

Dokumentvorlage, Version vom 16.12.2021

# Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

*Pembrolizumab (KEYTRUDA®)*

MSD Sharp & Dohme GmbH

## **Modul 4 A**

*Behandlung des primär fortgeschrittenen oder  
rezidivierenden Endometriumkarzinoms*

Medizinischer Nutzen und  
medizinischer Zusatznutzen,  
Patientengruppen mit therapeutisch  
bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 14.11.2024

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Inhaltsverzeichnis</b> .....	<b>1</b>
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>7</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>11</b>
<b>4 Modul 4 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>15</b>
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	16
4.2 Methodik.....	27
4.2.1 Fragestellung.....	27
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....	29
4.2.3 Informationsbeschaffung.....	31
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	36
4.2.5 Informationssynthese und -analyse.....	37
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....	57
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	57
4.3.2 Weitere Unterlagen.....	231
4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	240
4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise.....	240
4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	241
4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	246
4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte.....	247
4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	247
4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	247
4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen.....	247
4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten.....	247
4.6 Referenzliste.....	248
<b>Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche</b> .....	<b>253</b>
<b>Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/   Studienergebnisdatenbanken</b> .....	<b>256</b>
<b>Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente   mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)</b> .....	<b>258</b>
<b>Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in   Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken)</b> .....	<b>259</b>
<b>Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT</b> .....	<b>278</b>
<b>Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten</b> .....	<b>290</b>
<b>Anhang 4-G : Weitere Ergebnisse</b> .....	<b>313</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.....	17
Tabelle 4-2: Übersicht über die zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogenen Endpunkte der Studie KEYNOTE 868 .....	19
Tabelle 4-3: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für die Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen.....	30
Tabelle 4-4: Übersicht zu den Endpunktkategorien und Endpunkten.....	39
Tabelle 4-5: Systematik zur Darstellung des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT) .....	46
Tabelle 4-6: Kriterien für die Berechnung der Interaktionstests in Anlehnung an das IQWiG-Methodenpapier 7.0 .....	52
Tabelle 4-7: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	58
Tabelle 4-8: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	59
Tabelle 4-9: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	62
Tabelle 4-10: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	64
Tabelle 4-11: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	65
Tabelle 4-12: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	66
Tabelle 4-13: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	68
Tabelle 4-14: Charakterisierung der Studienpopulationen– RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	69
Tabelle 4-15: Charakterisierung der Studienpopulation (Therapieabbrecher, Studienabbrecher) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	71
Tabelle 4-16: Übersicht zu den Datenschnitten für KEYNOTE 868.....	75
Tabelle 4-17: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	76
Tabelle 4-18: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	77
Tabelle 4-19: Operationalisierung des Endpunkts Gesamtüberleben .....	82
Tabelle 4-20: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesamtüberleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	83

Tabelle 4-21: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	84
Tabelle 4-22: Überlebensrate zu spezifischen Zeitpunkten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	84
Tabelle 4-23: Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen für den Endpunkt Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	85
Tabelle 4-24: Operationalisierung des Endpunkts Progressionsfreies Überleben .....	86
Tabelle 4-25: Bewertung des Verzerrungspotenzials des Endpunkts Progressionsfreies Überleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	88
Tabelle 4-26: Ergebnisse für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	89
Tabelle 4-27: Ergebnisse für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben während der ersten Folgetherapie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	90
Tabelle 4-28: Operationalisierung des Endpunkts Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod .....	92
Tabelle 4-29: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	93
Tabelle 4-30: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	94
Tabelle 4-31: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	95
Tabelle 4-32: Übersicht der ersten onkologischen systemischen Folgetherapien bei Patient:innen mit und ohne Progress in der Studie KEYNOTE 868.....	97
Tabelle 4-33: Übersicht der ersten onkologischen systemischen Folgetherapien bei Patient:innen mit Progress in der Studie KEYNOTE 868 .....	98
Tabelle 4-34: Operationalisierung des Endpunkts Krankheitssymptomatik.....	101
Tabelle 4-35: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Krankheitssymptomatik (PROMIS Erschöpfung SF 7a, PROMIS Körperliche Funktionsfähigkeit SF 8c, FACT-En TOI, Belastung durch Nebenwirkungen der Krebstherapie und Neuropathie [FACT/GOG-Ntx-4]) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	103
Tabelle 4-36: Ergebnisse für den Endpunkt Krankheitssymptomatik (PROMIS Erschöpfung SF 7a, PROMIS Körperliche Funktionsfähigkeit SF 8c, FACT-En TOI, Belastung durch Nebenwirkungen der Krebstherapie und Neuropathie [FACT/GOG-Ntx-4]) über den Beobachtungszeitraum insgesamt (MMRM) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	105
Tabelle 4-37: Operationalisierung der ergänzenden Morbiditätsendpunkte .....	116
Tabelle 4-38: Bewertung des Verzerrungspotenzials der ergänzenden Morbiditätsendpunkte in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	117
Tabelle 4-39: Ergebnisse für den Endpunkt Objektive Ansprechrate aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	118

