Trastuzumab in Patients With Pre-treated Advanced HER2-positive Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 3-07. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04789096">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04789096</a>	A6 anderer Studientyp



Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
167.	NCT04849364	A Phase II Circulating Tumor DNA Enriched, Genomically Directed Post-neoadjuvant Trial for Patients With Residual Triple Negative Breast Cancer (PERSEVERE). ClinicalTrials.gov. 8-24. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04849364">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04849364</a>	A1 andere Population
168.	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: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04879849">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04879849</a>	A2 andere Intervention
169.	NCT04895358	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). ClinicalTrials.gov. 6-18. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04895358">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04895358</a>	A1 andere Population
170.	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: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04913337">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04913337</a>	A6 anderer Studientyp
171.	NCT04946227	Phase II Trial of Pembrolizumab and Paclitaxel in Hormone Receptor-positive, hyperMUTATted Metastatic Breast Cancer Identified by Whole exOme sequeNcing ('MUTATION2'). ClinicalTrials.gov. 1-07. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04946227">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04946227</a>	A6 anderer Studientyp
172.	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: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04954599">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04954599</a>	A6 anderer Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
173.	NCT04986852	A Phase II, Open-Label, Multicenter Study of Olinvacimab in Combination With Pembrolizumab in Patients With Metastatic Triple-Negative Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 9-30. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04986852">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04986852</a>	A6 anderer Studientyp
174.	NCT04990921	A Phase 2 Study of Palliative Radiation in Combination With Pembrolizumab in Subjects With Unresectable Metastatic Stage IV Breast Cancer: Twisted Pink. ClinicalTrials.gov. 9-02. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04990921">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04990921</a>	A6 anderer Studientyp
175.	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: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05007106">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05007106</a>	A2 andere Intervention
176.	NCT05020860	A Phase II Trial to Correlate Early Clinical Response to Pathologic Outcome With Neoadjuvant Systemic Therapy in Patients With Early Stage Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 4-18. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05020860">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05020860</a>	A1 andere Population
177.	NCT05033756	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. ClinicalTrials.gov. 7-30. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05033756">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05033756</a>	A6 anderer Studientyp
178.	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: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05069935">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05069935</a>	A6 anderer Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
179.	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: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05070247">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05070247</a>	A6 anderer Studientyp
180.	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: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05082259">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05082259</a>	A6 anderer Studientyp
181.	NCT05082610	A Phase 1 Study of HMBD-002-V4C26 (HMBD-002), a Monoclonal Antibody Targeting VISTA, as Monotherapy and Combined With Pembrolizumab, in Patients With Advanced Solid Malignancies. ClinicalTrials.gov. 1-01. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05082610">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05082610</a>	A6 anderer Studientyp
182.	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: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05086692">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05086692</a>	A1 andere Population
183.	NCT05092373	Phase I Study of Tumor Treating Fields (TTF) in Combination With Cabozantinib or With Pembrolizumab and Nab-Paclitaxel in Patients With Advanced Solid Tumors Involving the Abdomen or Thorax. ClinicalTrials.gov. 4-29. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05092373">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05092373</a>	A1 andere Population
184.	NCT05093387	A Pilot Study of SGT-53 With Carboplatin and Pembrolizumab in Metastatic Triple Negative Inflammatory Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 1-10. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05093387">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05093387</a>	A6 anderer Studientyp
185.	NCT05112536	A Phase 2, Open-Label, Single-Arm Study of Single-Dose Lead-In and Neoadjuvant Trilaciclib and Chemotherapy in Patients With Early-Stage Triple Negative Breast Cancer (TNBC). ClinicalTrials.gov. 3-03. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05112536">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05112536</a>	A6 anderer Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
186.	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: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05145907">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05145907</a>	A6 anderer Studientyp
187.	NCT05159778	A Multicenter, Open-label, Phase 2 Study of Imprime PGG and Pembrolizumab in Patients With Metastatic Breast Cancer (mBCA) Who Have Progressed Through Prior Hormonal Therapy. ClinicalTrials.gov. 1-09. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05159778">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05159778</a>	A6 anderer Studientyp
188.	NCT05163223	A Phase 2 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of an Adjuvant Therapeutic Cancer Vaccine (AST-301, pNGVL3-hICD) in Patients With HER2 Low Breast Cancer (Cornerstone-001). ClinicalTrials.gov. 2-28. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05163223">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05163223</a>	A2 andere Intervention
189.	NCT05174832	Induction of Cisplatin/Nab-paclitaxel/Pembrolizumab Followed by Olaparib/Pembrolizumab Maintenance in Triple-negative Metastatic Breast Cancer Patients. ClinicalTrials.gov. 9-07. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05174832">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05174832</a>	A3 andere Vergleichstherapie
190.	NCT05177796	Enhancing Immunotherapy by Targeting the EGFR Pathway in Inflammatory Breast Cancer: A Phase II Study of Panitumumab (PmAb) and Pembrolizumab (Pembro) in Combination With Neoadjuvant Chemotherapy (NAC) in Patients With Newly Diagnosed Triple Negative Inflammatory Breast Cancer (TN-IBC). ClinicalTrials.gov. 3-11. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05177796">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05177796</a>	A6 anderer Studientyp
191.	NCT05187338	Triplex CTLA4/PD1/PDL1 Checkpoint Inhibitors Combination Therapy for Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 1-01. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05187338">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05187338</a>	A6 anderer Studientyp
192.	NCT05203445	Phase II of Neoadjuvant Olaparib in Combination With Pembrolizumab in Patients With Triple Negative Breast Cancer (TNBC) or Hormone Receptor-positive HER2-negative Breast Cancer and Germline Mutations in DNA Damage Repair Genes. ClinicalTrials.gov. 1-31. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05203445">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05203445</a>	A6 anderer Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
193.	NCT05208762	A Phase 1 Study of SGN-PDL1V in Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 0-25. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05208762">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05208762</a>	A1 andere Population
194.	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: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05215574">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05215574</a>	A6 anderer Studientyp
195.	NCT05233696	Phase II Study of Radiotherapy in Combination With Chemotherapy and Immunotherapy in Patients With PD-L1-Positive Metastatic Triple-Negative Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 1-04. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05233696">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05233696</a>	A6 anderer Studientyp
196.	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: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05234606">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05234606</a>	A6 anderer Studientyp
197.	NCT05255666	Phase II Study of the Combination of Liposomal Irinotecan (Nal-IRI) and Pembrolizumab for Triple-Negative Breast Cancer (TNBC) With Brain Metastases (BM). ClinicalTrials.gov. 7-31. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05255666">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05255666</a>	A6 anderer Studientyp
198.	NCT05256745	RAGE Inhibition to Decrease Cancer Therapy Related Cardio Toxicity in Women With Early Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 6-06. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05256745">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05256745</a>	A6 anderer Studientyp
199.	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: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05269381">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05269381</a>	A6 anderer Studientyp
200.	NCT05286437	Lenvatinib and Pembrolizumab in Endocrine Resistant Breast Cancer With Letrozole in the Advanced Setting - a Phase II Study. ClinicalTrials.gov. 2-15. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05286437">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05286437</a>	A6 anderer Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
201.	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: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05311618">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05311618</a>	A6 anderer Studientyp
202.	NCT05327608	Intermittent Fasting for Patients With HER2- Negative and ER/PR <10% Breast Cancer and Body Mass Index >= 25 Receiving Neoadjuvant Chemotherapy. ClinicalTrials.gov. 7-28. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05327608">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05327608</a>	A1 andere Population
203.	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: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05329532">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05329532</a>	A6 anderer Studientyp
204.	NCT05382286	A Randomized, Open-label, Phase 3 Study of Sacituzumab Govitecan and Pembrolizumab Versus Treatment of Physician's Choice and Pembrolizumab in Patients With Previously Untreated, Locally Advanced Inoperable or Metastatic Triple-Negative Breast Cancer, Whose Tumors Express PD-L1. ClinicalTrials.gov. 7-25. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05382286">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05382286</a>	A1 andere Population
205.	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: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05383170">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05383170</a>	A1 andere Population
206.	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: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05395052">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05395052</a>	A1 andere Population
207.	NCT05422794	A Phase 1b Trial of ZEN003694 (ZEN-3694) With Pembrolizumab and Nab-Paclitaxel in Patients With Metastatic Triple-Negative Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 5-18. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05422794">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05422794</a>	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
208.	NCT05431582	Phase I Study of ZN-c3 and Bevacizumab ± Pembrolizumab in Metastatic CCNE1 Amplified and TP53 Mutant Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2-14. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05431582">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05431582</a>	A1 andere Population
209.	NCT05485766	Neoadjuvant and Adjuvant Olaparib Plus Pembrolizumab Following Platinum Based Chemotherapy Plus Pembrolizumab for Germline BRCA Mutated Triple Negative Breast Cancer (WJOG14020B/OPERETTA). ClinicalTrials.gov. 2-29. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05485766">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05485766</a>	A2 andere Intervention
210.	NCT05491083	A Phase 1b Followed by Phase II Expansion Trial of Combination of Pembrolizumab and ADG106 in Advanced Solid Cancers and Triple Negative Breast Cancer (ComPACT). ClinicalTrials.gov. 6-12. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05491083">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05491083</a>	A1 andere Population
211.	NCT05491226	IIT2021-01-Shiao-CSF1Ri: Reinvigorating TNBC Response to Immunotherapy With Combination Myeloid Inhibition and Radiation. ClinicalTrials.gov. 1-17. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05491226">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05491226</a>	A2 andere Intervention
212.	NCT05492682	A Study to Evaluate the Safety and Immune Activity of PeptiCRAd-1 in Combination With Pembrolizumab in Patients With Injectable Solid Tumors in Indications Known to Express NY-ESO-1 and MAGE-A3. ClinicalTrials.gov. 2-02. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05492682">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05492682</a>	A1 andere Population
213.	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: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05537740">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05537740</a>	A1 andere Population
214.	NCT05539365	A Phase II Study of Intratumorally Injected Autologous Dendritic Cells (DCs) in PD-L1-Negative Treatment Naïve and in Refractory Metastatic Triple Negative Breast Cancer Patients. ClinicalTrials.gov. 0-01. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05539365">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05539365</a>	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
215.	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: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05544929">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05544929</a>	A2 andere Intervention
216.	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: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05576077">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05576077</a>	A1 andere Population
217.	NCT05579366	Phase 1/2 Study of PRO1184 in Patients With Locally Advanced and/or Metastatic Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2-07. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05579366">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05579366</a>	A1 andere Population
218.	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: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05585034">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05585034</a>	A1 andere Population
219.	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: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05620134">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05620134</a>	A1 andere Population
220.	NCT05627960	FIH Phase 1A /1B Study of AG01 Antibody Against Progranulin/GP88 in Advanced Solid Tumor Malignancies With Expansion Cohorts in Advanced Triple Negative Breast Ca, Hormone Resistant Breast Ca, Non Small Cell Lung Cancer and Mesothelioma. ClinicalTrials.gov. 2-14. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05627960">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05627960</a>	A1 andere Population
221.	NCT05629585	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 (TROPION-Breast03). ClinicalTrials.gov. 1-28. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05629585">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05629585</a>	A1 andere Population



Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
222.	NCT05633654	A Randomized, Open-label, Phase 3 Study of Adjuvant Sacituzumab Govitecan and Pembrolizumab Versus Treatment of Physician's Choice in Patients With Triple Negative Breast Cancer Who Have Residual Invasive Disease After Surgery and Neoadjuvant Therapy. ClinicalTrials.gov. 2-12. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05633654">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05633654</a>	A1 andere Population
223.	NCT05645380	Neoadjuvant TIL- and Response-Adapted Chemoimmunotherapy for TNBC. ClinicalTrials.gov. 2-05. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05645380">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05645380</a>	A1 andere Population
224.	NCT05673200	Phase I Study Targeting DNA Methyltransferases in Metastatic Triple-Negative Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 9-25. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05673200">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05673200</a>	A1 andere Population
225.	NCT05675579	A Phase II Study of Neoadjuvant Sacituzumab Govitecan and Pembrolizumab Therapy for Immunochemotherapy-resistant Early-stage Triple-negative Breast Cancer (TNBC). ClinicalTrials.gov. 5-23. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05675579">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05675579</a>	A1 andere Population
226.	NCT05681728	A Phase II Study Evaluating the Efficacy and Safety of Pembrolizumab in Combination With Chemotherapy as Neoadjuvant Therapy for Triple-negative Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2-01. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05681728">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05681728</a>	A1 andere Population
227.	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: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05708950">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05708950</a>	A1 andere Population
228.	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: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05714553">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05714553</a>	A1 andere Population
229.	NCT05741164	Impact of Beta-2 Adrenergic Blockade With Checkpoint Inhibition in Checkpoint Inhibitor Refractory Metastatic Triple Negative Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 8-30. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05741164">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05741164</a>	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
230.	NCT05746897	A Phase 1 Study to Investigate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics/Pharmacodynamics, and Antitumor Activity of NM1F as Monotherapy and in Combination With Pembrolizumab in Subjects With Locally Advanced/Metastatic Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 4-13. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05746897">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05746897</a>	A1 andere Population
231.	NCT05756166	Phase I/IIa Clinical Trial Evaluating the Safety and Efficacy of Rintatolimod Combined With IFN $\alpha$ 2b (Bioferon®) to Enhance the Effectiveness of Pembrolizumab in Patients With Metastatic Triple Negative Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2-16. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05756166">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05756166</a>	A1 andere Population
232.	NCT05763992	Targeting Triple Negative BREAST Cancer Metabolism With a Combination of Chemoimmunotherapy and a FASTing-like Approach in the Preoperative Setting: the BREAKFAST 2 Trial. ClinicalTrials.gov. 5-15. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05763992">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05763992</a>	A1 andere Population
233.	NCT05774886	Pilot Study of an Implantable Microdevice to Evaluate Drug Responses in Situ in Early-stage Triple-negative Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 3-05. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05774886">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05774886</a>	A6 anderer Studientyp
234.	NCT05806385	Local Therapy Optimization by Grouping Immunomodulation With Cryoablation (LOGIC) for High Risk Breast Cancers. ClinicalTrials.gov. 4-01. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05806385">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05806385</a>	A1 andere Population
235.	NCT05809895	AdvanTIG-211: A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Phase II Study Evaluating the Efficacy and Safety of Ociperlimab (WCD118) Combined With Tislelizumab (VDT482) Plus Chemotherapy Versus Placebo Combined With Pembrolizumab Plus Chemotherapy as First-line Therapy for Participants With Advanced Triple Negative Breast Cancer (TNBC). ClinicalTrials.gov. 9-15. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05809895">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05809895</a>	A1 andere Population
236.	NCT05812807	OptimICE-PCR: De-Escalation of Therapy in Early-Stage TNBC Patients Who Achieve pCR After Neoadjuvant Chemotherapy With Checkpoint Inhibitor Therapy. ClinicalTrials.gov. 5-10. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05812807">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05812807</a>	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
237.	NCT05852691	A Phase II, Multicenter, Randomized, Double-Blind Study of Tobemstomig/RO7247669 Combined With Nab-Paclitaxel Compared With Pembrolizumab Combined With Nab-Paclitaxel in Participants With Previously Untreated, PD-L1-Positive, Locally-Advanced Unresectable or Metastatic Triple-Negative Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 7-18. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05852691">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05852691</a>	A1 andere Population
238.	NCT05877859	Evaluating and Monitoring Immune and Clinical Responses in Early-Stage Triple Negative Breast Cancer Undergoing Neoadjuvant Chemo-immunotherapy With Pembrolizumab. ClinicalTrials.gov. 5-30. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05877859">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05877859</a>	A1 andere Population
239.	NCT05887492	A Phase 1/2, Open-Label Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Efficacy of TNG260 as Single Agent and in Combination With an Anti-PD-1 Antibody In Patients With STK11 Mutated Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 6-12. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05887492">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05887492</a>	A1 andere Population
240.	NCT05910710	Impact of Immuno-Oncologic Agent on Neoadjuvant Chemotherapy in Triple Negative Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 3-02. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05910710">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05910710</a>	A1 andere Population
241.	NCT05916755	Identification of Predictive Biomarkers of Response to Chemotherapy and Immune Checkpoint Inhibitors in Early Triple Negative Breast Cancer: an Integrative Multiomics Platform. ClinicalTrials.gov. 1-13. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05916755">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05916755</a>	A4 andere Endpunkte
242.	NCT05929768	Shorter Anthracycline-Free Chemo Immunotherapy Adapted to Pathological Response in Early Triple Negative Breast Cancer (SCARLET), A Randomized Phase III Study. ClinicalTrials.gov. 9-15. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05929768">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05929768</a>	A3 andere Vergleichstherapie
243.	NCT05973864	A Phase III, Randomized, Open-label Study to Evaluate Capecitabine Plus Pembrolizumab vs Pembrolizumab Alone as Post-operative Therapy for Triple Negative Breast Cancer With Residual Disease After Neoadjuvant Chemo-immunotherapy. ClinicalTrials.gov. 4-09. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05973864">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05973864</a>	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
244.	NCT05981326	Prediction in Silico of Pathological Response in a Prospective Cohort Study of Early Breast Cancer Patients. ClinicalTrials.gov. 3-10. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05981326">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05981326</a>	A4 andere Endpunkte
245.	NCT06027268	ToPCourT: A Phase II Trial of Trilaciclib, Pembrolizumab, Gemcitabine and Carboplatin in Locally Advanced Unresectable or Metastatic Triple-Negative Breast Cancer (TNBC). ClinicalTrials.gov. 1-10. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06027268">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06027268</a>	A1 andere Population
246.	NCT06052852	A Phase 1/2, First-in-Human, Dose Escalation and Expansion Study of BDC-3042 as a Single Agent and in Combination With Pembrolizumab in Patients With Advanced Malignancies. ClinicalTrials.gov. 0-11. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06052852">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06052852</a>	A1 andere Population
247.	NCT06078384	Adjuvant Pembrolizumab and Chemotherapy or Surveillance in Early Triple Negative breast Cancer With High Stromal Tumor-infiltrating Lymphocytes (TILs) Score. ClinicalTrials.gov. 6-30. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06078384">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06078384</a>	A1 andere Population
248.	NCT06081244	NeoAdjuvant Dynamic Marker - Adjusted Personalized Therapy Comparing Sacituzumab Govitecan Versus Sacituzumab Govitecan+Pembrolizumab in Low-risk, Triple-negative Early Breast Cancer (ADAPT-TN-III). ClinicalTrials.gov. 4-04. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06081244">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06081244</a>	A1 andere Population
249.	NCT06103864	A Phase III, Open-label, Randomised Study of Datopotamab Deruxtecan (Dato-DXd) With or Without Durvalumab Compared With Investigator's Choice of Chemotherapy (Paclitaxel, Nab-paclitaxel or Gemcitabine + Carboplatin) in Combination With Pembrolizumab in Patients With PD-L1 Positive Locally Recurrent Inoperable or Metastatic Triple-negative Breast Cancer (TROPION-Breast05). ClinicalTrials.gov. 1-23. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06103864">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06103864</a>	A1 andere Population
250.	NCT06110793	A Phase Ib/II Trial of Lenvatinib Plus Pembrolizumab Plus Fulvestrant in ER-positive/ HER2- Negative Metastatic Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2-29. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06110793">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06110793</a>	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
251.	NCT06112379	A Phase III, Open-label, Randomised Study of Neoadjuvant Datopotamab Deruxtecan (Dato-DXd) Plus Durvalumab Followed by Adjuvant Durvalumab With or Without Chemotherapy Versus Neoadjuvant Pembrolizumab Plus Chemotherapy Followed by Adjuvant Pembrolizumab With or Without Chemotherapy for the Treatment of Adult Patients With Previously Untreated Triple-Negative or Hormone Receptor-low/HER2-negative Breast Cancer (D926QC00001; TROPION-Breast04). ClinicalTrials.gov. 1-14. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06112379">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06112379</a>	A3 andere Vergleichstherapie
252.	NCT06134375	Novel Targeting of the Microenvironment to Decrease Metastatic Recurrence of High-Risk TNBC: A Randomized Phase II Study of Tetrathiomolybdate (TM) Plus Capecitabine in Patients With Breast Cancer at High Risk of Recurrence. ClinicalTrials.gov. 4-07. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06134375">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06134375</a>	A1 andere Population
253.	NCT06135714	a Randomized Trial for OLIGo Metastases Breast cAncer With or Without Metastasis-dIrected Therapy. ClinicalTrials.gov. 1-08. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06135714">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06135714</a>	A1 andere Population
254.	NCT06197581	Safety Assessment of Concurrent Radiotherapy and Novel Systemic Therapy for Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 9-15. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06197581">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06197581</a>	A2 andere Intervention
255.	NCT06245889	A Pilot Study of Neoadjuvant Response-Adapted Chemotherapy With Pembrolizumab in Patients With Stage 2 and 3 Triple Negative Breast Cancer to Determine Early PET and Biomarker Dynamics. ClinicalTrials.gov. 5-01. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06245889">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06245889</a>	A1 andere Population
256.	NCT06246968	Does Cryoablation Boost Immune Response Improving the Benefits of Pembrolizumab in Patients With Metastatic or Locally Advanced Triple Negative Breast Cancer?. ClinicalTrials.gov. 1-29. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06246968">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06246968</a>	A1 andere Population
257.	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: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06265025">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06265025</a>	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
258.	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: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06270706">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06270706</a>	A1 andere Population
259.	NCT06312176	An Open-label, Randomized Phase 3 Study of MK-2870 as a Single Agent and in Combination With Pembrolizumab Versus Treatment of Physician's Choice in Participants With HR+/HER2- Unresectable Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 4-14. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06312176">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06312176</a>	A1 andere Population
260.	NCT06318897	Open-label, Single Center, Single-arm, Phase 2 Study of Neoadjuvant Pembrolizumab in Combination With Carboplatin and Paclitaxel in Patients With Stage 1 cT1b-T1cN0M0 Triple Negative Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 5-29. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06318897">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06318897</a>	A1 andere Population
261.	NCT06324240	Clinical Evaluation of a Personalized Vaccine Immunotherapy in Combination With Checkpoint Inhibitor for Triple Negative Breast Cancer (TNBC). ClinicalTrials.gov. 9-01. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06324240">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06324240</a>	A2 andere Intervention
262.	NCT06351332	A Phase I/II Single-arm Trial of Azenosertib (ZN-c3) Combined With Carboplatin and Pembrolizumab in Patients With Metastatic Triple-negative Breast Cancer (ZAP-IT). ClinicalTrials.gov. 5-01. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06351332">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06351332</a>	A1 andere Population
263.	NCT06353997	A Phase 2a, Single-arm, Multi-center, Open-label Study of Neoadjuvant INBRX-106 (Hexavalent OX40 Agonist) in Combination With Pembrolizumab as a Chemotherapy-sparing Regimen for Stage II TNBC Patients. ClinicalTrials.gov. 4-06. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06353997">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06353997</a>	A1 andere Population
264.	NCT06358573	Intratumoral INT230-6 Followed by Neoadjuvant Immunotherapy in Patients With Early Triple-negative Breast Cancer (TNBC). An Open-label Randomized Two-cohort Phase 2 Clinical Trial. INVINCIBLE-4-SAKK. ClinicalTrials.gov. 6-30. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06358573">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06358573</a>	A3 andere Vergleichstherapie