Tabelle 4-40: Operationalisierung des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten ..	119
Tabelle 4-41: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	121
Tabelle 4-42: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	122
Tabelle 4-43: Operationalisierung des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT).....	127
Tabelle 4-44: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ...	128
Tabelle 4-45: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	130
Tabelle 4-46: Ergebnisse für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	170
Tabelle 4-47: Ergebnisse für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	178
Tabelle 4-48: Ergebnisse für den Endpunkt Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse/ Nebenwirkungen/ Komplikationen (SOC und PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	187
Tabelle 4-49: Operationalisierung des Endpunkts Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI).....	192
Tabelle 4-50: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	193
Tabelle 4-51: Ergebnisse für den Endpunkt Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	194
Tabelle 4-52 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen.....	199
Tabelle 4-53: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie KEYNOTE 868 für den Endpunkt Gesamtüberleben (Teil 1).....	204
Tabelle 4-54: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie KEYNOTE 868 für den Endpunkt Gesamtüberleben (Teil 2).....	204
Tabelle 4-55: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie KEYNOTE 868 für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben (Teil 1).....	205
Tabelle 4-56: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie KEYNOTE 868 für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben (Teil 2).....	205
Tabelle 4-57: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie KEYNOTE 868 für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod .....	206
Tabelle 4-58: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie KEYNOTE 868 für den Endpunkt Krankheitssymptomatik (PROMIS Erschöpfung SF 7a, PROMIS Körperliche Funktionsfähigkeit SF 8c, FACT-En TOI, Belastung durch Nebenwirkungen der Krebstherapie und Neuropathie [FACT/GOG-Ntx-4]) .....	207
Tabelle 4-59: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie KEYNOTE 868 für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten.....	208

Tabelle 4-60: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie KEYNOTE 868 für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT)	209
Tabelle 4-61: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie KEYNOTE 868 für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT).....	211
Tabelle 4-62: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie KEYNOTE 868 für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) .....	212
Tabelle 4-63: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ( $p < 0,05$ ) für den Endpunkt Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	214
Tabelle 4-64: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ( $p < 0,05$ ) für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel....	216
Tabelle 4-65: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ( $p < 0,05$ ) für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	218
Tabelle 4-66: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ( $p < 0,05$ ) für den Endpunkt Krankheitssymptomatik (PROMIS Erschöpfung SF 7a, PROMIS Körperliche Funktionsfähigkeit SF 8c, FACT-En TOI, Belastung durch Nebenwirkungen der Krebstherapie und Neuropathie [FACT/GOG-Ntx-4]) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Teil 1).....	219
Tabelle 4-67: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ( $p < 0,05$ ) für den Endpunkt Krankheitssymptomatik (PROMIS Erschöpfung SF 7a, PROMIS Körperliche Funktionsfähigkeit SF 8c, FACT-En TOI, Belastung durch Nebenwirkungen der Krebstherapie und Neuropathie [FACT/GOG-Ntx-4]) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Teil 2).....	220
Tabelle 4-68: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ( $p < 0,05$ ) für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	222
Tabelle 4-69: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ( $p < 0,05$ ) für den Endpunkt Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse/ Nebenwirkungen/ Komplikationen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	223
Tabelle 4-70: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ( $p < 0,05$ ) für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) für SOC aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	224
Tabelle 4-71: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ( $p < 0,05$ ) für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) für PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	224
Tabelle 4-72: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ( $p < 0,05$ ) für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	229
Tabelle 4-73: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche .....	232

Tabelle 4-74: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	233
Tabelle 4-75: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	233
Tabelle 4-76: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche .....	233
Tabelle 4-77: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	234
Tabelle 4-78: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien .....	236
Tabelle 4-79: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien .....	236
Tabelle 4-80: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	236
Tabelle 4-81: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	237
Tabelle 4-82: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen ....	239
Tabelle 4-83: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	239
Tabelle 4-84: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	246
Tabelle 4-85 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie KEYNOTE 868 .....	279
Tabelle 4-86 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie KEYNOTE 868.....	291

**Abbildungsverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Abbildung 1: Mehrstufiges Vorgehen zur Durchführung von Subgruppenanalysen und methodisches Vorgehen zur Bewertung möglicher Effektmodifikationen (Eigene Darstellung).....	52
Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	61
Abbildung 3: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesamtüberleben der Studie KEYNOTE 868.....	85
Abbildung 4: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben der Studie KEYNOTE 868.....	90
Abbildung 5: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben während der ersten Folgetherapie der Studie KEYNOTE 868 .....	91
Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod der Studie KEYNOTE 868 .....	95
Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie der Studie KEYNOTE 868.....	96
Abbildung 8: Darstellung der Veränderung zu Studienbeginn über den Studienverlauf für den Endpunkt Krankheitssymptomatik: PROMIS Erschöpfung SF 7A aus der Studie KEYNOTE 868 .....	107
Abbildung 9: Darstellung der Veränderung zu Studienbeginn über den Studienverlauf für den Endpunkt Krankheitssymptomatik: PROMIS Körperliche Funktionsfähigkeit SF 8c aus der Studie KEYNOTE 868 .....	108
Abbildung 10: Darstellung der Veränderung zu Studienbeginn über den Studienverlauf für den Endpunkt Krankheitssymptomatik: FACT-En TOI aus der Studie KEYNOTE 868 .....	109
Abbildung 11: Darstellung der Veränderung zu Studienbeginn über den Studienverlauf für den Endpunkt Krankheitssymptomatik: FACT Subskala Körperliches Wohlbefinden aus der Studie KEYNOTE 868 .....	110
Abbildung 12: Darstellung der Veränderung zu Studienbeginn über den Studienverlauf für den Endpunkt Krankheitssymptomatik: FACT Subskala Funktionales Wohlbefinden aus der Studie KEYNOTE 868 .....	111
Abbildung 13: Darstellung der Veränderung zu Studienbeginn über den Studienverlauf für den Endpunkt Krankheitssymptomatik: FACT Endometriumkarzinomspezifische Subskala aus der Studie KEYNOTE 868 .....	112
Abbildung 14: Darstellung der Veränderung zu Studienbeginn über den Studienverlauf für den Endpunkt Krankheitssymptomatik: Belastung durch Nebenwirkungen der Krebstherapie aus der Studie KEYNOTE 868 .....	113
Abbildung 15: Darstellung der Veränderung zu Studienbeginn über den Studienverlauf für den Endpunkt Krankheitssymptomatik: Neuropathie (FACT/GOG-Ntx-4) aus der Studie KEYNOTE 868.....	114



Abbildung 16: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt der Studie KEYNOTE 868 .....	123
Abbildung 17: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse der Studie KEYNOTE 868 .....	124
Abbildung 18: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) der Studie KEYNOTE 868 .....	125
Abbildung 19: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse/ Nebenwirkungen/ Komplikationen der Studie KEYNOTE 868.....	126
Abbildung 20: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Herzerkrankungen für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 868.....	141
Abbildung 21: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Endokrine Erkrankungen für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 868.....	143
Abbildung 22: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Hyperthyreose für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 868.....	144
Abbildung 23: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Hypothyreose für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 868.....	145
Abbildung 24: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Mundtrockenheit für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 868.....	147
Abbildung 25: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Stomatitis für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 868.....	148
Abbildung 26: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Erbrechen für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 868.....	149
Abbildung 27: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 868.....	151
Abbildung 28: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Schüttelfrost für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 868.....	152
Abbildung 29: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Pyrexie für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 868.....	153
Abbildung 30: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 868.....	154

Abbildung 31: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 868.....	155
Abbildung 32: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Alaninaminotransferase erhöht für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 868 .....	157
Abbildung 33: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Aspartataminotransferase erhöht für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 868 .....	158
Abbildung 34: 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) der Studie KEYNOTE 868.....	159
Abbildung 35: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Hypoglykämie für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 868.....	161
Abbildung 36: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Hypokaliämie für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 868.....	162
Abbildung 37: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 868.....	163
Abbildung 38: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 868.....	164
Abbildung 39: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 868 .....	166
Abbildung 40: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Juckreiz für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 868.....	167
Abbildung 41: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Ausschlag für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 868.....	168
Abbildung 42: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Ausschlag makulo-papulös für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 868.....	169
Abbildung 43: 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 gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 868 .....	172
Abbildung 44: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 868 .....	173

Abbildung 45: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Untersuchungen für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 868 .....	174
Abbildung 46: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Erkrankungen des Nervensystems für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 868 .....	175
Abbildung 47: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 868 .....	176
Abbildung 48: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Gefäßerkrankungen für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 868.....	177
Abbildung 49: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 868 .....	181
Abbildung 50: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 868 .....	182
Abbildung 51: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Hyperglykämie für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 868.....	183
Abbildung 52: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Dyspnoe für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 868.....	185
Abbildung 53: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 868 .....	186
Abbildung 54: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schwerwiegende AEOSI der Studie KEYNOTE 868 .....	195
Abbildung 55: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schwere AEOSI (CTCAE-Grad 3-5) der Studie KEYNOTE 868 .....	196
Abbildung 56: Flow-Chart der Studie KEYNOTE 868 .....	289

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
Abs.	Absatz
AEOSI	Adverse Events of Special Interest (Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse)
AFT	Accelerated Failure Time
AMIce	Arzneimittel-Informationssystem
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ANCOVA	Analysis of Covariance (Kovarianzanalyse)
APaT	All-Participants-as-Treated
AUC	Area under the Curve
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
BICR	Blinded Independent Central Review
CBR	Clinical Benefit Rate (Klinische Nutzenrate)
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
COVID-19	Coronavirus Disease 2019 (Coronavirus-Krankheit-2019)
CPS	Combined Positive Score (Kombinierter positiver Score)
CT	Computertomografie
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CTEP	Cancer Therapy Evaluation Program
CTLA-4	Cytotoxic T-Lymphocyte-Associated Protein 4
CTR	Clinical Trials Register
dFDR	Double False Discovery Rate
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
dMMR	Deficient Mismatch Repair (Mismatch-Reparatur-Defizienz)
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EG	Europäische Gemeinschaft
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittel-Agentur)
EU-CTR	EU Clinical Trials Register
FACT-En TOI	Functional Assessment of Cancer Therapy – Endometrial Trial Outcome Index
FACT-G	Functional Assessment of Cancer Therapy-General

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
FACT/GOG-Ntx-4	Functional Assessment of Cancer Therapy/Gynecologic Oncology Group-Neurotoxicity 4
FAS	Full-Analysis-Set
FDA	Food and Drug Administration
FDR	False Discovery Rate
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HR	Hazard Ratio
HTA	Health Technology Assessment
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use
IHC	Immunhistochemie
IPCW	Inverse-Probability-of-Censoring Weighting
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention-To-Treat
i. v.	Intravenös
IWRS	Interaktives Web Response System
KI	Konfidenzintervall
KOF	Körperoberfläche
MEDLINE	Medical Literature Analyses and Retrieval System Online
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MSI-H	Hochfrequente Mikrosatelliteninstabilität
m <sup>2</sup>	Quadratmeter
mg	Milligramm
MMR	Mismatch-Reparatur
MMRM	Mixed-Effect Model Repeated Measure
MRT	Magnetresonanztomografie
MTC	Mixed Treatment Comparison
N	Anzahl der Patient:innen
n	Patient:innen mit Ereignis
NCI	National Cancer Institute
n.a.	Not applicable (nicht anwendbar)
n.c.	Not calculated (nicht berechnet)