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
265.	NCT06371807	Immunogenicity Profile of Neoadjuvant Keytruda in Combination With Anthracycline Versus Carboplatin/Paclitaxel Containing Chemotherapy Regimen for The Treatment of Early-stage, TILs-Positive, Triple-Negative Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 4-07. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06371807">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06371807</a>	A3 andere Vergleichstherapie
266.	NCT06393374	A Phase 3, Randomized, Open-label, Study to Compare the Efficacy and Safety of Adjuvant MK-2870 in Combination With Pembrolizumab (MK-3475) Versus Treatment of Physician's Choice (TPC) in Participants With Triple-Negative Breast Cancer (TNBC) Who Received Neoadjuvant Therapy and Did Not Achieve a Pathological Complete Response (pCR) at Surgery. ClinicalTrials.gov. 6-24. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06393374">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06393374</a>	A1 andere Population
267.	NCT06407310	Phase II Open-label, Single-arm Trial of Neoadjuvant Pembrolizumab With Carboplatin and Paclitaxel in Triple-negative Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 7-01. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06407310">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06407310</a>	A1 andere Population
268.	NCT06418139	Etude de l'Effet de l'Horaire de Perfusion de l'immunothérapie Sur la réponse et la toxicité Des Traitements Chez Les Patientes Atteintes de Cancer du Sein Triple négatif à Haut Risque traité Par chimiothérapie néoadjuvante et Pembrolizumab. ClinicalTrials.gov. 4-05. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06418139">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06418139</a>	A6 anderer Studientyp
269.	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: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06451497">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06451497</a>	A1 andere Population
270.	NCT06472583	A Phase II Study of Preoperative Stereotactic Radiation Therapy Boost Combined With Short-course Immunotherapy (Pembrolizumab Versus Placebo, Randomized, Double-blind) and Standard Chemotherapy in Patients With Newly Diagnosed HER2-negative Nonmetastatic Breast Cancer With Lack of Early Metabolic Response in 18- fluorodeoxyglucoseFDG-PET/CT After 1st Chemoterapy Cycle. ClinicalTrials.gov. 4-11. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06472583">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06472583</a>	A2 andere Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
271.	NCT06492759	A Phase II Study of High Dose Radiotherapy in Combination With Pembrolizumab Plus Chemotherapy in Patients With PD-L1 Positive Metastatic Triple Negative Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 7-03. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06492759">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06492759</a>	A1 andere Population
<b>EU-Clinical Trials Register (EU-CTR)</b>			
272.	2013-004770-10	A phase Ib/II trial evaluating the efficacy of MK-3475 and trastuzumab in patients with trastuzumab-resistant, HER2-positive metastatic breast cancers. EU-CTR. 2014. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2013-004770-10">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2013-004770-10</a>	A6 anderer Studientyp
273.	2015-000294-13	A Phase II Clinical Trial of Pembrolizumab (MK-3475) as Monotherapy for Metastatic Triple-Negative Breast Cancer (mTNBC) - (KEYNOTE-086). EU-CTR. 2015. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2015-000294-13">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2015-000294-13</a>	A6 anderer Studientyp
274.	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: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2015-001020-27">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2015-001020-27</a>	A1 andere Population
275.	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: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2015-005156-94">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2015-005156-94</a>	A6 anderer Studientyp
276.	2016-001432-35	A Randomized, Double-Blind, Phase III Study of Pembrolizumab (MK-3475) plus Chemotherapy vs Placebo plus Chemotherapy for Previously Untreated Locally Recurrent Inoperable or Metastatic Triple Negative Breast Cancer – (KEYNOTE-355). EU-CTR. 2016. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2016-001432-35">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2016-001432-35</a>	A1 andere Population



Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
277.	2016-001779-54	A multicenter phase II trial to evaluate the efficacy and safety of pembrolizumab and gemcitabine in patients with HER2-negative Advanced Breast Cancer (ABC). "PANGEA-Breast". EU-CTR. 2016. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2016-001779-54">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2016-001779-54</a>	A6 anderer Studientyp
278.	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: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2016-002736-33">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2016-002736-33</a>	A6 anderer Studientyp
279.	2017-000508-92	c-TRAK TN: A clinical trial utilising ctDNA mutation tracking to detect minimal residual disease and trigger intervention in patients with moderate and high risk early stage triple negative breast cancer. EU-CTR. 2017. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-000508-92">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-000508-92</a>	A2 andere Intervention
280.	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: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2016-003608-30">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2016-003608-30</a>	A6 anderer Studientyp
281.	2016-004513-27	A phase II study of pembrolizumab and eribulin in patients with HR-positive/HER2-negative metastatic breast cancer previously treated with anthracyclines and taxanes. EU-CTR. 2017. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2016-004513-27">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2016-004513-27</a>	A6 anderer Studientyp
282.	2016-003102-14	A PHASE II ONE-ARM OPEN-LABEL NEOADJUVANT STUDY OF PEMBROLIZUMAB IN COMBINATION WITH NAB-PACLITAXEL FOLLOWED BY PEMBROLIZUMAB IN COMBINATION WITH EPIRUBICIN AND CYCLOPHOSPHAMIDE IN PATIENTS WITH TRIPLE NEGATIVE BREAST CANCER. EU-CTR. 2017. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2016-003102-14">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2016-003102-14</a>	A6 anderer Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
283.	2017-002289-35	Single Arm, Open Label Phase 1b/2 Study of SGN-LIV1A in Combination with Pembrolizumab for First-Line Treatment of Patients with Unresectable Locally-Advanced or Metastatic Triple-Negative Breast Cancer. EU-CTR. 2018. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-002289-35">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-002289-35</a>	A6 anderer Studientyp
284.	2016-001868-11	A prospective, multicentre, open-label, randomized, phase II study of Pembrolizumab in combination with neoadjuvante (F)EC-Paclitaxel regimen in HER2-negative inflammatory breast cancer.. EU-CTR. 2017. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2016-001868-11">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2016-001868-11</a>	A2 andere Intervention
285.	2017-004869-27	A Randomized, Double-Blind, Phase III Study of Pembrolizumab versus Placebo in Combination with Neoadjuvant Chemotherapy and Adjuvant Endocrine Therapy for the Treatment of High-Risk Early-Stage Estrogen Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative (ER+/HER2-) Breast Cancer (KEYNOTE-756). EU-CTR. 2018. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-004869-27">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-004869-27</a>	A1 andere Population
286.	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: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-003747-37">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-003747-37</a>	A1 andere Population
287.	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: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-003402-63">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-003402-63</a>	A6 anderer Studientyp
288.	2018-003996-37	A prospective, multicenter, open label, neoadjuvant phase II single arm study with pembrolizumab in combination with dual anti-HER2 blockade with trastuzumab and pertuzumab in early breast cancer patients with molecular HER2-enriched intrinsic subtype.. EU-CTR. 2019. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-003996-37">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-003996-37</a>	A6 anderer Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
289.	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: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-001892-35">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-001892-35</a>	A1 andere Population
290.	2018-003367-58	Targeting non-Luminal disease by PAM50 with pembrolizumab + paclitaxel in Hormone Receptor-positive/HER2-negative advanced/metastatic breast cancer, who have progressed on or after CDK 4/6 inhibitor treatment (TATEN trial). EU-CTR. 2019. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-003367-58">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-003367-58</a>	A6 anderer Studientyp
291.	2020-000505-80	A phase I/IIa study of intra-tumoral BT-001 (TG6030) administered alone and in combination with pembrolizumab in patients with cutaneous or, subcutaneous lesions or easily injectable lymph nodes of metastatic/advanced solid tumors.. EU-CTR. 2020. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-000505-80">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-000505-80</a>	A6 anderer Studientyp
292.	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: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-005407-38">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-005407-38</a>	A1 andere Population
293.	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: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-001009-56">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-001009-56</a>	A2 andere Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
294.	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: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-001940-25">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-001940-25</a>	A6 anderer Studientyp
295.	2021-005742-14	A Randomized, Open-label, Phase 3 Study of Sacituzumab Govitecan and Pembrolizumab Versus Treatment of Physician's Choice and Pembrolizumab in Patients With Previously Untreated, Locally Advanced, Inoperable, or Metastatic Triple-Negative Breast Cancer, Whose Tumors Express PD-L1. EU-CTR. 2022. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-005742-14">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-005742-14</a>	A1 andere Population
296.	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: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-006804-34">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-006804-34</a>	A1 andere Population
297.	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: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2022-002680-30">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2022-002680-30</a>	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
298.	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: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2014-005386-67">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2014-005386-67</a>	A6 anderer Studientyp
299.	2016-001314-25	A phase II study of Pembrolizumab plus Carboplatin in BRCA-related metastatic breast cancer. EU-CTR. 2020. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2016-001314-25">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2016-001314-25</a>	A6 anderer Studientyp
300.	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: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2016-004372-22">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2016-004372-22</a>	A6 anderer Studientyp
301.	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: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-001111-36">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-001111-36</a>	A6 anderer Studientyp
302.	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: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-003343-37">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-003343-37</a>	A6 anderer Studientyp
303.	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: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-002080-25">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-002080-25</a>	A2 andere Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
304.	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: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-003352-20">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-003352-20</a>	A6 anderer Studientyp
305.	2018-003612-45	TREATMENT RESISTANCE FOLLOWING ANTI-CANCER THERAPIES (TRANSLATE). EU-CTR. 2019. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-003612-45">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-003612-45</a>	A6 anderer Studientyp
306.	2018-004715-41	A Multicenter, Phase 2 Study of Tese taxel plus Three Different PD-(L)1 Inhibitors in Patients with Triple-Negative, Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer and Tese taxel Monotherapy in Elderly Patients with HER2 Negative, Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer. EU-CTR. 2019. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-004715-41">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-004715-41</a>	A2 andere Intervention
307.	2019-004046-16	A Phase 1/2 First-in-Human Study of the Safety and Efficacy of IMC-F106C as a Single Agent and in Combination with Checkpoint Inhibitors in HLA-A*02:01-Positive Participants with Advanced PRAME-Positive Cancers. EU-CTR. 2020. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-004046-16">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-004046-16</a>	A6 anderer Studientyp
308.	2019-004706-10	A Phase I/II, First-In-Human, Multi-Part, Open-Label, Multiple-Ascending Dose Study to Investigate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, Biological, and Clinical Activity of DF1001 in Patients With Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors, and Expansion in Selected Indications. EU-CTR. 2020. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-004706-10">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-004706-10</a>	A6 anderer Studientyp
309.	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: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-000615-23">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-000615-23</a>	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
310.	2021-002326-24	A Phase 3, Multicenter, Open-Label, Randomized Study of Nemvaleukin Alfa in Combination With Pembrolizumab Versus Investigator's Choice Chemotherapy in Patients With Platinum-Resistant Epithelial Ovarian, Fallopian Tube, or Primary Peritoneal Cancer (ARTISTRY-7). EU-CTR. 2022. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-002326-24">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-002326-24</a>	A1 andere Population
311.	2022-001397-61	Multicenter, Open-label, Single arm, Phase II Clinical Trial to Improve Sacituzumab Govitecan Tolerance in Patients with Metastatic Triple-Negative Breast Cancer.–The PRIMED Study–. EU-CTR. 2022. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2022-001397-61">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2022-001397-61</a>	A1 andere Population
312.	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: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2022-003662-21">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2022-003662-21</a>	A1 andere Population
<b>WHO International Clinical Trial Registry Platform (ICTRP)</b>			
313.	NCT01042379	I-SPY Trial (Investigation of Serial Studies to Predict Your Therapeutic Response With Imaging And molecular Analysis 2). ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01042379">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01042379</a>	A2 andere Intervention
314.	NCT01174121	A Phase II Study Using Short-Term Cultured, Autologous Tumor-Infiltrating Lymphocytes Following a Lymphodepleting Regimen in Metastatic Cancers Plus the Administration of Pembrolizumab. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01174121">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01174121</a>	A6 anderer Studientyp
315.	NCT01676753	A Phase 1b Trial of the Cyclin-dependent Kinase Inhibitor Dinaciclib in Combination With Pembrolizumab in Patients With Advanced Breast Cancer and Assessment of MYC Oncogene Overexpression. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01676753">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01676753</a>	A6 anderer Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
316.	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. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01986426">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01986426</a>	A6 anderer Studientyp
317.	NCT02009449	A Phase 1, Open-Label Dose Escalation First-in-Human Study to Evaluate the Tolerability, Safety, Maximum Tolerated Dose, Preliminary Clinical Activity and Pharmacokinetics of AM0010 in Patients With Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02009449">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02009449</a>	A6 anderer Studientyp
318.	NCT02129556	A Phase Ib/II Trial Evaluating the Efficacy of MK-3475 and Trastuzumab in Patients With Trastuzumab-resistant, HER2-positive Metastatic Breast Cancers. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02129556">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02129556</a>	A6 anderer Studientyp
319.	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). ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02178722">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02178722</a>	A6 anderer Studientyp
320.	NCT02303366	A Pilot Study of Stereotactic Ablation for Oligometastatic Breast Neoplasia in Combination With the Anti-PD-1 Antibody MK-3475.. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02303366">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02303366</a>	A6 anderer Studientyp
321.	NCT02318901	A Phase Ib/II Study of Pembrolizumab and Monoclonal Antibody Therapy in Patients With Advanced Cancer (PembroMab. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02318901">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02318901</a>	A6 anderer Studientyp
322.	NCT02331251	A Phase Ib/II Study of Pembrolizumab Plus Chemotherapy in Patients With Advanced Cancer (PembroPlus). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02331251">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02331251</a>	A6 anderer Studientyp



Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
323.	NCT02393248	A Phase 1/2, Open-Label, Dose-Escalation, Safety and Tolerability Study of INCB054828 in Subjects With Advanced Malignancies (FIGHT-101). ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02393248">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02393248</a>	A6 anderer Studientyp
324.	NCT02395627	Reversing Therapy Resistance With Epigenetic-immune Modification: Phase II Trial of Vorinostat, Tamoxifen and Pembrolizumab in Hormone Receptor Expressing Advanced Breast Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02395627">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02395627</a>	A1 andere Population
325.	NCT02411656	A Phase II Study of Anti-PD-1 (MK-3475) Therapy in Patients With Metastatic Inflammatory Breast Cancer (IBC) or Non-IBC Triple Negative Breast Cancer (TNBC) Who Have Achieved Clinical Response or Stable Disease to Prior Chemotherapy. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02411656">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02411656</a>	A6 anderer Studientyp
326.	NCT02414269	A Phase I/II Clinical Trial of Malignant Pleural Disease Treated With Autologous T Cells Genetically Engineered to Target the Cancer-Cell Surface Antigen Mesothelin. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02414269">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02414269</a>	A6 anderer Studientyp
327.	NCT02419495	Phase IB Study to Evaluate the Safety of Selinexor (KPT-330) in Combination With Multiple Standard Chemotherapy or Immunotherapy Agents in Patients With Advanced Malignancies. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02419495">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02419495</a>	A6 anderer Studientyp
328.	NCT02432963	A Phase I Study of a p53MVA Vaccine in Combination With Pembrolizumab. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02432963">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02432963</a>	A6 anderer Studientyp
329.	NCT02447003	A Phase II Clinical Trial of Pembrolizumab (MK-3475) as Monotherapy for Metastatic Triple-Negative Breast Cancer (mTNBC) - (KEYNOTE-086). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02447003">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02447003</a>	A6 anderer Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
330.	EUCTR2015-000294-13-ES	A Phase II Clinical Trial of Pembrolizumab (MK-3475) as Monotherapy for Metastatic Triple-Negative Breast Cancer (mTNBC) - (KEYNOTE-086) - A Phase II Study of Pembrolizumab in Subjects with Triple-Negative Breast Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-000294-13-ES">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-000294-13-ES</a>	A6 anderer Studientyp
331.	NCT02513472	An Open-Label, Single-Arm Multicenter Phase 1b/2 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Eribulin Mesylate in Combination With Pembrolizumab in Subjects With Metastatic Triple-Negative Breast Cancer (mTNBC). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02513472">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02513472</a>	A6 anderer Studientyp
332.	EUCTR2015-001020-27-SE	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) - A Study of Single Agent Pembrolizumab vs Single Agent Chemotherapy for mTNBC. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-001020-27-SE">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-001020-27-SE</a>	A1 andere Population
333.	NCT02622074	A Phase 1b Study to Evaluate Safety and Clinical Activity of Pembrolizumab (MK-3475) in Combination With Chemotherapy as Neoadjuvant Treatment for Triple Negative Breast Cancer (TNBC) - (KEYNOTE 173). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02622074">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02622074</a>	A1 andere Population
334.	NCT02644369	Investigator-initiated Phase II Study of Pembrolizumab Immunological Response Evaluation. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02644369">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02644369</a>	A6 anderer Studientyp
335.	NCT02646748	A Platform Study Exploring the Safety, Tolerability, Effect on the Tumor Microenvironment, and Efficacy of Pembrolizumab + INCB Combinations in Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02646748">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02646748</a>	A6 anderer Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
336.	NCT02648477	MK-3475 (Pembrolizumab) in Combination With an Anthracycline or Anti-estrogen Therapy in Patients With Triple Negative and Hormone Receptor Positive (HR+ HER2-) Metastatic Breast Cancer. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02648477">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02648477</a>	A6 anderer Studientyp
337.	NCT02657889	Phase 1/2 Clinical Study of Niraparib in Combination With Pembrolizumab (MK-3475) in Patients With Advanced or Metastatic Triple-Negative Breast Cancer and in Patients With Recurrent Ovarian Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02657889">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02657889</a>	A6 anderer Studientyp
338.	NCT02661100	A Phase I/II Trial of CDX-1401 (a Vaccine Consisting of a Human Monoclonal Antibody Specific for DEC-205, Fused to Full-length Tumor Antigen NY-ESO-1) in Combination With Poly-ICLC and Pembrolizumab, in Previously Treated Advanced Solid Tumor Patients. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02661100">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02661100</a>	A6 anderer Studientyp
339.	NCT02730130	A Multicenter Single Arm Phase II Study to Assess the Efficacy of Pembrolizumab Plus Radiotherapy in Metastatic Triple Negative Breast Cancer Patients. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02730130">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02730130</a>	A6 anderer Studientyp
340.	NCT02734290	A Pilot and Phase II Study to Assess the Safety, Tolerability and Efficacy of Pembrolizumab Plus Chemotherapy in Metastatic Triple Negative Breast Cancer Patients. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02734290">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02734290</a>	A6 anderer Studientyp
341.	NCT02752685	Phase II Study of Pembrolizumab and Nab-paclitaxel in HER-2 Negative Metastatic Breast Cancer. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02752685">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02752685</a>	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
342.	NCT02755272	A Randomized Phase II Clinical Trial Assessing the Efficacy and Safety of MK-3475 (Pembrolizumab) in Combination With Carboplatin and Gemcitabine in Patients With Metastatic Triple Negative Breast Cancer. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02755272">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02755272</a>	A1 andere Population
343.	NCT02768701	Phase II Study Of Single-dose Cyclophosphamide +Pembrolizumab In Patients With Metastatic Triple Negative Breast Cancer. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02768701">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02768701</a>	A6 anderer Studientyp
344.	NCT02778685	Phase II Study of the Combination of Pembrolizumab, Letrozole, and Palbociclib in Postmenopausal Patients With Newly Diagnosed Metastatic Estrogen Receptor Positive Breast Cancer. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02778685">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02778685</a>	A6 anderer Studientyp
345.	NCT02779751	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. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02779751">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02779751</a>	A6 anderer Studientyp
346.	EUCTR2015-005156-94-BE	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. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-005156-94-BE">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-005156-94-BE</a>	A6 anderer Studientyp
347.	NCT02819518	A Randomized, Double-Blind, Phase III Study of Pembrolizumab (MK-3475) Plus Chemotherapy vs Placebo Plus Chemotherapy for Previously Untreated Locally Recurrent Inoperable or Metastatic Triple Negative Breast Cancer - (KEYNOTE-355). ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02819518">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02819518</a>	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
348.	EUCTR2016-001432-35-DE	A Randomized, Double-Blind, Phase III Study of Pembrolizumab (MK-3475) plus Chemotherapy vs Placebo plus Chemotherapy for Previously Untreated Locally Recurrent Inoperable or Metastatic Triple Negative Breast Cancer – (KEYNOTE-355) - A Phase III Study of Chemotherapy ± Pembrolizumab in 1L Triple Negative Breast Cancer. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-001432-35-DE">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-001432-35-DE</a>	A1 andere Population
349.	EUCTR2016-001432-35-DK	A Randomized, Double-Blind, Phase III Study of Pembrolizumab (MK-3475) plus Chemotherapy vs Placebo plus Chemotherapy for Previously Untreated Locally Recurrent Inoperable or Metastatic Triple Negative Breast Cancer – (KEYNOTE-355) - A Phase III Study of Chemotherapy ± Pembrolizumab in 1L Triple Negative Breast Cancer. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-001432-35-DK">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-001432-35-DK</a>	A1 andere Population
350.	EUCTR2016-001432-35-HU	A Randomized, Double-Blind, Phase III Study of Pembrolizumab (MK-3475) plus Chemotherapy vs Placebo plus Chemotherapy for Previously Untreated Locally Recurrent Inoperable or Metastatic Triple Negative Breast Cancer – (KEYNOTE-355) - A Phase III Study of Chemotherapy ± Pembrolizumab in 1L Triple Negative Breast Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-001432-35-HU">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-001432-35-HU</a>	A1 andere Population
351.	EUCTR2016-001432-35-IE	A Randomized, Double-Blind, Phase III Study of Pembrolizumab (MK-3475) plus Chemotherapy vs Placebo plus Chemotherapy for Previously Untreated Locally Recurrent Inoperable or Metastatic Triple Negative Breast Cancer – (KEYNOTE-355) - A Phase III Study of Pembrolizumab + Chemotherapy in 1L Triple Negative Breast Cancer. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-001432-35-IE">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-001432-35-IE</a>	A1 andere Population
352.	NCT02909452	A Phase 1, Randomized, Open-Label, Continuation Study of Entinostat in Combination With Pembrolizumab in Patients With Advanced Solid Tumors (SNDX-275-0141, MK3475-460/KEYNOTE-460). ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02909452">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02909452</a>	A2 andere Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
353.	NCT02952989	A Phase 1, Multicenter, Open-label, Dose-escalation Study of SGN-2FF in Patients With Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02952989">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02952989</a>	A6 anderer Studientyp
354.	NCT02954874	A Randomized, Phase III Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of Pembrolizumab (MK-3475) as Adjuvant Therapy for Triple Receptor-Negative Breast Cancer With >= 1 CM Residual Invasive Cancer or Positive Lymph Nodes (ypN1mi, ypN1-3) After Neoadjuvant Chemotherapy. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02954874">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02954874</a>	A1 andere Population
355.	NCT02957968	T-Cell Immune Checkpoint Inhibition Plus Hypomethylation for Locally Advanced HER2-Negative Breast Cancer - A Phase 2 Neoadjuvant Window Trial of Pembrolizumab and Decitabine Followed by Standard Neoadjuvant Chemotherapy. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02957968">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02957968</a>	A6 anderer Studientyp
356.	NCT02971748	A Phase II Study of Anti-PD-1 (Pembrolizumab) in Combination With Hormonal Therapy During or After Radiation in Patients With Hormone Receptor (HR)-Positive Localized Inflammatory Breast Cancer (IBC) Who Did Not Achieve a Pathological Complete Response (pCR) to Neoadjuvant Chemotherapy. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02971748">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02971748</a>	A6 anderer Studientyp
357.	NCT02971761	A Phase 2 Clinical Trial of the Combination of Pembrolizumab and Selective Androgen Receptor Modulator (SARM) GTX-024 in Patients With Metastatic Androgen Receptor (AR) Positive Triple Negative Breast Cancer (TNBC). ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02971761">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02971761</a>	A6 anderer Studientyp
358.	NCT02977468	Effects of MK-3475 (Pembrolizumab) on the Breast Tumor Microenvironment in Triple Negative Breast Cancer With and Without Intra-operative RT: a Window of Opportunity Study. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02977468">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02977468</a>	A6 anderer Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
359.	NCT02981303	A Multicenter, Open-label, Phase 2 Study of Imprime PGG and Pembrolizumab in Subjects With Advanced Melanoma Failing Front-line Treatment With Checkpoint Inhibitors (CPI) or TNBC Failing Front-line Chemotherapy for Metastatic Disease. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02981303">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02981303</a>	A6 anderer Studientyp
360.	NCT02990845	A Pilot Study of Pembrolizumab and Exemestane/Leuprolide in Premenopausal Hormone Receptor Positive/HER2 Negative Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02990845">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02990845</a>	A6 anderer Studientyp
361.	NCT02999477	A Pilot Study Of Changes In PD-L1 Expression During Preoperative Treatment With Nab-Paclitaxel And Pembrolizumab In Hormone Receptor-Positive Breast Cancer. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02999477">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02999477</a>	A1 andere Population
362.	NCT03004183	Phase II Window of Opportunity Trial of Stereotactic Body Radiation Therapy and In Situ Oncolytic Virus Therapy in Metastatic Triple Negative Breast Cancer and Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer Followed by Pembrolizumab. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03004183">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03004183</a>	A6 anderer Studientyp
363.	NCT03012230	A Phase 1 Study of PD-1 Inhibition With Pembrolizumab Combined With JAK2 Inhibition in Triple Negative Breast Cancer. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03012230">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03012230</a>	A6 anderer Studientyp
364.	NCT03018080	LCI-BRE-H2N-PEPP-001: A Pilot Study of Paclitaxel Plus Pembrolizumab in Patients With Metastatic HER2-Negative Breast Cancer (The PePPy Trial). ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03018080">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03018080</a>	A6 anderer Studientyp
365.	NCT03025035	Open Label, Phase II Pilot Study of Immune Checkpoint Inhibition With Pembrolizumab in Combination With PARP Inhibition With Olaparib in Advanced BRCA-mutated or HDR-defect Breast Cancers. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03025035">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03025035</a>	A6 anderer Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
366.	EUCTR2016-001779-54-ES	A multicenter phase II trial to evaluate the efficacy and safety of pembrolizumab and gemcitabine in patients with HER2-negative Advanced Breast Cancer (ABC). "PANGEA-Breast" - PANGEA-Breast. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-001779-54-ES">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-001779-54-ES</a>	A6 anderer Studientyp
367.	NCT03032107	A Phase 1b Study Of Pembrolizumab In Combination With Trastuzumab-DM1 In Metastatic HER2-Positive Breast Cancer. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03032107">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03032107</a>	A6 anderer Studientyp
368.	NCT03044730	Phase II Study of Pembrolizumab and Capecitabine for Advanced Triple Negative and Hormone-Refractory Breast Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03044730">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03044730</a>	A6 anderer Studientyp
369.	NCT03051659	A Randomized Phase II Study Of Eribulin Mesylate With Or Without Pembrolizumab For Metastatic Hormone Receptor Positive Breast Cancer. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03051659">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03051659</a>	A1 andere Population
370.	NCT03051672	A Phase II Study Of Pembrolizumab In Combination With Palliative Radiotherapy For Metastatic Hormone Receptor Positive Breast Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03051672">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03051672</a>	A6 anderer Studientyp
371.	NCT03095352	A Randomized Phase II Study of Pembrolizumab, an Anti-Programmed Cell Death (PD)-1 Antibody, in Combination With Carboplatin Compared to Carboplatin Alone in Breast Cancer Patients With Chest Wall Disease. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03095352">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03095352</a>	A2 andere Intervention
372.	NCT03106415	Phase I/II Trial of Pembrolizumab in Combination With Binimetinib in Unresectable Locally Advanced or Metastatic Triple Negative Breast Cancer. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03106415">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03106415</a>	A6 anderer Studientyp



Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
373.	NCT03121352	Pilot Study of Carboplatin, Nab-Paclitaxel and Pembrolizumab for Metastatic Triple-Negative Breast Cancer. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03121352">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03121352</a>	A6 anderer Studientyp
374.	NCT03139851	CHEMOIMMUNE - A Phase II Study Evaluating an Anti-PD1 Monoclonal Antibody (Pembrolizumab) in Lymphopenic Metastatic Breast Cancer Patients Treated With Metronomic Cyclophosphamide. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03139851">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03139851</a>	A6 anderer Studientyp
375.	NCT03145961	c-TRAK TN: A Randomised Trial Utilising ctDNA Mutation Tracking to Detect Minimal Residual Disease and Trigger Intervention in Patients With Moderate and High Risk Early Stage Triple Negative Breast Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03145961">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03145961</a>	A2 andere Intervention
376.	EUCTR2016-003608-30-GB	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). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-003608-30-GB">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-003608-30-GB</a>	A6 anderer Studientyp
377.	EUCTR2016-003608-30-NO	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). ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-003608-30-NO">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-003608-30-NO</a>	A6 anderer Studientyp
378.	NCT03197389	Effect of Pembrolizumab (Keytruda®) on Biomarkers Related to Intratumoral Immunity, Proliferation and Apoptosis in Early Breast Cancer.. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03197389">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03197389</a>	A6 anderer Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
379.	NCT03213041	I-CURE-1: A Phase II, Single Arm Study of Pembrolizumab Combined With Carboplatin in Patients With Circulating Tumor Cells (CTCs) Positive Her-2 Negative Metastatic Breast Cancer (MBC). ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03213041">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03213041</a>	A6 anderer Studientyp
380.	NCT03222856	A Phase II Study of Pembrolizumab and Eribulin in Patients With HR-positive/HER2-negative Metastatic Breast Cancer Previously Treated With Anthracyclines and Taxanes. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03222856">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03222856</a>	A6 anderer Studientyp
381.	EUCTR2016-004513-27-ES	A phase II study of pembrolizumab and eribulin in patients with HR-positive/HER2-negative metastatic breast cancer previously treated with anthracyclines and taxanes - KELLY study (KEytruda and EribuLin in Luminal breast cancer). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-004513-27-ES">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-004513-27-ES</a>	A6 anderer Studientyp
382.	NCT03225547	Phase II Study of Pembrolizumab and Mifepristone in Patients With Advanced HER2-negative Breast Cancer. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03225547">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03225547</a>	A6 anderer Studientyp
383.	NCT03237572	Focused Ultrasound Therapy to Augment Antigen Presentation and Immune-Specificity of Checkpoint Inhibitor Therapy With Pembrolizumab in Metastatic Breast Cancer. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03237572">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03237572</a>	A1 andere Population
384.	NCT03272334	A Phase I/II Study of Anti-CD3 x Anti-HER2/Neu (Her2Bi) Armed Activated T Cells (ATC) and Pembrolizumab Combination Therapy in Women With Metastatic Breast Cancer. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03272334">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03272334</a>	A6 anderer Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
385.	NCT03289819	A Phase II One-arm Open-label Neoadjuvant Study of Pembrolizumab in Combination With Nab-paclitaxel Followed by Pembrolizumab in Combination With Epirubicin and Cyclophosphamide in Patients With Triple Negative Breast Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03289819">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03289819</a>	A6 anderer Studientyp
386.	NCT03310957	Single Arm, Open Label Phase 1b/2 Study of SGN-LIV1A in Combination With Pembrolizumab for First-Line Treatment of Patients With Unresectable Locally-Advanced or Metastatic Triple-Negative Breast Cancer. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03310957">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03310957</a>	A6 anderer Studientyp
387.	EUCTR2017-002289-35-ES	Single Arm, Open Label Phase 1b/2 Study of SGN-LIV1A in Combination with Pembrolizumab for First-Line Treatment of Patients with Unresectable Locally-Advanced or Metastatic Triple-Negative Breast Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-002289-35-ES">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-002289-35-ES</a>	A6 anderer Studientyp
388.	NCT03329950	A Phase 1 Study of CDX-1140 as Monotherapy or in Combination in Patients With Advanced Malignancies. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03329950">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03329950</a>	A6 anderer Studientyp
389.	NCT03362060	A Phase 1b Study of Safety and Immune Response to PVX-410 Vaccine Alone and in Combination With Pembrolizumab in HLA-A2+ Patients With Metastatic Triple Negative Breast Cancer (TNBC). ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03362060">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03362060</a>	A6 anderer Studientyp
390.	NCT03366844	Preoperative Combination of Pembrolizumab and Radiation Therapy in Patients With Operable Breast Cancer. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03366844">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03366844</a>	A6 anderer Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
391.	NCT03393845	A Phase II Study of Pembrolizumab Plus Fulvestrant in Hormone Receptor Positive, HER-2 Negative Advanced/Metastatic Breast Cancer Patients: Big Ten Cancer Research Consortium BTCRC-BRE16-042. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03393845">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03393845</a>	A6 anderer Studientyp
392.	NCT03396445	A Phase 1 Study of MK-5890 as Monotherapy and in Combination With Pembrolizumab in Participants With Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03396445">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03396445</a>	A2 andere Intervention
393.	NCT03412877	A Phase II Study Using the Administration of Autologous T-Cells Genetically Engineered to Express T-Cell Receptors Reactive Against Neoantigens in Patients With Metastatic Cancer. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03412877">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03412877</a>	A6 anderer Studientyp
394.	NCT03428802	A Basket Trial of Pembrolizumab in Patients With Advanced Solid Tumors and Genomic Instability. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03428802">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03428802</a>	A6 anderer Studientyp
395.	NCT03432741	Pilot Safety and Feasibility Study of an In Vivo Sensitivity Screen Using a Direct Tumor Microinjection Technique and FDG-PET. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03432741">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03432741</a>	A6 anderer Studientyp
396.	NCT03435952	A Phase Ib Investigation of Pembrolizumab in Combination With Intratumoral Injection of Clostridium Novyi-NT in Patients With Treatment-Refractory Solid Tumors. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03435952">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03435952</a>	A6 anderer Studientyp
397.	NCT03449238	Pembrolizumab And Stereotactic Radiosurgery (Srs) Of Selected Brain Metastases In Breast Cancer Patients. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03449238">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03449238</a>	A6 anderer Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
398.	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. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03454451">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03454451</a>	A2 andere Intervention
399.	NCT03492918	Phase II Trial of Pembrolizumab in Combination With Paclitaxel in the Hormone Receptor-positive Metastatic Breast Cancer With High Tumor Mutational Burden Selected by Whole Exome Sequencing: Korean Cancer Study Group Trial (KCSG BR20-16). ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03492918">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03492918</a>	A6 anderer Studientyp
400.	NCT03514121	A Phase 1a/1b Study of FPA150, an Anti-B7-H4 Antibody, in Patients With Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03514121">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03514121</a>	A6 anderer Studientyp
401.	NCT03515798	A Prospective Multicenter Open-label, Randomized Phase II Study of Pembrolizumab in Combination With Neoadjuvant EC-Paclitaxel Regimen in HER2-negative Inflammatory Breast Cancer.. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03515798">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03515798</a>	A2 andere Intervention
402.	EUCTR2016-001868-11-FR	A prospective, multicentre, open-label, randomized, phase II study of Pembrolizumab in combination with neoadjuvante (F)EC-Paclitaxel regimen in HER2-negative inflammatory breast cancer. - PELICAN-IPC2015-016. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-001868-11-FR">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-001868-11-FR</a>	A2 andere Intervention
403.	NCT03546686	A Single Arm Phase 2 Study of Peri-Operative Immune Checkpoint Inhibition and Cryoablation in Women With Hormone Receptor-Negative, HER2-Negative Early Stage/Resectable Breast Cancer.. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03546686">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03546686</a>	A6 anderer Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
404.	NCT03567720	A Phase 2 Multi-Cohort, Open-Label Study of Intratumoral Tavokinogene Telseplasmid Plus Electroporation in Combination With Pembrolizumab +/- Chemotherapy in Patients With Inoperable Locally Advanced/Metastatic Triple-Negative Breast Cancer. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03567720">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03567720</a>	A6 anderer Studientyp
405.	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. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03589339">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03589339</a>	A1 andere Population
406.	NCT03591276	A Phase 1b Study of Combination Chemo-immunotherapy With Pegylated Liposomal Doxorubicin (Doxil/Caelyx) and Pembrolizumab (Keytruda) in Metastatic Endocrine-resistant Breast Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03591276">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03591276</a>	A6 anderer Studientyp
407.	NCT03599453	Pilot Open Label Clinical Trial Evaluating the Safety and Efficacy of Chemokine Modulation to Enhance the Effectiveness of Pembrolizumab in Patients With Metastatic Triple Negative Breast Cancer. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03599453">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03599453</a>	A6 anderer Studientyp
408.	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. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03621982">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03621982</a>	A6 anderer Studientyp
409.	NCT03632941	A Phase II Randomized Study to Evaluate the Immunologic and Antitumor Activity of Concurrent VRP-HER2 Vaccination and Pembrolizumab for Patients With Advanced HER2-overexpressing Breast Cancer. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03632941">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03632941</a>	A2 andere Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
410.	NCT03639948	Neoadjuvant Phase II Study of Pembrolizumab And Carboplatin Plus Docetaxel in Triple Negative Breast Cancer. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03639948">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03639948</a>	A6 anderer Studientyp
411.	NCT03644589	A Phase II Trial Evaluating Safety and Efficacy of Pembrolizumab and Cisplatin in Patients With Advanced Triple Negative Breast Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03644589">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03644589</a>	A6 anderer Studientyp
412.	NCT03720431	A Phase 1b, Open-Label, Safety and Tolerability Study of TTAC-0001 in Combination With Pembrolizumab in Patients With Metastatic Triple-Negative Breast Cancer. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03720431">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03720431</a>	A1 andere Population
413.	EUCTR2017-004869-27-DE	A Randomized, Double-Blind, Phase III Study of Pembrolizumab versus Placebo in Combination with Neoadjuvant Chemotherapy and Adjuvant Endocrine Therapy for the Treatment of High-Risk Early-Stage Estrogen Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative (ER+/HER2-) Breast Cancer (KEYNOTE-756) - Phase III study of pembrolizumab for high-risk early-stage ER+/HER2- breast cancer. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-004869-27-DE">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-004869-27-DE</a>	A1 andere Population
414.	EUCTR2017-004869-27-ES	A Randomized, Double-Blind, Phase III Study of Pembrolizumab versus Placebo in Combination with Neoadjuvant Chemotherapy and Adjuvant Endocrine Therapy for the Treatment of High-Risk Early-Stage Estrogen Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative (ER+/HER2-) Breast Cancer (KEYNOTE-756) - Phase III study of pembrolizumab for high-risk early-stage ER+/HER2- breast cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-004869-27-ES">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-004869-27-ES</a>	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
415.	EUCTR2017-004869-27-FR	A Randomized, Double-Blind, Phase III Study of Pembrolizumab versus Placebo in Combination with Neoadjuvant Chemotherapy and Adjuvant Endocrine Therapy for the Treatment of High-Risk Early-Stage Estrogen Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative (ER+/HER2-) Breast Cancer (KEYNOTE-756) - Phase III study of pembrolizumab for high-risk early-stage ER+/HER2- breast cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-004869-27-FR">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-004869-27-FR</a>	A1 andere Population
416.	EUCTR2017-004869-27-PT	A Randomized, Double-Blind, Phase III Study of Pembrolizumab versus Placebo in Combination with Neoadjuvant Chemotherapy and Adjuvant Endocrine Therapy for the Treatment of High-Risk Early-Stage Estrogen Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative (ER+/HER2-) Breast Cancer (KEYNOTE-756) - Phase III study of pembrolizumab for high-risk early-stage ER+/HER2- breast cancer. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-004869-27-PT">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-004869-27-PT</a>	A1 andere Population
417.	NCT03732391	A Phase II Study of Pembrolizumab Plus Carboplatin in BRCA-related Metastatic Breast Cancer. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03732391">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03732391</a>	A6 anderer Studientyp
418.	NCT03747120	Neoadjuvant Her2-targeted Therapy and Immunotherapy With Pembrolizumab (neoHIP). ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03747120">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03747120</a>	A1 andere Population
419.	NCT03752723	A Phase 1b/2, Open Label, Dose Escalation Study to Evaluate Safety, Tolerability, Pharmacodynamics and Antitumor Activity of GX-I7 in Combination With Pembrolizumab in Subjects With Refractory or Relapsed (R/R) TNBC. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03752723">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03752723</a>	A6 anderer Studientyp
420.	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. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03755739">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03755739</a>	A6 anderer Studientyp



Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
421.	NCT03761914	A Phase 1/2 Study of Galinpepimut-S in Combination With Pembrolizumab (MK 3475) in Patients With Selected Advanced Cancers. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03761914">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03761914</a>	A6 anderer Studientyp
422.	NCT03775850	A Phase I Open-label Study of EDP1503 Alone and in Combination With Pembrolizumab in Patients With Advanced Metastatic Colorectal Carcinoma, Triple-negative Breast Cancer, and Checkpoint Inhibitor Relapsed Tumors. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03775850">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03775850</a>	A6 anderer Studientyp
423.	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. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03789097">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03789097</a>	A6 anderer Studientyp
424.	EUCTR2018-003747-37-DE	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) - Pembrolizumab plus lenvatinib as second-line plus intervention for select solid tumors. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-003747-37-DE">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-003747-37-DE</a>	A1 andere Population
425.	EUCTR2018-003747-37-FR	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) - Pembrolizumab plus lenvatinib as second-line plus intervention for select solid tumors. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-003747-37-FR">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-003747-37-FR</a>	A1 andere Population
426.	NCT03804944	Converting HR+ Breast Cancer Into an Individualized Vaccine. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03804944">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03804944</a>	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
427.	NCT03841110	FT500 as Monotherapy and in Combination With Immune Checkpoint Inhibitors in Subjects With Advanced Solid Tumors (Phase 1). ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03841110">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03841110</a>	A6 anderer Studientyp
428.	NCT03841747	A Phase II, Randomized Study of Paclitaxel Weekly Plus Pembrolizumab Versus Paclitaxel Weekly in ER-positive, Luminal B Metastatic Breast Cancer. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03841747">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03841747</a>	A1 andere Population
429.	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). ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03849469">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03849469</a>	A6 anderer Studientyp
430.	NCT03878524	Serial Measurements of Molecular and Architectural Responses to Therapy (SMMART) Trial: PRIME. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03878524">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03878524</a>	A6 anderer Studientyp
431.	NCT03879174	A Phase II Study of Pembrolizumab And Tamoxifen Among Women With Advanced Hormone Receptor Positive Breast Cancer And Esr1 Mutation. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03879174">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03879174</a>	A6 anderer Studientyp
432.	NCT03917381	First-in-human, Open-label, Dose-escalation Trial With Expansion Cohorts to Evaluate Safety of GEN1046 in Subjects With Malignant Solid Tumors. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03917381">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03917381</a>	A6 anderer Studientyp
433.	EUCTR2018-003402-63-CZ	First-in-human, open-label, dose-escalation trial with expansion cohorts to evaluate safety of GEN1046 in subjects with malignant solid tumors. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-003402-63-CZ">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-003402-63-CZ</a>	A6 anderer Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
434.	NCT03952325	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 and Non-Elderly Adult Patients With HER2-Negative, Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03952325">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03952325</a>	A1 andere Population
435.	NCT03971045	Combination of Pembrolizumab With Oral Metronomic Cyclophosphamide in Patients With Chest Wall Breast Cancer (PERICLES): A Phase II Study. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03971045">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03971045</a>	A6 anderer Studientyp
436.	NCT03982004	Phase IB Pilot Study of Epicutaneous Cryoimmunotherapy Combined With Pembrolizumab for Cutaneous Metastatic Breast Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03982004">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03982004</a>	A6 anderer Studientyp
437.	NCT03988036	A Prospective, Multicenter, Open Label, Neoadjuvant Phase II Single Arm Study With Pembrolizumab in Combination With Dual Anti-HER2 Blockade With Trastuzumab and Pertuzumab in Early Breast Cancer Patients With Molecular HER2-enriched Intrinsic Subtype. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03988036">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03988036</a>	A6 anderer Studientyp
438.	NCT03989089	Phase II, Single Arm, Open Label, Simon Two-Stage Study of Pembrolizumab in Metastatic HER2-negative Breast Cancer Patients: Evaluation of Impact of Germline Variants in APOBEC3B. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03989089">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03989089</a>	A6 anderer Studientyp
439.	NCT04024800	A Phase II Clinical Trial of Pembrolizumab in Combination With the AE37 Peptide Vaccine in Patients With Metastatic Triple-Negative Breast Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04024800">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04024800</a>	A6 anderer Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
440.	NCT04042701	A Phase 1b, Multicenter, Two-Part, Open-Label Study of Trastuzumab Deruxtecan (DS-8201a), An Anti-Human Epidermal Growth Factor Receptor-2 (HER2)-Antibody Drug Conjugate (ADC), In Combination With Pembrolizumab, An Anti-PD-1 Antibody, For Subjects With Locally Advanced/Metastatic Breast Or Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04042701">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04042701</a>	A6 anderer Studientyp
441.	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. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04060342">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04060342</a>	A6 anderer Studientyp
442.	NCT04095689	Phase II Study of Docetaxel Chemotherapy With Pembrolizumab and Interleukin-12 Gene Therapy in Patients With Anthracycline- Refractory Triple Negative Breast Cancer (INTEGRAL). ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04095689">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04095689</a>	A6 anderer Studientyp
443.	NCT04099277	A Phase 1a/1b Study of LY3435151 Administered to Patients With Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04099277">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04099277</a>	A6 anderer Studientyp
444.	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). ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04140526">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04140526</a>	A6 anderer Studientyp
445.	NCT04190056	Epigenetic Priming for Immune Therapy in ER-Positive Breast Cancer in Biomarker Select Population. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04190056">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04190056</a>	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
446.	NCT04191135	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). ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04191135">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04191135</a>	A1 andere Population
447.	EUCTR2019-001892-35-ES	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). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-001892-35-ES">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-001892-35-ES</a>	A1 andere Population
448.	NCT04230109	A Phase 2 Study of Response-guided Neoadjuvant Sacituzumab Govitecan (IMMU-132) in Patients With Localized Triple-Negative Breast Cancer (NeoSTAR). ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04230109">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04230109</a>	A6 anderer Studientyp
449.	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. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04234113">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04234113</a>	A6 anderer Studientyp
450.	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. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04244552">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04244552</a>	A6 anderer Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
451.	EUCTR2018-003367-58-ES	Targeting non-Luminal disease by PAM50 with pembrolizumab + paclitaxel in Hormone Receptor-positive/HER2-negative advanced/metastatic breast cancer, who have progressed on or after CDK 4/6 inhibitor treatment (TATEN trial) - TATEN. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-003367-58-ES">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-003367-58-ES</a>	A6 anderer Studientyp
452.	NCT04265872	Pilot Clinical Trial of Treatment With Bortezomib to Inhibit Homologous Recombination (HR) Followed by Pembrolizumab and Cisplatin in Patients With Chemotherapy-Pretreated Metastatic Triple Negative Breast Cancer. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04265872">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04265872</a>	A6 anderer Studientyp
453.	NCT04282044	A Phase 1 Study of the Safety and Efficacy of CRX100 as Monotherapy and in Combination With Pembrolizumab in Advanced Solid Malignancies. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04282044">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04282044</a>	A1 andere Population
454.	NCT04332653	An Open-label Phase 1b/2a Study of NT-17 (Efineptakin Alfa) in Combination With Pembrolizumab in Subjects With Relapsed/Refractory Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04332653">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04332653</a>	A6 anderer Studientyp
455.	NCT04335669	A Translational Randomized Phase III Study Exploring the Effect of the Addition of Capecitabine to Carboplatine Based Chemotherapy in Early "Triple Negative" Breast Cancer. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04335669">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04335669</a>	A1 andere Population
456.	NCT04348747	A Phase IIa Study of Dendritic Cell Vaccines Against Her2/Her3 and Pembrolizumab in Patients With Asymptomatic Brain Metastasis From Triple Negative Breast Cancer (TNBC) or HER2+ Breast Cancer (HER2+BC). ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04348747">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04348747</a>	A6 anderer Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
457.	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. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04348916">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04348916</a>	A6 anderer Studientyp
458.	NCT04373031	Induction Immunotherapy to Promote Immunologic Priming and Enhanced Response to Neoadjuvant Pembrolizumab + Chemotherapy in Triple Negative Breast Cancer (TNBC). ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04373031">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04373031</a>	A3 andere Vergleichstherapie
459.	NCT04389632	A Phase 1 Study of SGN-B6A in Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04389632">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04389632</a>	A1 andere Population
460.	NCT04418219	A Phase I/II Study of the SV-BR-1-GM Regimen in HLA Matched Metastatic Breast Cancer Patients in Combination With Pembrolizumab. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04418219">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04418219</a>	A6 anderer Studientyp
461.	NCT04427293	BRE-03: Window of Opportunity Trial of Preoperative Lenvatinib Plus Pembrolizumab in Early-Stage Triple-Negative Breast Cancer (TNBC). ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04427293">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04427293</a>	A6 anderer Studientyp
462.	NCT04432857	An Open-Label Multicenter Phase Ib Study of AN0025 in Combination With Pembrolizumab in Patients With Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04432857">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04432857</a>	A6 anderer Studientyp
463.	NCT04443348	P-RAD: A Randomized Study of Preoperative Chemotherapy, Pembrolizumab and No, Low or High Dose RADIation in Node-Positive, HER2-Negative Breast Cancer. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04443348">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04443348</a>	A3 andere Vergleichstherapie