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
n. s.	Non-Significant (adjusted p-value $\geq 0.05$ )
OS	Overall Survival (Gesamtüberleben)
PD-1	Programmed Cell Death-1
PD-L1	Programmed Cell Death-Ligand-1
PFR	Progression-Free Survival (Progressionsfreies Überleben)
pMMR	Proficient Mismatch Repair (Mismatch-Reparatur-Profizienz)
PRO	Patient-Reported Outcomes (Patientenberichtete Endpunkte)
PROMIS	Patient-Reported Outcomes Measurement Information System
PT	Preferred Term (Bevorzugter Begriff)
Q1	Erstes Quartil
Q3	Drittes Quartil
RCT	Randomized Controlled Trial (Randomisierte kontrollierte Studie)
(ir)RECIST	(Immune-related) Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
RPSFT	Rank Preserving Structural Failure Time
RR	Relatives Risiko
SD	Standard Deviation (Standardabweichung)
SE	Standard Error (Standardfehler)
SF	Short Form
SGB	Sozialgesetzbuch
SMD	Standardisierte Mittelwertdifferenz
SMQs	Standardised MedDRA Queries
SOC	System Organ Class (Systemorganklasse)
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
TOI	Trial Outcome Index
TTE	Time-To-Event
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
VAS	Visual Analogue Scale (visuelle Analogskala)
VerfO	Verfahrensordnung
WHO	World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ZNS	Zentralnervensystem
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 Carboplatin und Paclitaxel gefolgt von Pembrolizumab Monotherapie als Erhaltungstherapie, im Folgenden Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel genannt, zur Erstlinienbehandlung im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) bei erwachsenen Patient:innen mit primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom, die für eine systemische Therapie geeignet sind.

MSD Sharp & Dohme GmbH (nachfolgend als MSD bezeichnet) folgt der Entscheidung des Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) hinsichtlich der festgelegten zVT und wählt Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel für die im Anwendungsgebiet betrachtete Patientenpopulation als zVT (siehe auch Abschnitt 3.1.2 im Modul 3). Der Nachweis des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel gegenüber der vom G-BA definierten zVT erfolgt auf Basis einer randomisierten kontrollierten Studie (Randomized Controlled Trial, RCT) (siehe Abschnitt 4.3.1.3).

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

### Datenquellen

Neben der Suche in internen Informationssystemen und Datenbanken wurde eine systematische Literaturrecherche innerhalb externer Datenbanken durchgeführt. Die systematische bibliografische Literaturrecherche erfolgte in den Datenbanken Medical Literature Analyses and Retrieval System Online (MEDLINE), EMBASE und Cochrane Central Register of Controlled Trials. Zudem wurde eine systematische Suche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov und EU Clinical Trials Register (EU-CTR) durchgeführt. Des Weiteren wurden die Internetseite des G-BA, das Suchportal der europäischen Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency, EMA) sowie das Arzneimittel-Informationssystem (AMIce) nach bewertungsrelevanten Dokumenten durchsucht. Mit der Suche in den herangezogenen Datenquellen konnte die Zulassungsstudie KEYNOTE 868 identifiziert werden. Diese dient als Grundlage für den Nachweis des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens im vorliegenden Anwendungsgebiet.

### Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

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

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

Einschlusskriterien		Ausschlusskriterien
E1 Patientenpopulation	Erwachsene Patient:innen mit primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom, die für eine systemische Therapie geeignet sind	Nicht E1
E2 Prüfintervention	Pembrolizumab (KEYTRUDA®) 200 mg alle drei Wochen in der Kombinationsphase und 400 mg alle sechs Wochen in der Erhaltungsphase, als 30-minütige, intravenöse Infusion in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel (1)	Nicht E2
E3 Vergleichsintervention	Carboplatin und Paclitaxel	Nicht E3
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>a</sup>
<p>a: Nicht E7 sowie jeglicher Publikationstyp, in welchem keine zusätzlichen Informationen (zu bereits identifizierten Informationsquellen) dargestellt werden. Dies beinhaltet auch in der bibliografischen Literaturrecherche identifizierte Studienregistereinträge, welche ebenfalls in der Studienregistersuche identifiziert werden</p> <p>mg: Milligramm; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie</p>		

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

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

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

Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität (außer die patientenberichteten Endpunkte zur Krankheitssymptomatik) und Nebenwirkungen wird die Kaplan-Meier-Methode angewandt. Als Effektschätzer für den Gruppenvergleich wird das Hazard Ratio (HR) mit dem entsprechenden 95 %-Konfidenzintervall (KI) unter Angabe des gewählten statistischen Modells und der eingeschlossenen Einflussgrößen angegeben. Für die patientenberichteten Endpunkte zur Krankheitssymptomatik werden Mixed-Effect Model Repeated Measure (MMRM)-Analysen dargestellt. Geeignete Sensitivitätsanalysen und ergänzende Analysen auf Endpunktebene werden neben den Hauptanalysen berichtet.

Zur Bestimmung möglicher Effektmodifikatoren werden ergänzend zu den Ergebnissen der Gesamtpopulation auch die Ergebnisse der Subgruppenanalysen dargestellt. Für die patientenrelevanten Endpunkte aus den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen werden entsprechend der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA Subgruppen zu Alter, Krankheitsschwere und Region dargestellt. Zudem werden alle a priori definierten Subgruppenmerkmale für den primären Endpunkt Progressionsfreies Überleben sowie den Endpunkt Gesamtüberleben auf mögliche Effektmodifikationen berücksichtigt. Darüber hinaus werden für die patientenrelevanten Endpunkte aus den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen zusätzlich die Subgruppen berichtet, die aus medizinischer Perspektive wichtige Indikatoren für die Erkrankung sind.

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

Daten zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel stehen in Form der direkt mit der zVT vergleichenden Studie KEYNOTE 868 zur Verfügung. Die Studie KEYNOTE 868 ist eine doppelblinde, multizentrische, randomisierte und Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel gegenüber der Therapie mit Placebo in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel zur Erstlinienbehandlung des primär fortgeschrittenen oder rezidivierenden Endometriumkarzinoms bei Erwachsenen, die für eine systemische Therapie geeignet sind. In der vorliegenden Nutzenbewertung wird entsprechend Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel gegenüber Placebo in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel betrachtet.

Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Mismatch-Reparatur (MMR)-Status (Mismatch-Reparatur-Defizienz [Deficient Mismatch Repair, dMMR]) (Ja vs. Nein), vorherige Chemotherapie (Ja vs. Nein) sowie Krankheitsschwere (Eastern Cooperative Oncology Group [ECOG]-Leistungsstatus 0 oder 1 vs. 2) in die zwei Studienarme.

Die Studie KEYNOTE 868 berichtet die für die vorliegende Nutzenbewertung patientenrelevanten Endpunkte der Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, und Nebenwirkungen. Die im Dossier betrachtete Patientenpopulation setzt sich zusammen aus der dMMR- und Mismatch-Reparatur-Profizienz (Proficient Mismatch Repair, pMMR)-Population der Studie. Es liegen Ergebnisse von zwei Datenschnitten vor (erster Datenschnitt dMMR 16. Dezember 2022, pMMR 06. Dezember 2022, Interimsanalyse – präspezifiziert; zweiter

Datenschnitt 18. August 2023, Regulatory Update Report – post-hoc). Aufgrund der längeren Beobachtungsdauer wird für die vorliegende Nutzenbewertung der Datenschnitt des Regulatory Update Reports (18. August 2023) zur Ableitung des Zusatznutzens für alle Wirksamkeitsendpunkte sowie unerwünschte Ereignisse herangezogen. Die patientenberichteten Endpunkte werden bis zum Zeitpunkt der Interimsanalyse herangezogen, da dies die längste Beobachtungsdauer darstellt und eine Entblindung nach diesem Datenschnitt stattfand.

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 868

Studie: KEYNOTE 868 <sup>a</sup>	Pembrolizumab + Chemotherapie <sup>b/</sup> Pembrolizumab			Placebo + Chemotherapie <sup>b/</sup> Placebo			Pembrolizumab + Chemotherapie <sup>b/</sup> Pembrolizumab vs. Placebo + Chemotherapie <sup>b/</sup> Placebo	
<b>Mortalität</b>								
	Patient:innen mit Ereignis		Mediane Ereignis- zeit <sup>c,d</sup>	Patient:in- nen mit Ereignis		Mediane Ereignis- zeit <sup>c,d</sup>	Hazard Ratio <sup>e</sup>	p-Wert <sup>e,g</sup>
	N <sup>h</sup>	n (%)	[95 %-KI]	N <sup>h</sup>	n (%)	[95 %-KI]	[95 %-KI]	
Gesamtüberleben	408	94 (23,0)	Nicht erreicht [-; -]	411	119 (29,0)	32,2 [27,4; 42,7]	0,74 [0,57; 0,97]	0,031
<b>Morbidität</b>								
	Patient:innen mit Ereignis		Mediane Ereignis- zeit <sup>c,d</sup>	Patient:in- nen mit Ereignis		Mediane Ereignis- zeit <sup>c,d</sup>	Hazard Ratio <sup>e</sup>	p-Wert <sup>e,g</sup>
	N <sup>h</sup>	n (%)	[95 %-KI]	N <sup>h</sup>	n (%)	[95 %-KI]	[95 %-KI]	
Progressionsfreies Überleben	408	199 (48,8)	16,8 [13,1; 19,8]	411	257 (62,5)	9,4 [8,5; 11,2]	0,62 [0,51; 0,75]	< 0,001
Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod	408	190 (46,6)	17,2 [14,0; 22,5]	411	289 (70,3)	9,2 [8,4; 9,9]	0,48 [0,40; 0,58]	< 0,001
<b>Morbidität</b>								
<b>Krankheitssymptomatik</b>								
	Mittelwert zu Baseline		Mittlere Änderung zur Baseline	Mittelwert zu Baseline		Mittlere Änderung zur Baseline	MWD <sup>k</sup>	SMWD <sup>l</sup>
	N <sup>i</sup>	(SD) <sup>j</sup>	(SE) <sup>k</sup>	N <sup>i</sup>	(SD) <sup>j</sup>	(SE) <sup>k</sup>	[95 %-KI]	[95 %-KI]
Ergebnisse für den Endpunkt Krankheitssymptomatik (PROMIS Erschöpfung SF 7a) über den Beobachtungszeitraum insgesamt (MMRM)								
PROMIS Erschöpfung SF 7a	207	50,94 (8,16)	3,04 (0,44)	203	51,11 (7,96)	2,27 (0,45)	0,77 [-0,37; 1,92]	-
Ergebnisse für den Endpunkt Krankheitssymptomatik (PROMIS Körperliche Funktionsfähigkeit SF 8c) über den Beobachtungszeitraum insgesamt (MMRM)								
PROMIS Körperliche Funktions- fähigkeit SF 8c	202	45,54 (8,69)	-1,91 (0,44)	199	45,89 (9,41)	-1,99 (0,44)	0,08 [-1,05; 1,21]	-
Ergebnisse für den Endpunkt Krankheitssymptomatik (FACT-En TOI Auswertungen) über den Beobachtungszeitraum insgesamt (MMRM)								
Trial Outcome Index	215	96,03 (16,11)	-2,58 (0,85)	220	94,11 (18,58)	-0,69 (0,86)	-1,89 [-4,08; 0,30]	-
Subskala Körperliches Wohlbefinden	223	23,36 (4,99)	-2,14 (0,29)	224	22,93 (5,33)	-1,54 (0,29)	-0,59 [-1,34; 0,16]	-