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
464.	NCT04448886	Saci-IO HR+: Randomized Phase II Study of Sacituzumab Govitecan With or Without Pembrolizumab in Hormone Receptor-positive (HR+) / HER2- Metastatic Breast Cancer (MBC). ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04448886">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04448886</a>	A1 andere Population
465.	NCT04454528	Preoperative Use of Radiation Boost to Enhance Effectiveness of Immune Checkpoint Blockade Therapy in Operable Breast Cancer. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04454528">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04454528</a>	A1 andere Population
466.	NCT04468061	Saci-IO TNBC: Randomized Phase II Study of Sacituzumab Govitecan With or Without Pembrolizumab in PD-L1-negative Metastatic Triple Negative Breast Cancer (TNBC). ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04468061">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04468061</a>	A1 andere Population
467.	NCT04512261	TOPAZ: Single Arm, Open Label Phase 1b/2 Study of Tucatinib in COmbination With Pembrolizumab And Trastuzumab in Patients With HER2-Positive Breast Cancer Brain Metastases. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04512261">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04512261</a>	A6 anderer Studientyp
468.	NCT04561362	Phase I/II Study of the Safety, Pharmacokinetics, and Preliminary Clinical Activity of BT8009 in Patients With Nectin-4 Expressing Advanced Malignancies. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04561362">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04561362</a>	A2 andere Intervention
469.	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 (PYNNAACLE). ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04585750">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04585750</a>	A1 andere Population



Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
470.	NCT04634747	A Single-Arm, Open-Label, Multi-Center Phase II Study to Evaluate the Combination of PVX-410 + Pembrolizumab + Chemotherapy for Frontline Therapy of Metastatic, PD-L1+ Triple-Negative Breast Cancer (TNBC) in HLA-A2-Positive Patients. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04634747">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04634747</a>	A6 anderer Studientyp
471.	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. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04660929">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04660929</a>	A1 andere Population
472.	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. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04682431">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04682431</a>	A1 andere Population
473.	NCT04683679	Phase II Study of Pembrolizumab and Ablative Radiotherapy With or Without Olaparib in Metastatic Triple-Negative or Hormone-Receptor Positive/Her2 Negative Breast Cancers : Initial Test Cohorts of a Platform Trial to Sequentially Investigate Immunotherapy Combinations for the Augmentation of Immune Responses. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04683679">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04683679</a>	A2 andere Intervention
474.	NCT04691375	A Phase 1a/1b Open-Label Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of PY314 as a Single Agent and In Combination With Pembrolizumab in Subjects With Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04691375">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04691375</a>	A6 anderer Studientyp
475.	EUCTR2020-000505-80-BE	A phase I/IIa study of intra-tumoral BT-001 (TG6030) administered alone and in combination with pembrolizumab in patients with cutaneous or, subcutaneous lesions or easily injectable lymph nodes of metastatic/advanced solid tumors.. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-000505-80-BE">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-000505-80-BE</a>	A6 anderer Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
476.	EUCTR2020-000505-80-FR	A phase I/IIa study of intra-tumoral BT-001 (TG6030) administered alone and in combination with pembrolizumab in patients with cutaneous or, subcutaneous lesions or easily injectable lymph nodes of metastatic/advanced solid tumors.. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-000505-80-FR">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-000505-80-FR</a>	A6 anderer Studientyp
477.	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. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04787042">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04787042</a>	A1 andere Population
478.	NCT04789096	A Phase II, Two-arm, Non-comparative, Multicentre Study of Tucatinib (ONT-380), Pembrolizumab and Trastuzumab in Patients With Pre-treated Advanced HER2-positive Breast Cancer. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04789096">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04789096</a>	A6 anderer Studientyp
479.	NCT04849364	A Phase II Circulating Tumor DNA Enriched, Genomically Directed Post-neoadjuvant Trial for Patients With Residual Triple Negative Breast Cancer (PERSEVERE). ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04849364">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04849364</a>	A1 andere Population
480.	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. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04879849">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04879849</a>	A2 andere Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
481.	NCT04895358	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). ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04895358">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04895358</a>	A1 andere Population
482.	EUCTR2020-005407-38-SE	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) - MK-3475-Pembrolizumab Plus Chemotherapy in HR+/HER2-Metastatic Breast Cancer. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-005407-38-SE">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-005407-38-SE</a>	A1 andere Population
483.	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. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04913337">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04913337</a>	A6 anderer Studientyp
484.	NCT04946227	Phase II Trial of Pembrolizumab and Paclitaxel in Hormone Receptor-positive, hyperMUTATted Metastatic Breast Cancer Identified by Whole exOme sequenCing ('MUTATION2'). ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04946227">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04946227</a>	A6 anderer Studientyp
485.	NCT04986852	A Phase II, Open-Label, Multicenter Study of Olinvacimab in Combination With Pembrolizumab in Patients With Metastatic Triple-Negative Breast Cancer. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04986852">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04986852</a>	A6 anderer Studientyp
486.	NCT04990921	A Phase 2 Study of Palliative Radiation in Combination With Pembrolizumab in Subjects With Unresectable Metastatic Stage IV Breast Cancer: Twisted Pink. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04990921">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04990921</a>	A6 anderer Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
487.	NCT05020860	A Phase II Trial to Correlate Early Clinical Response to Pathologic Outcome With Neoadjuvant Systemic Therapy in Patients With Early Stage Breast Cancer. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05020860">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05020860</a>	A1 andere Population
488.	NCT05033756	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. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05033756">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05033756</a>	A6 anderer Studientyp
489.	EUCTR2020-001940-25-DE	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 - Compendo - AGO B-51. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-001940-25-DE">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-001940-25-DE</a>	A6 anderer Studientyp
490.	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. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05070247">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05070247</a>	A6 anderer Studientyp
491.	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. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05082259">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05082259</a>	A6 anderer Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
492.	NCT05082610	A Phase 1 Study of HMBD-002-V4C26 (HMBD-002), a Monoclonal Antibody Targeting VISTA, as Monotherapy and Combined With Pembrolizumab, in Patients With Advanced Solid Malignancies. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05082610">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05082610</a>	A6 anderer Studientyp
493.	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. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05086692">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05086692</a>	A1 andere Population
494.	NCT05092373	Phase I Study of Tumor Treating Fields (TTF) in Combination With Cabozantinib or With Pembrolizumab and Nab-Paclitaxel in Patients With Advanced Solid Tumors Involving the Abdomen or Thorax. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05092373">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05092373</a>	A1 andere Population
495.	NCT05093387	A Pilot Study of SGT-53 With Carboplatin and Pembrolizumab in Metastatic Triple Negative Inflammatory Breast Cancer. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05093387">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05093387</a>	A6 anderer Studientyp
496.	NCT05112536	A Phase 2, Open-Label, Single-Arm Study of Single-Dose Lead-In and Neoadjuvant Trilaciclib and Chemotherapy in Patients With Early-Stage Triple Negative Breast Cancer (TNBC). ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05112536">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05112536</a>	A6 anderer Studientyp
497.	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. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05145907">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05145907</a>	A6 anderer Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
498.	NCT05159778	A Multicenter, Open-label, Phase 2 Study of Imprime PGG and Pembrolizumab in Patients With Metastatic Breast Cancer (mBCA) Who Have Progressed Through Prior Hormonal Therapy. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05159778">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05159778</a>	A6 anderer Studientyp
499.	NCT05163223	A Phase 2 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of an Adjuvant Therapeutic Cancer Vaccine (AST-301, pNGVL3-hICD) in Patients With HER2 Low Breast Cancer (Cornerstone-001). ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05163223">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05163223</a>	A2 andere Intervention
500.	NCT05174832	Induction of Cisplatin/Nab-paclitaxel/Pembrolizumab Followed by Olaparib/Pembrolizumab Maintenance in Triple-negative Metastatic Breast Cancer Patients. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05174832">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05174832</a>	A3 andere Vergleichstherapie
501.	NCT05177796	Enhancing Immunotherapy by Targeting the EGFR Pathway in Inflammatory Breast Cancer: A Phase II Study of Panitumumab (PmAb) and Pembrolizumab (Pembro) in Combination With Neoadjuvant Chemotherapy (NAC) in Patients With Newly Diagnosed Triple Negative Inflammatory Breast Cancer (TN-IBC). ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05177796">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05177796</a>	A6 anderer Studientyp
502.	NCT05187338	Triplex CTLA4/PD1/PDL1 Checkpoint Inhibitors Combination Therapy for Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05187338">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05187338</a>	A6 anderer Studientyp
503.	NCT05203445	Phase II of Neoadjuvant Olaparib in Combination With Pembrolizumab in Patients With Triple Negative Breast Cancer (TNBC) or Hormone Receptor-positive HER2-negative Breast Cancer and Germline Mutations in DNA Damage Repair Genes. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05203445">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05203445</a>	A6 anderer Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
504.	NCT05208762	A Phase 1 Study of SGN-PDL1V in Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05208762">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05208762</a>	A1 andere Population
505.	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. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05215574">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05215574</a>	A6 anderer Studientyp
506.	NCT05233696	Phase II Study of Radiotherapy in Combination With Chemotherapy and Immunotherapy in Patients With PD-L1-Positive Metastatic Triple-Negative Breast Cancer. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05233696">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05233696</a>	A6 anderer Studientyp
507.	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. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05234606">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05234606</a>	A6 anderer Studientyp
508.	NCT05255666	Phase II Study of the Combination of Liposomal Irinotecan (Nal-IRI) and Pembrolizumab for Triple-Negative Breast Cancer (TNBC) With Brain Metastases (BM). ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05255666">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05255666</a>	A6 anderer Studientyp
509.	NCT05269381	A Phase I/II Study of Personalized Neoantigen Peptide-Based Vaccine in Combination With Pembrolizumab in Advanced Solid Tumors (PNeoVCA). ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05269381">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05269381</a>	A6 anderer Studientyp
510.	NCT05286437	Lenvatinib and Pembrolizumab in Endocrine Resistant Breast Cancer With Letrozole in the Advanced Setting - a Phase II Study. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05286437">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05286437</a>	A6 anderer Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
511.	NCT05311618	A Phase 1/1b Dose Escalation/Expansion Study of NGM438 as Monotherapy and in Combination With Pembrolizumab in Advanced or Metastatic Solid Tumors. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05311618">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05311618</a>	A6 anderer Studientyp
512.	NCT05329532	A Phase 1/2, Multicentre, Open-Label Study of Modi-1 in Patients With Breast, Head and Neck, Ovarian, or Renal Cancer. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05329532">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05329532</a>	A6 anderer Studientyp
513.	NCT05382286	A Randomized, Open-label, Phase 3 Study of Sacituzumab Govitecan and Pembrolizumab Versus Treatment of Physician's Choice and Pembrolizumab in Patients With Previously Untreated, Locally Advanced Inoperable or Metastatic Triple-Negative Breast Cancer, Whose Tumors Express PD-L1. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05382286">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05382286</a>	A1 andere Population
514.	EUCTR2021-005742-14-DE	A Randomized, Open-label, Phase 3 Study of Sacituzumab Govitecan and Pembrolizumab Versus Treatment of Physician's Choice and Pembrolizumab in Patients With Previously Untreated, Locally Advanced Inoperable or Metastatic Triple-Negative Breast Cancer, Whose Tumors Express PD-L1. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-005742-14-DE">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-005742-14-DE</a>	A1 andere Population
515.	EUCTR2021-005742-14-IT	A Randomized, Open-label, Phase 3 Study of Sacituzumab Govitecan and Pembrolizumab Versus Treatment of Physician's Choice and Pembrolizumab in Patients With Previously Untreated, Locally Advanced, Inoperable, or Metastatic Triple-Negative Breast Cancer, Whose Tumors Express PD-L1 - Study of Sacituzumab Govitecan and Pembrolizumab Versus Treatment of Physician's Choice and Pembrol. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-005742-14-IT">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-005742-14-IT</a>	A1 andere Population



Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
516.	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). ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05383170">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05383170</a>	A1 andere Population
517.	NCT05395052	A Phase I, Open-Label, Multicenter Study of FT536 as Monotherapy and in Combination With Monoclonal Antibodies in Subjects With Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05395052">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05395052</a>	A1 andere Population
518.	NCT05422794	A Phase 1b Trial of ZEN003694 (ZEN-3694) With Pembrolizumab and Nab-Paclitaxel in Patients With Metastatic Triple-Negative Breast Cancer. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05422794">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05422794</a>	A1 andere Population
519.	NCT05431582	Phase I Study of ZN-c3 and Bevacizumab ± Pembrolizumab in Metastatic CCNE1 Amplified and TP53 Mutant Solid Tumors. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05431582">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05431582</a>	A1 andere Population
520.	NCT05485766	Neoadjuvant and Adjuvant Olaparib Plus Pembrolizumab Following Platinum Based Chemotherapy Plus Pembrolizumab for Germline BRCA Mutated Triple Negative Breast Cancer (WJOG14020B/OPERETTA). ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05485766">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05485766</a>	A2 andere Intervention
521.	NCT05491083	A Phase 1b Followed by Phase II Expansion Trial of Combination of Pembrolizumab and ADG106 in Advanced Solid Cancers and Triple Negative Breast Cancer (ComPACT). ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05491083">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05491083</a>	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
522.	NCT05491226	IIT2021-01-Shiao-CSF1Ri: Reinvigorating TNBC Response to Immunotherapy With Combination Myeloid Inhibition and Radiation. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05491226">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05491226</a>	A2 andere Intervention
523.	NCT05492682	A Study to Evaluate the Safety and Immune Activity of PeptiCRAd-1 in Combination With Pembrolizumab in Patients With Injectable Solid Tumors in Indications Known to Express NY-ESO-1 and MAGE-A3. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05492682">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05492682</a>	A1 andere Population
524.	NCT05539365	A Phase II Study of Intratumorally Injected Autologous Dendritic Cells (DCs) in PD-L1-Negative Treatment Naïve and in Refractory Metastatic Triple Negative Breast Cancer Patients. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05539365">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05539365</a>	A1 andere Population
525.	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. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05544929">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05544929</a>	A2 andere Intervention
526.	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). ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05576077">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05576077</a>	A1 andere Population
527.	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. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05585034">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05585034</a>	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
528.	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. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05620134">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05620134</a>	A1 andere Population
529.	NCT05629585	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 (TROPION-Breast03). ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05629585">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05629585</a>	A1 andere Population
530.	EUCTR2022-002680-30-DE	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) - TROPION-Breast03. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2022-002680-30-DE">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2022-002680-30-DE</a>	A1 andere Population
531.	NCT05633654	A Randomized, Open-label, Phase 3 Study of Adjuvant Sacituzumab Govitecan and Pembrolizumab Versus Treatment of Physician's Choice in Patients With Triple Negative Breast Cancer Who Have Residual Invasive Disease After Surgery and Neoadjuvant Therapy. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05633654">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05633654</a>	A1 andere Population
532.	NCT05645380	Neoadjuvant TIL- and Response-Adapted Chemoimmunotherapy for TNBC. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05645380">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05645380</a>	A1 andere Population
533.	NCT05673200	Phase I Study Targeting DNA Methyltransferases in Metastatic Triple-Negative Breast Cancer. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05673200">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05673200</a>	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
534.	NCT05675579	A Phase II Study of Neoadjuvant Sacituzumab Govitecan and Pembrolizumab Therapy for Immunochemotherapy-resistant Early-stage Triple-negative Breast Cancer (TNBC). ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05675579">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05675579</a>	A1 andere Population
535.	NCT05708950	A Phase 1/2 Open-label Trial of KVA12123 Alone and in Combination With Pembrolizumab in Patients With Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05708950">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05708950</a>	A1 andere Population
536.	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. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05714553">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05714553</a>	A1 andere Population
537.	NCT05741164	Impact of Beta-2 Adrenergic Blockade With Checkpoint Inhibition in Checkpoint Inhibitor Refractory Metastatic Triple Negative Breast Cancer. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05741164">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05741164</a>	A1 andere Population
538.	NCT05746897	A Phase 1 Study to Investigate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics/Pharmacodynamics, and Antitumor Activity of NM1F as Monotherapy and in Combination With Pembrolizumab in Subjects With Locally Advanced/Metastatic Solid Tumors. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05746897">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05746897</a>	A1 andere Population
539.	NCT05756166	Phase I/IIa Clinical Trial Evaluating the Safety and Efficacy of Rintatolimod Combined With IFNa2b (Bioferon®) to Enhance the Effectiveness of Pembrolizumab in Patients With Metastatic Triple Negative Breast Cancer. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05756166">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05756166</a>	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
540.	NCT05809895	AdvanTIG-211: A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Phase II Study Evaluating the Efficacy and Safety of Ociperlimab (WCD118) Combined With Tislelizumab (VDT482) Plus Chemotherapy Versus Placebo Combined With Pembrolizumab Plus Chemotherapy as First-line Therapy for Participants With Advanced Triple Negative Breast Cancer (TNBC). ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05809895">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05809895</a>	A1 andere Population
541.	NCT05812807	OptimICE-PCR: De-Escalation of Therapy in Early-Stage TNBC Patients Who Achieve pCR After Neoadjuvant Chemotherapy With Checkpoint Inhibitor Therapy. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05812807">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05812807</a>	A1 andere Population
542.	NCT05852691	A Phase II, Multicenter, Randomized, Double-Blind Study of Tobemstomig/RO7247669 Combined With Nab-Paclitaxel Compared With Pembrolizumab Combined With Nab-Paclitaxel in Participants With Previously Untreated, PD-L1-Positive, Locally-Advanced Unresectable or Metastatic Triple-Negative Breast Cancer. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05852691">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05852691</a>	A1 andere Population
543.	NCT05877859	Evaluating and Monitoring Immune and Clinical Responses in Early-Stage Triple Negative Breast Cancer Undergoing Neoadjuvant Chemo-immunotherapy With Pembrolizumab. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05877859">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05877859</a>	A1 andere Population
544.	NCT05887492	A Phase 1/2, Open-Label Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Efficacy of TNG260 as Single Agent and in Combination With an Anti-PD-1 Antibody In Patients With STK11 Mutated Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05887492">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05887492</a>	A1 andere Population
545.	NCT05910710	Impact of Immuno-Oncologic Agent on Neoadjuvant Chemotherapy in Triple Negative Breast Cancer. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05910710">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05910710</a>	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
546.	NCT05916755	Identification of Predictive Biomarkers of Response to Chemotherapy and Immune Checkpoint Inhibitors in Early Triple Negative Breast Cancer: an Integrative Multiomics Platform. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05916755">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05916755</a>	A4 andere Endpunkte
547.	NCT05929768	Shorter Anthracycline-Free Chemo Immunotherapy Adapted to Pathological Response in Early Triple Negative Breast Cancer (SCARLET), A Randomized Phase III Study. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05929768">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05929768</a>	A3 andere Vergleichstherapie
548.	NCT05973864	A Phase III, Randomized, Open-label Study to Evaluate Capecitabine Plus Pembrolizumab vs Pembrolizumab Alone as Post-operative Therapy for Triple Negative Breast Cancer With Residual Disease After Neoadjuvant Chemo-immunotherapy. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05973864">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05973864</a>	A1 andere Population
549.	NCT06027268	ToPCourT: A Phase II Trial of Trilaciclib, Pembrolizumab, Gemcitabine and Carboplatin in Locally Advanced Unresectable or Metastatic Triple-Negative Breast Cancer (TNBC). ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT06027268">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT06027268</a>	A1 andere Population
550.	NCT06052852	A Phase 1/2, First-in-Human, Dose Escalation and Expansion Study of BDC-3042 as a Single Agent and in Combination With Pembrolizumab in Patients With Advanced Malignancies. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT06052852">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT06052852</a>	A1 andere Population
551.	NCT06078384	Adjuvant Pembrolizumab and Chemotherapy or Surveillance in Early Triple Negative breast Cancer With High Stromal Tumor-infiltrating Lymphocytes (TILs) Score. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT06078384">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT06078384</a>	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
552.	NCT06081244	NeoAdjuvant Dynamic Marker - Adjusted Personalized Therapy Comparing Sacituzumab Govitecan Versus Sacituzumab Govitecan+Pembrolizumab in Low-risk, Triple-negative Early Breast Cancer (ADAPT-TN-III). ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT06081244">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT06081244</a>	A1 andere Population
553.	NCT06103864	A Phase III, Open-label, Randomised Study of Datopotamab Deruxtecan (Dato-DXd) With or Without Durvalumab Compared With Investigator's Choice of Chemotherapy (Paclitaxel, Nab-paclitaxel or Gemcitabine + Carboplatin) in Combination With Pembrolizumab in Patients With PD-L1 Positive Locally Recurrent Inoperable or Metastatic Triple-negative Breast Cancer (TROPION-Breast05). ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT06103864">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT06103864</a>	A1 andere Population
554.	NCT06110793	A Phase Ib/II Trial of Lenvatinib Plus Pembrolizumab Plus Fulvestrant in ER-positive/ HER2- Negative Metastatic Breast Cancer. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT06110793">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT06110793</a>	A1 andere Population
555.	NCT06112379	A Phase III, Open-label, Randomised Study of Neoadjuvant Datopotamab Deruxtecan (Dato-DXd) Plus Durvalumab Followed by Adjuvant Durvalumab With or Without Chemotherapy Versus Neoadjuvant Pembrolizumab Plus Chemotherapy Followed by Adjuvant Pembrolizumab With or Without Chemotherapy for the Treatment of Adult Patients With Previously Untreated Triple-Negative or Hormone Receptor-low/HER2-negative Breast Cancer (D926QC00001; TROPION-Breast04). ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT06112379">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT06112379</a>	A3 andere Vergleichstherapie
556.	NCT06134375	Novel Targeting of the Microenvironment to Decrease Metastatic Recurrence of High-Risk TNBC: A Randomized Phase II Study of Tetrathiomolybdate (TM) Plus Capecitabine in Patients With Breast Cancer at High Risk of Recurrence. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT06134375">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT06134375</a>	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
557.	NCT06245889	A Pilot Study of Neoadjuvant Response-Adapted Chemotherapy With Pembrolizumab in Patients With Stage 2 and 3 Triple Negative Breast Cancer to Determine Early PET and Biomarker Dynamics. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT06245889">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT06245889</a>	A1 andere Population
558.	NCT06246968	Does Cryoablation Boost Immune Response Improving the Benefits of Pembrolizumab in Patients With Metastatic or Locally Advanced Triple Negative Breast Cancer?. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT06246968">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT06246968</a>	A1 andere Population
559.	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. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT06265025">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT06265025</a>	A1 andere Population
560.	NCT06312176	An Open-label, Randomized Phase 3 Study of MK-2870 as a Single Agent and in Combination With Pembrolizumab Versus Treatment of Physician's Choice in Participants With HR+/HER2- Unresectable Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT06312176">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT06312176</a>	A1 andere Population
561.	NCT06318897	Open-label, Single Center, Single-arm, Phase 2 Study of Neoadjuvant Pembrolizumab in Combination With Carboplatin and Paclitaxel in Patients With Stage 1 cT1b-T1cN0M0 Triple Negative Breast Cancer. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT06318897">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT06318897</a>	A1 andere Population
562.	NCT06324240	Clinical Evaluation of a Personalized Vaccine Immunotherapy in Combination With Checkpoint Inhibitor for Triple Negative Breast Cancer (TNBC). ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT06324240">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT06324240</a>	A2 andere Intervention



Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
563.	NCT06351332	A Phase I/II Single-arm Trial of Azenosertib (ZN-c3) Combined With Carboplatin and Pembrolizumab in Patients With Metastatic Triple-negative Breast Cancer (ZAP-IT). ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT06351332">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT06351332</a>	A1 andere Population
564.	NCT06353997	A Phase 2a, Single-arm, Multi-center, Open-label Study of Neoadjuvant INBRX-106 (Hexavalent OX40 Agonist) in Combination With Pembrolizumab as a Chemotherapy-sparing Regimen for Stage II TNBC Patients. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT06353997">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT06353997</a>	A1 andere Population
565.	NCT06393374	A Phase 3, Randomized, Open-label, Study to Compare the Efficacy and Safety of Adjuvant MK-2870 in Combination With Pembrolizumab (MK-3475) Versus Treatment of Physician's Choice (TPC) in Participants With Triple-Negative Breast Cancer (TNBC) Who Received Neoadjuvant Therapy and Did Not Achieve a Pathological Complete Response (pCR) at Surgery. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT06393374">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT06393374</a>	A1 andere Population
566.	NCT06407310	Phase II Open-label, Single-arm Trial of Neoadjuvant Pembrolizumab With Carboplatin and Paclitaxel in Triple-negative Breast Cancer. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT06407310">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT06407310</a>	A1 andere Population
567.	NCT06418139	Etude de l'Effet de l'Horaire de Perfusion de l'immunothérapie Sur la réponse et la toxicité Des Traitements Chez Les Patientes Atteintes de Cancer du Sein Triple négatif à Haut Risque traité Par chimiothérapie néoadjuvante et Pembrolizumab. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT06418139">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT06418139</a>	A6 anderer Studientyp
568.	NCT06451497	Phase I Dose Escalation Trial of ZM008, an Anti-LLT1 Antibody, as Single Agent Followed by Combination With Pembrolizumab in Patients With Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT06451497">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT06451497</a>	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
569.	EUCTR2016-001314-25-IT	A phase II study of Pembrolizumab plus Carboplatin in BRCA-related metastatic breast cancer - PEMBRACA. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-001314-25-IT">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-001314-25-IT</a>	A6 anderer Studientyp
570.	EUCTR2017-003343-37-IT	Combination of pembrolizumab with oral metronomic cyclophosphamide in patients with chest wall breast cancer (PERICLES): A phase II study. - PERICLES. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-003343-37-IT">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-003343-37-IT</a>	A6 anderer Studientyp
571.	EUCTR2018-002080-25-SE	A TRANSLATIONAL RANDOMIZED PHASE III STUDY EXPLORING THE EFFECT OF THE ADDITION OF CAPECITABINE TO CARBOPLATINUM BASED CHEMOTHERAPY IN EARLY “TRIPLE NEGATIVE” BREAST CANCER. - NORDIC TRIP. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-002080-25-SE">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-002080-25-SE</a>	A2 andere Intervention
572.	EUCTR2018-003352-20-FR	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) - IMBRELLA B. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-003352-20-FR">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-003352-20-FR</a>	A6 anderer Studientyp
573.	EUCTR2018-004715-41-ES	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. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-004715-41-ES">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-004715-41-ES</a>	A2 andere Intervention
574.	EUCTR2018-004715-41-PL	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. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-004715-41-PL">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-004715-41-PL</a>	A2 andere Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
575.	EUCTR2019-004046-16-GB	A Phase 1/2 First-in-Human Study of the Safety and Efficacy of IMC-F106C as a Single Agent and in Combination with Checkpoint Inhibitors in HLA-A*02:01-Positive Participants with Advanced PRAME-Positive Cancers - Phase 1/2 Study of IMC-F106C in Advanced PRAME-Positive Cancers. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-004046-16-GB">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-004046-16-GB</a>	A6 anderer Studientyp
576.	EUCTR2021-000615-23-FR	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 - MOIO. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-000615-23-FR">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-000615-23-FR</a>	A1 andere Population
577.	ACTRN12614001181695	A pilot study to assess the safety and feasibility of stereotactic ablative body radiosurgery combined with MK-3475 in patients with oligometastases from breast cancer.. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12614001181695">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12614001181695</a>	A6 anderer Studientyp
578.	ACTRN12624000671561	KATRINA: Pembrolizumab (Keytruda) in early Triple Negative breast cancer in routine clinical practice patient population in Australia. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12624000671561">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12624000671561</a>	A6 anderer Studientyp
579.	CTIS2022-501102-35-00	A translational RANDOMIZED phase III study exploring the effect of the addition of capecitabine to Carboplatinum based chemotherapy in early “triple negative” breast cancer - NordicTrip. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTIS2022-501102-35-00">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTIS2022-501102-35-00</a>	A1 andere Population
580.	CTIS2023-507008-30-00	Immunogenicity Profile of Neoadjuvant Keytruda in Combination with Anthracycline versus Carboplatin/PAclitaxel Containing Chemotherapy Regimen for The Treatment of Early-stage, TILs-Positive, Triple-Negative Breast Cancer (KeyPARTNER) - N/A. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTIS2023-507008-30-00">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTIS2023-507008-30-00</a>	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
581.	CTRI/2023/12/060529	An investigator-initiated phase II randomized controlled trial of low-dose pembrolizumab in addition to standard neoadjuvant chemotherapy in patients with triple negative breast cancer - NIL. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2023/12/060529">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2023/12/060529</a>	A1 andere Population
582.	CTRI/2024/01/062088	A phase- II randomised open labelled study to evaluate low dose pembrolizumab plus chemotherapy versus chemotherapy as neoadjuvant therapy for localised triple negative breast cancer(TNBC) - PLANeT. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2024/01/062088">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2024/01/062088</a>	A1 andere Population
583.	CTRI/2024/02/062710	Addition of low-dose pembrolizumab to capecitabine for residual triple negative breast cancer post neoadjuvant chemotherapy: An investigator-initiated multicentric open-labelled phase III randomized controlled clinical trial - SCRIPT Trial. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2024/02/062710">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2024/02/062710</a>	A1 andere Population
584.	CTRI/2024/04/065322	A Phase III, Open-label, Randomised Study of Neoadjuvant Datopotamab Deruxtecan (Dato DXd) Plus Durvalumab Followed by Adjuvant Durvalumab With or Without Chemotherapy Versus Neoadjuvant Pembrolizumab Plus Chemotherapy Followed by Adjuvant Pembrolizumab With or Without Chemotherapy for the Treatment of Adult Patients With Untreated Triple Negative or Hormone Receptor low/HER2-negative Breast Cancer (D926QC00001; TROPION Breast04) - TROPION Breast-04. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2024/04/065322">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2024/04/065322</a>	A3 andere Vergleichstherapie
585.	CTRI/2024/04/065629	A Phase III, Open-label, Randomised Study of Datopotamab Deruxtecan (Dato-DXd) With or Without Durvalumab Compared with Investigator's Choice of Chemotherapy (Paclitaxel, Nab paclitaxel or Gemcitabine + Carboplatin) in Combination With Pembrolizumab in Patients with PD L1 Positive Locally Recurrent Inoperable or Metastatic Triple negative Breast Cancer (TROPION Breast- 05) - TROPION Breast- 05. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2024/04/065629">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2024/04/065629</a>	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
586.	CTRI/2024/04/066324	Tumor microenvironment modulation therapy in breast-cancer-subtypes and single-cell genomics-based patient stratification for improved low-dose immunotherapy: Preclinical and Clinical study - NIL. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2024/04/066324">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2024/04/066324</a>	A1 andere Population
587.	EUCTR2019-002247-23-IT	Single arm phase II study on Pembrolizumab in preneoplastic high grade HPV-related vulvar and cervical lesions - MITO CERV 4. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-002247-23-IT">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-002247-23-IT</a>	A6 anderer Studientyp
588.	ISRCTN73037722	Pan tumour trial of COX-inhibitor and immune checkpoint blockade. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN73037722">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN73037722</a>	A2 andere Intervention
589.	JPRN-jRCT2061230102	A Phase III, Open-label, Randomised Study of Datopotamab Deruxtecan (Dato-DXd) With or Without Durvalumab Compared with Investigator's Choice of Chemotherapy (Paclitaxel, Nab-paclitaxel or Gemcitabine + Carboplatin) in Combination With Pembrolizumab in Patients with PD-L1 Positive Locally Recurrent Inoperable or Metastatic Triple-negative Breast Cancer (TROPION-Breast05). ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2061230102">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2061230102</a>	A1 andere Population
590.	JPRN-jRCTs031230439	JCOG2110: a randomized trial for OLIGo metastases breast cancer with or without Metastasis-directed therapy - OLIGAMI. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCTs031230439">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCTs031230439</a>	A1 andere Population
591.	KCT0005975	Phase II trial of pembrolizumab and paclitaxel in hormone receptor-positive, hyperMUTATED metastatic breast cancer Identified by whole exome sequencing ('MUTATION2'). ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=KCT0005975">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=KCT0005975</a>	A6 anderer Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
592.	KCT0007042	Phase II trial of pembrolizumab in combination with paclitaxel in the hormone receptor-positive metastatic breast cancer with high tumor mutational burden selected by whole exome sequencing: Korean Cancer Study Group trial. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=KCT0007042">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=KCT0007042</a>	A1 andere Population
593.	NL-OMON47725	A Randomized, Double-Blind, Phase III Study of Pembrolizumab (MK-3475) plus Chemotherapy vs Placebo plus Chemotherapy for Previously Untreated Locally Recurrent Inoperable or Metastatic Triple Negative Breast Cancer * (KEYNOTE-355) - MK3475-355. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NL-OMON47725">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NL-OMON47725</a>	A1 andere Population
594.	NL-OMON51425	A Randomized, Open-label, Phase 3 Study of Sacituzumab Govitecan and Pembrolizumab Versus Treatment of Physician's Choice and Pembrolizumab in Patients With Previously Untreated, Locally Advanced Inoperable or Metastatic Triple-Negative Breast Cancer, Whose Tumors Express PD-L1 - ASCENT-04. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NL-OMON51425">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NL-OMON51425</a>	A1 andere Population
595.	NL-OMON51870	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-) Metastatic Breast Cancer - MK3475-B49. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NL-OMON51870">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NL-OMON51870</a>	A1 andere Population
596.	NL-OMON52069	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 - MK7684A-005 / KEYVIBE-005. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NL-OMON52069">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NL-OMON52069</a>	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
597.	NL-OMON53202	A PHASE II, MULTICENTER, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND STUDY OF RO7247669 COMBINED WITH NAB-PACLITAXEL COMPARED WITH PEMBROLIZUMAB COMBINED WITH NAB-PACLITAXEL IN PARTICIPANTS WITH PREVIOUSLY UNTREATED, PD-L1*POSITIVE, LOCALLY-ADVANCED UNRESECTABLE OR METASTATIC TRIPLE-NEGATIVE BREAST CANCER - CO44194. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NL-OMON53202">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NL-OMON53202</a>	A1 andere Population
598.	PACTR202404480503746	A Phase II, Multicenter, Randomized, Double-Blind Study of Tobemstomig/RO7247669 Combined With Nab-Paclitaxel Compared With Pembrolizumab Combined With Nab-Paclitaxel in Participants With Previously Untreated, PD-L1-Positive, Locally-Advanced Unresectable or Metastatic Triple-Negative Breast Cancer. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PACTR202404480503746">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PACTR202404480503746</a>	A1 andere Population
599.	PACTR202405736542144	A Phase II, Multicenter, Randomized, Double-Blind Study of Tobemstomig/RO7247669 Combined With Nab-Paclitaxel Compared With Pembrolizumab Combined With Nab-Paclitaxel in Participants With Previously Untreated, PD-L1-Positive, Locally-Advanced Unresectable or Metastatic Triple-Negative Breast Cancer. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PACTR202405736542144">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PACTR202405736542144</a>	A1 andere Population
600.	PER-019-23	A PHASE II, MULTICENTER, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND STUDY OF RO7247669 COMBINED WITH NAB-PACLITAXEL COMPARED WITH PEMBROLIZUMAB COMBINED WITH NAB-PACLITAXEL IN PARTICIPANTS WITH PREVIOUSLY UNTREATED, PD-L1 POSITIVE, LOCALLY-ADVANCED UNRESECTABLE OR METASTATIC TRIPLE-NEGATIVE BREAST CANCER. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-019-23">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-019-23</a>	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
601.	PER-066-15	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). ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-066-15">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-066-15</a>	A1 andere Population

**Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen**

Nicht zutreffend.



**Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT**

*Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-88 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 4-88 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.*

Tabelle 4-88 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie KEYNOTE 522

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>Studienziel</b>		
<b>2 b</b>	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Die <b>primären Studienziele</b> der Studie sind der Vergleich der pCR-Rate sowie des ereignisfreien Überlebens bei Patient:innen, die mit Pembrolizumab behandelt wurden, gegenüber denen, die Placebo erhielten, jeweils in Kombination mit einer Chemotherapie, bei der Behandlung eines lokal fortgeschrittenen TNBC.
<b>Methoden</b>		
<b>3</b>	Studiendesign	
<b>3a</b>	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>Randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte, multizentrische Phase-III-Studie.</p> <p>Geeignete Patient:innen wurden mit Zuteilungsverhältnis 2 : 1 in folgende Behandlungsgruppen randomisiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Interventionsarm: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Neoadjuvante Phase: Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie (Paclitaxel + Carboplatin über 4 Zyklen, gefolgt von [Doxorubicin oder Epirubicin] + Cyclophosphamid über 4 Zyklen)</li> <li>○ Operation</li> <li>○ Adjuvante Phase: Pembrolizumab</li> </ul> </li> <li>• Kontrollarm: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Neoadjuvante Phase: Placebo in Kombination mit Chemotherapie (Paclitaxel + Carboplatin über 4 Zyklen, gefolgt von [Doxorubicin oder Epirubicin] + Cyclophosphamid über 4 Zyklen)</li> <li>○ Operation</li> <li>○ Adjuvante Phase: Placebo</li> </ul> </li> </ul>
<b>3b</b>	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p><u>Amendment 2 vom 01.05.2018:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anpassung für den Zeitpunkt der ersten Interimanalyse (IA), sodass diese stattfindet, nachdem mindestens 500 Patient:innen die Operation abgeschlossen haben</li> <li>• Eine zweite Interimanalyse für pCR wurde hinzugefügt</li> <li>• Vergrößerung der Fallzahl von ca. 855 Patient:innen auf ca. 1.150 Patienten</li> </ul> <p><u>Amendment 3 vom 17.10.2018:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Analyse des ereignisfreien Überlebens wurde für die zweite Interimanalyse hinzugefügt</li> <li>• Der Zeitpunkt der zweiten Interimanalyse wurde angepasst</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><u>Amendment 4 vom 26.02.2020:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Klarstellung, dass der Zeitpunkt für die Interimanalysen für das Ereignisfreie Überleben auf den tatsächlich beobachteten Ereignissen basieren</li> </ul> <p><u>Amendment 5 vom 01.07.2022:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Keine relevanten Änderungen</li> </ul> <p><u>Amendment 6 vom 25.05.2023:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Keine relevanten Änderungen</li> </ul>
4	Probanden/Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden/Patienten	<p><u>Einschlusskriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bestätigter TNBC gemäß den neuesten American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists (ASCO/CAP)-Richtlinien</li> <li>• Zuvor unbehandelter, lokal fortgeschrittener, nicht metastasierter (M0) TNBC, der wie folgt definiert ist: kombinierter Primärtumor (T) und regionaler Lymphknoten (N) gemäß den aktuellen AJCC-Staging-Kriterien für Brustkrebs-Staging, von der/dem Prüffärztin/Prüfarzt auf der Grundlage einer radiologischen und/oder klinischen Untersuchung beurteilt: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ T1c, N1-N2</li> <li>○ T2, N0-N2</li> <li>○ T3, N0-N2</li> <li>○ T4a-d, N0-N2</li> </ul> </li> <li>• Kern-Stanzbiopsie, bestehend aus mindestens 2 separaten Tumorkernbereichen aus dem Primärtumor</li> <li>• ECOG-Leistungsstatus von 0 oder 1 durchgeführt an einem der ersten 10 Tagen nach Beginn der Behandlung</li> <li>• Angemessene Organfunktion</li> <li>• Links-ventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) <math>\geq 50\%</math> oder <math>\geq</math> Lower Limit of Normal (LLN), beurteilt durch Echokardiografie (ECHO) oder Multiple-Gated Radionuklid-Angiografie (MUGA)-Scan beim Screening</li> <li>• Verwendung einer zuverlässigen Methode zur Kontrazeption bei Männern im zeugungsfähigen und Frauen im gebärfähigen Alter</li> <li>• Negativer Schwangerschaftstest bei Frauen im gebärfähigen Alter</li> </ul> <p><u>Ausschlusskriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Invasive Tumorzellen <math>\leq 5</math> Jahre vor Unterzeichnung der Einverständniserklärung, mit Ausnahme von adäquat behandeltem Basalzell- oder Plattenepithelkarzinom oder in situ Gebärmutterhalskrebs</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vorangegangene Chemotherapie, gezielte Therapie und Strahlentherapie innerhalb der letzten 12 Monate</li> <li>• Eine vorherige Therapie mit einem Anti-Programmed Cell Death 1 (Anti-PD-1-), Anti-PD-L1- oder Anti-PD-L2-Wirkstoff oder einem Wirkstoff, der gegen einen anderen ko-inhibitorischen T-Zell-Rezeptor gerichtet ist</li> <li>• Teilnahme an einer klinischen Interventionsstudie mit einem Prüfpräparat oder -gerät innerhalb von 4 Wochen nach der ersten Behandlungsdosis in dieser Studie</li> <li>• Innerhalb von 30 Tagen vor der ersten Dosis der Studienbehandlung einen Lebendimpfstoff erhalten</li> <li>• Eine aktive Autoimmunerkrankung, die in den letzten 2 Jahren eine systemische Behandlung erforderlich gemacht hat. Eine Ersatztherapie gilt nicht als Form der systemischen Behandlung</li> <li>• 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</li> <li>• Vorgeschichte einer Humanes Immundefizienz-Virus (HIV)-Infektion</li> <li>• Bekannte aktive Hepatitis B oder Hepatitis C</li> <li>• Vorgeschichte einer Pneumonitis (nicht infektiös), die Steroide erforderte, oder aktuelle Pneumonitis</li> <li>• Eine aktive Infektion, die eine systemische Therapie erfordert</li> <li>• Schwere Herz-Kreislauf-Erkrankung, wie z. B.: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Myokardinfarkt, akutes Koronarsyndrom oder Koronarangioplastie/Stenting/Bypass-Transplantation in den letzten 6 Monaten</li> <li>○ Herzinsuffizienz (Chronic Heart Failure, CHF) New York Heart Association (NYHA) Klasse II-IV oder CHF NYHA Klasse III oder IV in der Vorgeschichte</li> </ul> </li> <li>• 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</li> <li>• Bekannte psychiatrische Störungen oder Drogenmissbrauch, die die Zusammenarbeit mit den Anforderungen der Studie beeinträchtigen würden</li> <li>• Schwangere oder stillende Frauen oder solche, die während der voraussichtlichen Dauer der Studie ein Kind erwarten</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bekannte Überempfindlichkeit gegen die Bestandteile der Studienmedikation oder deren Analoga</li> <li>• Vorgeschichte einer aktiven Bacillus-Tuberkulose</li> </ul>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Die Studie wurde in 177 Zentren in 21 Ländern durchgeführt: USA, Kanada, Brasilien, Kolumbien, Frankreich, Deutschland, Italien, Spanien, Schweden, Großbritannien, Irland, Israel, Polen, Russland, Türkei, Australien, Südkorea, Taiwan, Portugal, Japan, Singapur
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p><b>Arm 1:</b> Pembrolizumab + Chemotherapie (Pembrolizumab Q3W + Paclitaxel wöchentlich + Carboplatin Q3W oder wöchentlich * 4 Zyklen, gefolgt von Pembrolizumab + Doxorubicin oder Epirubicin + Cyclophosphamid Q3W * 4 Zyklen als neoadjuvante Therapie vor einer Operation; gefolgt von 9 Zyklen Pembrolizumab Q3W als adjuvante Therapie nach einer Operation)</p> <p><b>Arm 2:</b> Placebo + Chemotherapie (Placebo Q3W + Paclitaxel wöchentlich + Carboplatin Q3W oder wöchentlich * 4 Zyklen, gefolgt von Placebo + Doxorubicin oder Epirubicin + Cyclophosphamid Q3W * 4 Zyklen als neoadjuvante Therapie vor einer Operation; gefolgt von 9 Zyklen Placebo Q3W als adjuvante Therapie nach einer Operation)</p>
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p><b>Primäre Endpunkte:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• pCR-Rate mit Anwendung der Definition von ypT0/Tis ypN0</li> <li>• Ereignisfreies Überleben</li> </ul> <p><b>Key-Sekundärer Endpunkt:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gesamtüberleben (OS)</li> </ul> <p><b>Sekundäre Endpunkte:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• pCR-Rate mit Anwendung einer alternativen Definition von ypT0/Tis ypN0 bei Patient:innen mit PD-L1 (+) Tumoren (CPS <math>\geq</math> 1)</li> <li>• pCR-Rate bei Patient:innen mit PD-L1 (+) Tumoren (CPS <math>\geq</math> 1)</li> <li>• Ereignisfreies Überleben bei Patient:innen mit PD-L1 (+) Tumoren (CPS <math>\geq</math> 1)</li> <li>• pCR-Rate mit Anwendung einer alternativen Definition von ypT0/Tis ypN0 (Fehlen von invasivem Krebs in der Brust, unabhängig von einem duktalem Karzinom in situ oder einer Nodalbeteiligung) bei Patient:innen mit PD-L1 (+) Tumoren (CPS <math>\geq</math> 1)</li> <li>• OS bei Patient:innen mit PD-L1 (+) Tumoren (CPS <math>\geq</math> 1)</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sicherheit</li> <li>• EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23</li> </ul>
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Siehe Item 3b
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>In der Studie werden etwa 1.150 Patient:innen in einem Verhältnis von 2 : 1 (Pembrolizumab:Placebo) randomisiert. Die Fallzahl wurde durch das EFS bestimmt.</p> <p><u>pCR</u></p> <p>Die finale pCR-Analyse wird durchgeführt, wenn der Einschluss der Patient:innen in die Studie beendet ist und ~1.000 Patient:innen die Operation abgeschlossen haben nach ~6 Monaten neoadjuvanter Behandlung.</p> <p>Eine Fallzahl von ~1.000 ergibt eine Power von ~95 %, um einen wahren Unterschied in der pCR-Rate von 15 Prozentpunkten bei einem einseitigen <math>\alpha = 0,5</math> % zu erkennen. Die Berechnungen beruhen auf den folgenden Annahmen: (1) <math>\alpha</math> wird der pCR-Hypothese zugewiesen; (2) die zugrundeliegende pCR liegt bei 50 % im Kontrollarm, und bei 65 % im Interventionsarm bei Patient:innen mit lokal fortgeschrittenem TNBC; (3) Eine Abbrecherquote von ~10 %</p> <p><u>Ereignisfreies Überleben (EFS)</u></p> <p>Der Zeitpunkt der finalen Analyse der Studie ist ereignisorientiert und wird durchgeführt, nachdem etwa 327 EFS-Ereignisse beobachtet wurden, es sei denn, die Studie wird vorzeitig abgebrochen.</p> <p>Mit einem <math>\alpha</math> von 2 % (einseitig) und einer Fallzahl von ~1.150 Patient:innen hat die Studie eine Power von ~80 % für das EFS, wenn man davon ausgeht, dass das wahre HR (Pembrolizumab vs. Placebo) 0,71 beträgt. Die Berechnungen beruhen auf den folgenden Annahmen: (1) Das EFS folgt einer gemischten Poisson-Verteilung mit einer Rate von ~78 % nach 36 Monaten und einer Heilungsrate von ~50 % im Placebo-Arm, (2) einem Aufnahmezeitraum von 18 Monaten und einer Nachbeobachtungszeit von mindestens 84 Monaten und (3) einer jährlichen Abbrecherquote von 2 % und einer zusätzlichen Abbrecherquote von ~3 % bis ~5 % nach der Operation</p> <p><u>OS</u></p> <p>Mit einem <math>\alpha</math> von 2 % (einseitig) und einer Fallzahl von ~1.150 Patient:innen hat die Studie eine Power von ~79,7 % für das OS, wenn man davon ausgeht, dass das wahre HR (Pembrolizumab vs. Placebo) 0,70 beträgt. Die Berechnungen beruhen auf den folgenden Annahmen: (1) Das EFS folgt einer gemischten Poisson-Verteilung mit einer Rate von ~81 % nach 36 Monaten und einer Heilungsrate von ~50 % im Placebo-Arm (2) einem Aufnahmezeitraum</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		von 18 Monaten und einer Nachbeobachtungszeit von mindestens 84 Monaten und (3) einer jährlichen Abbrecherquote von 2 % und einer zusätzlichen Abbrecherquote von ~3 % bis ~5 % nach der Operation
<b>7b</b>	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<p>Es wird zu 7 Zeitpunkten eine IA durchgeführt, die nur für ein externes Data Monitoring Committee (DMC) entblindet wird. Das DMC entscheidet zu welchen vier Zeitpunkten Auswertungen durchgeführt und entblindet werden:</p> <p>Präspezifizierte Zwischenauswertung von pCR:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• IA1: ~18 Monate nach der/dem ersten randomisierten Patient:in, wenn ~500 Patient:innen die OP abgeschlossen haben nach ~6 Monaten neoadjuvanter Behandlung</li> </ul> <p>Finale Auswertung für pCR sowie Zwischenauswertung von EFS:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• IA2: ~24 Monate nach der/dem ersten randomisierten Patient:in, wenn ~93 EFS-Ereignisse aufgetreten sind und ~1.000 Patient:innen die Operation abgeschlossen haben nach ~6 Monaten neoadjuvanter Behandlung</li> </ul> <p>Zu Folgenden Zeitpunkten wird eine Auswertung durchgeführt, wenn EFS oder OS statistische Signifikanz erreicht (finale Analyse EFS und OS):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• IA3: ~36 Monate nach der/dem ersten randomisierten Patient:in</li> <li>• IA4: ~48 Monate nach der/dem ersten randomisierten Patient:in</li> <li>• IA5: ~60 Monate nach der/dem ersten randomisierten Patient:in</li> <li>• IA6: ~72 Monate nach der/dem ersten randomisierten Patient:in</li> <li>• IA7: ~84 Monate nach der/dem ersten randomisierten Patient:in</li> </ul>
<b>8</b>	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
<b>8a</b>	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierung wird zentral über ein interaktives Voice Response System (Sprachdialogsystem, IVRS) erfolgen.
<b>8b</b>	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	<p>Die Randomisierung wurde nach den folgenden Faktoren stratifiziert:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nodalstatus (positiv vs. negativ)</li> <li>• Tumorgroße (T1/T2 vs. T3/T4)</li> <li>• Carboplatin-Behandlung (Q3W vs. Wöchentlich)</li> </ul>
<b>9</b>	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax/Telefon),	Die Zuteilung zu den Behandlungsgruppen/Randomisierung erfolgt zentral über IVRS im Zuteilungsverhältnis 2 : 1 in die Behandlungsarme.