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

Studie: KEYNOTE 868 <sup>a</sup>	Pembrolizumab + Chemotherapie <sup>b/</sup> Pembrolizumab			Placebo + Chemotherapie <sup>b/</sup> Placebo			Pembrolizumab + Chemotherapie <sup>b/</sup> Pembrolizumab vs. Placebo + Chemotherapie <sup>b/</sup> Placebo	
Subskala Funktionales Wohlbefinden	220	18,41 (6,31)	-0,67 (0,34)	221	17,86 (7,34)	-0,28 (0,35)	-0,39 [-1,27; 0,49]	-
Subskala Endometriumkarzinom	220	54,03 (7,75)	0,50 (0,38)	224	53,48 (9,51)	1,18 (0,38)	-0,68 [-1,66; 0,30]	-
Belastung durch Nebenwirkungen der Krebstherapie	212	3,62 (0,88)	-1,01 (0,07)	203	3,64 (0,82)	-0,82 (0,07)	-0,19 [-0,36; -0,01]	-0,17 [-0,32; -0,01]
Ergebnisse für den Endpunkt Krankheitssymptomatik (Neuropathie [FACT/GOG-Ntx-4]) über den Beobachtungszeitraum insgesamt (MMRM)								
Neuropathie (FACT/GOG-Ntx-4)	221	14,14 (3,10)	-3,63 (0,26)	215	14,04 (3,02)	-3,22 (0,26)	-0,41 [-1,07; 0,25]	-
<b>Nebenwirkungen</b>								
<i>Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten</i>								
	<b>N<sup>m</sup></b>	<b>Patient:innen mit Ereignis n (%)</b>	<b>Mediane Ereigniszeit<sup>c,d</sup> [95 %-KI]</b>	<b>N<sup>m</sup></b>	<b>Patient:innen mit Ereignis n (%)</b>	<b>Mediane Ereigniszeit<sup>c,d</sup> [95 %-KI]</b>	<b>Hazard Ratio<sup>f</sup> [95 %-KI]</b>	<b>p-Wert<sup>f,g</sup></b>
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	391	155 (39,6)	Nicht erreicht [-; -]	388	82 (21,1)	Nicht erreicht [-; -]	1,87 [1,43; 2,44]	< 0,001
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)	391	257 (65,7)	17,7 [13,3; 20,3]	388	191 (49,2)	28,1 [18,9; 74,0]	1,34 [1,11; 1,61]	0,003
Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse/ Nebenwirkungen/ Komplikationen	391	71 (18,2)	104,1 [104,1; -]	388	28 (7,2)	Nicht erreicht [-; -]	1,63 [1,04; 2,55]	0,032
<p>a: Datenschnitt: Regulatory Update Report (18. August 2023) für alle Endpunkte außer der patientenberichteten Endpunkte; Interimsanalyse (06. Dezember 2022) für patientenberichtete Endpunkte</p> <p>b: Chemotherapie: Carboplatin und Paclitaxel</p> <p>c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier)-Methode für zensierte Daten</p> <p>d: Für die Endpunktkategorien Mortalität und Morbidität außer patientenberichtete Endpunkte: Mediane Ereigniszeit in Monaten; für die Sicherheitsendpunkte: Mediane Ereigniszeit in Wochen</p> <p>e: Für die Endpunktkategorie Gesamtüberleben, Progressionsfreies Überleben und Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod: Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Efron's Methode des tie handling mit Behandlung als Kovariate, stratifiziert nach MMR-status und Vorheriger Chemotherapie</p> <p>f: Für die Endpunktkategorie Nebenwirkungen: Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Efron's Methode des tie handling mit Behandlung als Kovariate</p> <p>g: Zweiseitiger p-Wert mittels Wald-Test</p> <p>h: Anzahl der Patient:innen: Intention-To-Treat-Population</p> <p>i: Anzahl der Patient:innen in der Full-Analysis-Set-Population mit verfügbaren Daten</p> <p>j: Der Mittelwert und die Standardabweichung zu Baseline werden basierend auf der Anzahl der Patient:innen berechnet, für die Daten vorliegen</p> <p>k: MMRM: Änderung zu Baseline mit Behandlung, Erhebungszeitpunkt, Ausgangswert, Stratifikationsfaktor Vorherige Chemotherapie und Alter zu Baseline als Kovariablen. Die Zeit wurde als kontinuierliche Variable im Modell verwendet. Für das Modell wurde die „Spatial Power“ Kovarianzmatrix verwendet</p> <p>l: Die standardisierte Mittelwertdifferenz (Hedges' g) wird nur berechnet, wenn das Konfidenzintervall für die Mittelwertdifferenz die Null ausschließt</p> <p>m: Anzahl der Patient:innen: All-Participants-as-Treated-Population</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; FACT-En TOI: Functional Assessment of Cancer Therapy – Endometrial Trial Outcome Index; FACT/GOG-NTx-4: Functional Assessment of Cancer Therapy/Gynecologic Oncology Group – Neurotoxicity 4; KI: Konfidenzintervall; MMR: Mismatch-Reparatur; MMRM: Mixed-Effect Model Repeated Measures; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl der Patient:innen; n: Patient:innen mit Ereignis; PROMIS: Patient-Reported Outcomes Measurement Information System; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SF: Short Form; SMWD: Standardisierte Mittelwertdifferenz</p>								

## **Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen**

Im Einzelnen begründet sich der medizinische Nutzen und medizinische Zusatznutzen von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel zur Erstlinienbehandlung im Vergleich zur zVT bei erwachsenen Patient:innen mit primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom, die für eine systemische Therapie geeignet sind, in Bezug auf die Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen wie folgt:

### **Mortalität**

#### ***Gesamtüberleben***

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel (HR [95 %-KI]: 0,74 [0,57; 0,97];  $p = 0,031$ ). Das entspricht einer Verringerung des Sterberisikos für die Patient:innen im Pembrolizumab-Arm im Vergleich zum Kontrollarm um 26,0 %. Die mediane Überlebenszeit wurde bei Patient:innen, die mit Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel behandelt wurden, nicht erreicht und lag bei Patient:innen, die Placebo in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel erhalten haben, bei 32,2 Monaten. Die Überlebensrate zu Monat 12 betrug 86,1 % im Pembrolizumab-Arm und 82,5 % im Kontrollarm, zu Monat 18 betrug die Überlebensrate 75,85 % im Pembrolizumab-Arm bzw. 69,2 % im Kontrollarm. Alle durchgeführten Sensitivitätsanalysen bestätigen die Ergebnisse der Intention-To-Treat (ITT)-Analyse und zeigen eine statistisch signifikante Überlegenheit von Pembrolizumab.

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

Durch eine Behandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel kann von einer gegenüber der zVT bisher nicht erreichten moderaten und nicht nur geringfügigen Verbesserung des therapielevanten Nutzens ausgegangen werden. Die Überlebensdauer der Patient:innen konnte durch eine Behandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel moderat verlängert und das Sterberisiko gesenkt werden.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben ergibt sich somit ein **Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen** von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel gegenüber Placebo in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel.

### **Morbidität**

#### ***Progressionsfreies Überleben***

Für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel (HR [95 %-KI]: 0,62 [0,51; 0,75];  $p < 0,001$ ). Das entspricht einer Verringerung des Progressionsrisikos für die Patient:innen im Pembrolizumab-Arm im Vergleich zum Kontrollarm um 38,0 %. Das mediane progressionsfreie Überleben lag bei Patient:innen, die mit Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel behandelt wurden, bei

16,8 Monaten und bei Patient:innen, die Placebo in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel erhalten haben, bei 9,4 Monaten.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben ist als hoch zu bewerten.

Durch eine Behandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel kann von einer gegenüber der zVT bisher nicht erreichten deutlichen Verbesserung des therapierelevanten Nutzens ausgegangen werden. Das progressionsfreie Überleben der Patient:innen konnte erheblich durch eine Behandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel verlängert werden.

Für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben ergibt sich somit ein **Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen** von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel gegenüber Placebo in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel.

### ***Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod***

Für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel (HR [95 %-KI]: 0,48 [0,40; 0,58];  $p < 0,001$ ). Die mediane Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod lag bei Patient:innen, die mit Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel behandelt wurden, bei 17,2 Monaten und bei Patient:innen, die Placebo in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel erhalten haben, bei 9,2 Monaten. Der Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie wird ergänzend dargestellt.

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

Durch eine Behandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel kann von einer gegenüber der zVT bisher nicht erreichten deutlichen Verbesserung des therapierelevanten Nutzens ausgegangen werden. Die Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod der Patient:innen konnte erheblich durch eine Behandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel verlängert werden.

Für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod ergibt sich somit ein **Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen** von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel gegenüber Placebo in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel.

### ***Krankheitssymptomatik***

Der Endpunkt Krankheitssymptomatik wird anhand der Fragebögen Patient-Reported Outcomes Measurement Information System (PROMIS) Erschöpfung Short Form (SF) 7a, PROMIS Körperliche Funktionsfähigkeit SF 8c, Functional Assessment of Cancer Therapy – Endometrial Trial Outcome Index (FACT-En TOI), Belastung durch Nebenwirkungen der Krebstherapie sowie Neuropathie (FACT/Gynecologic Oncology Group – Neurotoxicity 4 [FACT/GOG-NTx-4]) erhoben. Für den Endpunkt Krankheitssymptomatik zeigen sich in den

MMRM-Auswertungen des PROMIS Erschöpfung SF 7a, PROMIS Körperliche Funktionsfähigkeit SF 8c, FACT-En TOI sowie Neuropathie (FACT/GOG-Ntx-4) jeweils keine statistisch signifikanten oder klinisch relevanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Bei der MMRM-Auswertung zu Belastung durch Nebenwirkungen der Krebstherapie zeigt sich zwar ein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich der Mittelwertdifferenz. Das 95 %-KI der zugehörigen standardisierten Mittelwertdifferenz (Hedges' g) liegt allerdings nicht vollständig außerhalb des irrelevanten Bereichs von -0,2 bis 0,2, sodass nicht ausgeschlossen werden kann, dass auch der Effekt in einem irrelevanten Bereich liegt. Es kann somit hinsichtlich der mittleren Änderung der Krankheitssymptomatik gemäß der Belastung durch Nebenwirkungen der Krebstherapie nicht von einem klinisch relevanten Unterschied zugunsten oder zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel ausgegangen werden.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Krankheitssymptomatik (anhand der Fragebögen PROMIS Erschöpfung SF 7a, PROMIS Körperliche Funktionsfähigkeit SF 8c, FACT-En TOI, Belastung durch Nebenwirkungen der Krebstherapie sowie Neuropathie [FACT/GOG-Ntx-4]) ist als hoch zu bewerten.