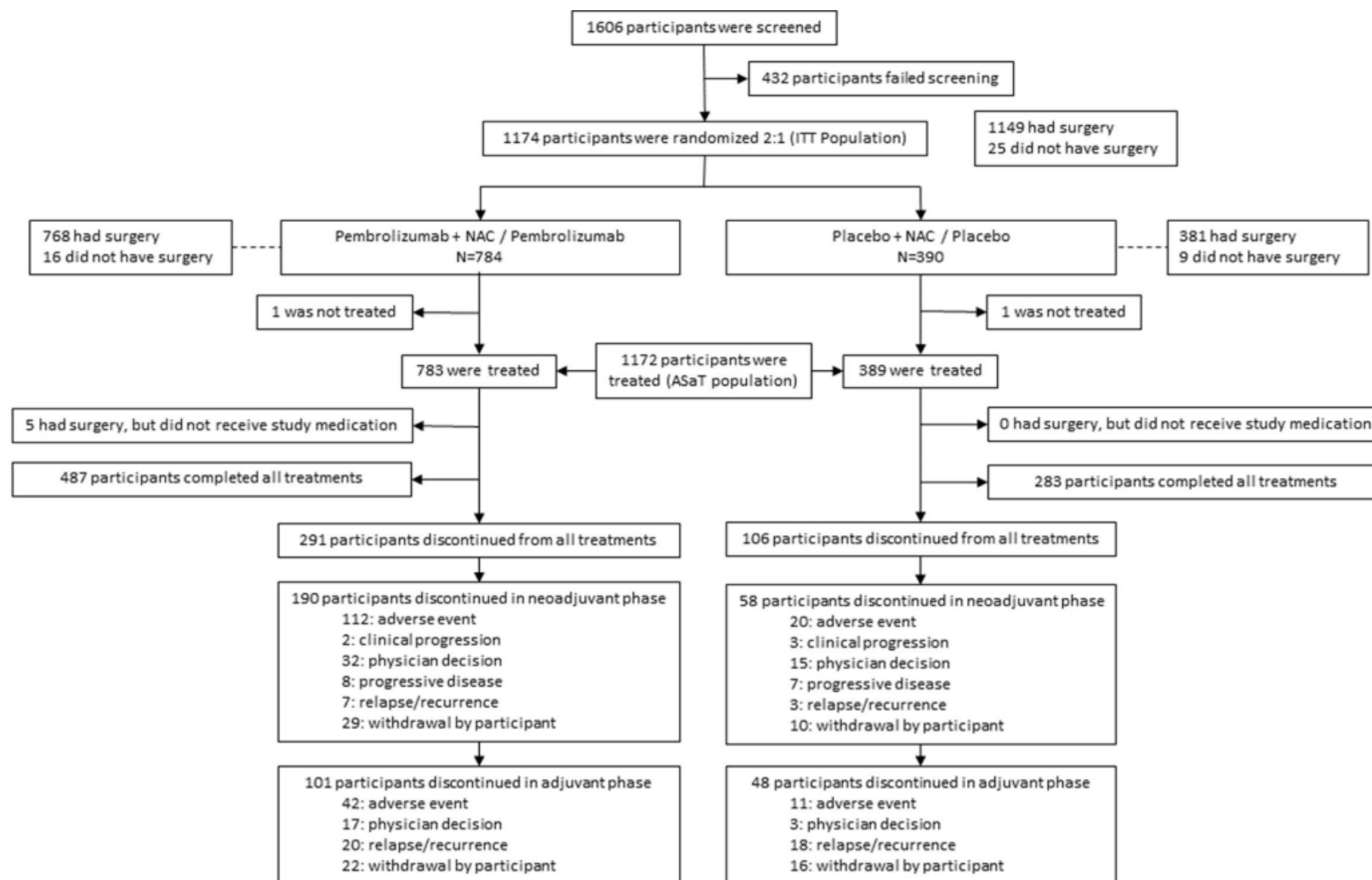
Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
	Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	
<b>10</b>	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Der Sponsor generiert die randomisierte Zuteilungssequenz für die Zuordnung der Behandlung. Die Randomisierung wird in IVRS implementiert.
<b>11</b>	Verblindung	
<b>11a</b>	Waren a) die Probanden/Patienten und/oder b) diejenigen, die die Intervention/Behandlung durchführten, und/oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) ja b) nein c) ja
<b>11b</b>	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Pembrolizumab und Placebo werden von einer/einem nicht verblindeten Pharmazeut:in oder qualifizierten Mitarbeiter:in des Zentrums verabreicht. Die Patient:innen und die Prüfärzt:innen, die an der Behandlung oder klinischen Bewertung der Patient:innen beteiligt sind, kennen die Gruppenzuordnung nicht.
<b>12</b>	Statistische Methoden	
<b>12a</b>	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Wirksamkeitsanalysen basierten auf der ITT-Population, die alle randomisierten Teilnehmenden umfasst. Die Teilnehmenden werden in die Behandlungsgruppe zugeordnet, in die sie randomisiert worden waren. Die stratifizierte Methode von Miittinen und Nurminen wurde für den Vergleich der pCR-Raten zwischen den beiden Behandlungsarmen verwendet. Die nichtparametrische Kaplan-Meier-Methode wurde zur Schätzung der EFS-Kurve in jeder Behandlungsgruppe verwendet. Der Behandlungsunterschied wurde mit dem stratifizierten Log-Rank-Test berechnet. Ein stratifiziertes Cox-Proportional-Hazard-Modell mit der Efron-Methode wurde verwendet, um das Ausmaß des Behandlungsunterschieds zwischen den Behandlungsgruppen zu berechnen.
<b>12b</b>	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Subgruppenanalysen wurden für die folgenden Variablen durchgeführt: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nodalstatus (positiv vs. negativ)</li> <li>• Tumorgröße (T1/T2 vs. T3/T4)</li> <li>• Wahl von Carboplatin (Q3W vs. Wöchentlich)</li> <li>• Tumor-PD-L1-Status (positiv vs. negativ)</li> <li>• Menopausenstatus (prä- vs. postmenopausal)</li> <li>• Alter (&lt; 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)</li> <li>• Region (Europa/Israel/Nordamerika/Australien vs. Asien vs. Rest der Welt)</li> </ul>



Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>Ethnie (Hispanisch vs. Nicht-Hispanisch)</li> <li>ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1)</li> <li>HER2-Status (2+ vs. 0-1+)</li> <li>LDH (<math>\geq</math> ULN vs. <math>&lt;</math> ULN)</li> </ul>
<b>Resultate</b>		
<b>13</b>	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
<b>13a</b>	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	Pembrolizumab vs. Placebo a) 784 vs. 390 b) 783 vs. 389 c) 784 vs. 390
<b>13b</b>	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe Flow-Chart.
<b>14</b>	Aufnahme/Rekrutierung	
<b>14a</b>	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden/ Patienten und der Nachbeobachtung	Erste Visite der/des ersten Patient:in: 07. März 2017 Letzte Visite der/des letzten Patient:in: Laufende Studie
<b>14b</b>	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Laufende Studie
<b>a: nach CONSORT 2010</b>		

*Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.*

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



Abbreviations: ASaT=all subjects as treated; ITT=intent-to-treat; NAC=neoadjuvant chemotherapy.

Abbildung 78: Flow-Chart der Studie KEYNOTE 522

**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 4-89 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie KEYNOTE 522

## Studie: KEYNOTE 522

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht KEYNOTE 522: A Phase III, Randomized, Double-blind Study to Evaluate Pembrolizumab plus Chemotherapy vs Placebo plus Chemotherapy as Neoadjuvant Therapy and Pembrolizumab vs Placebo as Adjuvant Therapy for Triple Negative Breast Cancer (TNBC)	CSR
CSR: Clinical Study Report; TNBC: Triple-negativer Brustkrebs	

## 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 doppelblinde Studie.

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde 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 522 adäquat durchgeführt, die Gruppenzuteilung fand verdeckt statt. In dieser doppelblinden Studie waren sowohl die Patient:innen als auch das Prüfpersonal über den gesamten Behandlungsverlauf verblindet. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren wurden nicht identifiziert. Somit wird das Verzerrungspotenzial für die Studie KEYNOTE 522 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 doppelblinde Studie.

---

#### 2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

#### 3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

#### 4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja     nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** **niedrig**                       **hoch**

Begründung für die Einstufung:

---

Da es sich bei der Studie KEYNOTE 522 um eine doppelblinde Studie handelt, waren sowohl die Patient:innen als auch das Prüfpersonal über den gesamten Behandlungsverlauf verblindet. Der Endpunkt Gesamtüberleben wurde innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die alle randomisierten Patient:innen einschloss, unabhängig davon, ob sie die Studienmedikation erhalten haben oder nicht. Die Folgetherapien, die die Patient:innen erhielten, entsprechen den im deutschen Versorgungskontext in der jeweiligen Therapielinie gebräuchlichen Therapien und weisen keine relevanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsarmen auf. Sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren liegen nicht vor. Auch gibt es 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:

---

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** **ja**                       **unklar**                       **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** **ja**                       **unklar**                       **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja  neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig  hoch

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt Ereignisfreies Überleben (EFS) wurde innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die alle randomisierten Patient:innen einschloss, unabhängig davon, ob sie die Studienmedikation erhalten haben oder nicht. Da es sich bei der Studie KEYNOTE 522 um eine doppelblinde Studie handelt, waren sowohl die Patient:innen als auch das Prüfpersonal über den gesamten Behandlungsverlauf verblindet. Sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren liegen nicht vor. Auch gibt es keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Somit wird das Verzerrungspotenzial des Endpunkts Ereignisfreies Überleben (EFS) als niedrig bewertet.

**Endpunkt: Pathologische Komplettremission****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja  unklar  neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie.

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja  unklar  neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja  unklar  neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:



**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja       neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt Pathologische Komplettremission wurde innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die alle randomisierten Patient:innen einschloss, unabhängig davon, ob sie die Studienmedikation erhalten haben oder nicht. Da es sich bei der Studie KEYNOTE 522 um eine doppelblinde Studie handelt, waren sowohl die Patient:innen als auch das Prüfpersonal über den gesamten Behandlungsverlauf verblindet. Sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren liegen nicht vor. Auch gibt es keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Somit wird das Verzerrungspotenzial des Endpunkts Pathologische Komplettremission als niedrig bewertet.

**Endpunkt: Brusterhaltende Operation****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie.

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja       neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt Brusterhaltende Operation (BCS) wurde innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die alle randomisierten Patient:innen einschloss, unabhängig davon, ob sie die Studienmedikation erhalten haben oder nicht. Da es sich bei der Studie KEYNOTE 522 um eine doppelblinde Studie handelt, waren sowohl die Patient:innen als auch das Prüfpersonal über den gesamten Behandlungsverlauf verblindet. Sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren liegen nicht vor. Auch gibt es keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Somit wird das Verzerrungspotenzial des Endpunkts Brusterhaltende Operation als niedrig bewertet.

**Endpunkt: Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie.

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja       neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

Da es sich bei der Studie KEYNOTE 522 um eine doppelblinde Studie handelt, waren sowohl die Patient:innen als auch das Prüfpersonal über den gesamten Behandlungsverlauf verblindet. 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.

Die Rücklaufquoten betragen bei allen drei Fragebögen (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-BR23 und EQ-5D VAS) in der neoadjuvanten Phase über 70 %. In der adjuvanten Phase betrug die Rücklaufquote zu Beginn etwas über 60 % im Interventionsarm und etwas über 70 % im Kontrollarm. Über den weiteren Verlauf nimmt die Rücklaufquote weiter ab.

Nach einem Jahr Nachbeobachtung ist wiederum eine Rücklaufquote von fast 70 % in beiden Behandlungsarmen zu verzeichnen, nach 2 Jahren Nachbeobachtung beträgt die Rücklaufquote nur noch etwas über 30 % in beiden Behandlungsarmen. Gemäß statistischem Analyseplan werden daher in die Analyse mittels cLDA nur Beobachtungen bis ein Jahr Nachbeobachtung verwendet. In der kurativen Behandlungssituation ist eine vorübergehende Verschlechterung der Symptomatik und des Gesundheitszustandes zu erwarten; besonders relevant ist für die Patient:innen, dass nach erfolgter Therapie keine Einschränkungen durch die Erkrankung zu verzeichnen sind. Da zu diesen späten Zeitpunkten, die für die Patient:innen in der kurativen Behandlungssituation von besonderer Relevanz sind, die Rücklaufquoten unter 70 % sind, wird hier von einem hohen Verzerrungspotenzial ausgegangen.

Das Verzerrungspotenzial für die Endpunktkategorie Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand (anhand der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 sowie des EORTC QLQ-BR23 und der EQ-5D VAS) ist somit als hoch anzusehen.

**Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja       neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Da es sich bei der Studie KEYNOTE 522 um eine doppelblinde Studie handelt, waren sowohl die Patient:innen als auch das Prüfpersonal über den gesamten Behandlungsverlauf verblindet. 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.

Die Rücklaufquoten betragen bei beiden Fragebögen (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-BR23) in der neoadjuvanten Phase über 70 %. In der adjuvanten Phase betrug die Rücklaufquote zu Beginn etwas über 60 % im Interventionsarm und etwas über 70 % im Kontrollarm. Über den weiteren Verlauf nimmt die Rücklaufquote weiter ab. In der kurativen Behandlungssituation ist eine vorübergehende Abnahme der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zu erwarten, besonders relevant ist für die Patient:innen, dass nach erfolgter Therapie keine Einschränkungen durch die Erkrankung zu verzeichnen sind.

Nach einem Jahr Nachbeobachtung ist wiederum eine Rücklaufquote von fast 70 % in beiden Behandlungsarmen zu verzeichnen, nach 2 Jahren Nachbeobachtung beträgt die Rücklaufquote nur noch etwas über 30 % in beiden Behandlungsarmen. Gemäß statistischem Analyseplan werden daher in die Analyse mittels cLDA nur Beobachtungen bis ein Jahr Nachbeobachtung verwendet. In der kurativen Behandlungssituation ist eine vorübergehende Abnahme der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zu erwarten; besonders relevant ist für die Patient:innen, dass nach erfolgter Therapie keine Einschränkungen durch die Erkrankung zu verzeichnen sind. Da zu diesen späten Zeitpunkten,

die für die Patient:innen in der kurativen Behandlungssituation von besonderer Relevanz sind, die Rücklaufquoten unter 70 % sind, wird hier von einem hohen Verzerrungspotenzial ausgegangen. Das Verzerrungspotenzial für die Endpunktkategorie Gesundheitsbezogene Lebensqualität (anhand des globalen Gesundheitsstatus und der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 sowie der Funktionsskalen des EORTC QLQ-BR23) ist somit als hoch anzusehen.

---

**Endpunkt: Nebenwirkungen (Gesamtraten, gegliedert nach SOC und PT, AEOSI)****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Da es sich bei der Studie KEYNOTE 522 um eine doppelblinde Studie handelt, waren sowohl die Patient:innen als auch das Prüfpersonal über den gesamten Behandlungsverlauf verblindet. Der Endpunkt Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten wurde innerhalb der APaT-Population durchgeführt.

Diese umfasst alle Patient:innen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren, liegen nicht vor. Auch gibt es keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Nebenwirkungen 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**