Für den Endpunkt Krankheitssymptomatik ist ein **Zusatznutzen** von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel gegenüber Placebo in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel als **nicht belegt** anzusehen.

### **Nebenwirkungen**

Bei den Gesamtraten der unerwünschten Ereignisse zeigen sich statistisch signifikante Unterschiede bei den Endpunkten Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (HR [95 %-KI]: 1,87 [1,43; 2,44];  $p < 0,001$ ), Schwere unerwünschte Ereignisse (HR [95 %-KI]: 1,34 [1,11; 1,61];  $p = 0,003$ ) sowie Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse/ Nebenwirkungen/ Komplikationen (HR [95 %-KI]: 1,63 [1,04; 2,55];  $p = 0,032$ ) zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel gegenüber Placebo in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel. Dies spiegelt sich nicht in den Ergebnissen der Krankheitssymptomatik wider.

Bei der Studie KEYNOTE 868 handelt es sich um eine akademische Studie, die im Rahmen des Cancer Therapy Evaluation Program (CTEP) vom US-amerikanischen National Cancer Institute (NCI) gesponsert und von der Studiengruppe NRG Oncology durchgeführt wurde. Dabei wurden die unerwünschten Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten, nicht explizit erfasst. MSD wertet diese unerwünschten Ereignisse nachträglich aus und wählt hierbei einen konservativen Ansatz zur Zuordnung der möglichen unerwünschten Ereignisse/ Nebenwirkungen/ Komplikationen, die zum Therapieabbruch führten. Hierbei wurden die unerwünschten Ereignisse/ Nebenwirkungen/ Komplikationen, die um das Datum des Therapieabbruchs der Studienmedikation beschrieben wurden, als unerwünschte Ereignisse/ Nebenwirkungen/ Komplikationen, die zum Therapieabbruch geführt haben, gewertet.



Des Weiteren wurden unerwünschte Ereignisse von CTEP/NRG nach Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)-Kriterien erfasst, sodass MSD eine Reihe von Programmier-/ Mapping-Schritten durchgeführt hat, um die unerwünschten Ereignisse im Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA)-Format auswerten zu können. Aufgrund dessen ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten insgesamt als hoch zu bewerten.

Insgesamt stimmt das in der Studie KEYNOTE 868 beobachtete Sicherheitsprofil von Pembrolizumab mit dem (bereits in der Fachinformation ausgewiesenen) etablierten Sicherheitsprofil von Pembrolizumab überein. Es wurden keine neuen Sicherheitssignale beobachtet, die Nebenwirkungen sind in der Ärzteschaft bekannt und gut behandelbar.

Für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten ergibt sich somit aufgrund der beschriebenen Ergebnisse zuungunsten von Pembrolizumab, im Kontext keiner neuen Sicherheitssignale und der Unsicherheiten durch die aufgeführten Verzerrungseffekte, **kein Zusatznutzen** von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel gegenüber Placebo in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel.

### Gesamtfazit

Die Ableitung des Zusatznutzens für Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel zur Erstlinienbehandlung des primär fortgeschrittenen oder rezidivierenden Endometriumkarzinoms bei Erwachsenen, die für eine systemische Therapie geeignet sind, basiert auf der randomisierten, multizentrischen, Placebo-kontrollierten, doppelblinden Phase-III-Studie KEYNOTE 868.

Durch eine Behandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel kann von einer gegenüber der zVT bisher nicht erreichten moderaten Verbesserung des therapierelevanten Nutzens ausgegangen werden. Die Überlebensdauer der Patient:innen konnte moderat durch eine Behandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel verlängert und das Sterberisiko gesenkt werden.

Diese patientenrelevante Verbesserung spiegelt sich noch deutlicher im Progressionsfreien Überleben wider und ebenso bei der Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod, die erheblich verlängert wird. So können die Patient:innen klinisch relevant länger vor dem Fortschreiten der Erkrankung und vor den Belastungen, die mit einer Folgetherapie einhergehen, bewahrt werden.

Es ist zu bemerken, dass eine Entblindung der Prüffärzt:innen und Patient:innen zum 03. Februar 2023 stattgefunden hat. Gründe für eine vorzeitige Entblindung waren eine Infektion mit der Coronavirus-Krankheit-2019 (Coronavirus Disease 2019, COVID-19) oder ein Progress. Nach der Entblindung erfolgte bei einigen Patient:innen, auch ohne Progress, ein Wechsel auf eine andere systemische onkologische Therapie. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und auch bei Therapiewechsel weiterhin eingehalten. Die Patient:innen wurden somit in dem Arm ausgewertet, in den sie randomisiert wurden.

Daher kann eine Verzerrung bei den Endpunkten Gesamtüberleben, Progressionsfreies Überleben und Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod, welche potenziell zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel ist, nicht ausgeschlossen werden. Das Ausmaß der signifikanten Vorteile in den genannten Endpunkten ist in Wahrheit möglicherweise größer.

Bei den Gesamtraten der unerwünschten Ereignisse zeigen sich statistisch signifikante Unterschiede bei den Endpunkten Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, Schwere unerwünschte Ereignisse sowie Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse/ Nebenwirkungen/ Komplikationen zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel gegenüber Placebo in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel. Dies spiegelt sich nicht in den Ergebnissen der Krankheitssymptomatik wider.

Insgesamt stimmt das in der Studie KEYNOTE 868 beobachtete Sicherheitsprofil von Pembrolizumab mit dem (bereits in der Fachinformation ausgewiesenen) etablierten Sicherheitsprofil von Pembrolizumab überein. Es wurden keine neuen Sicherheitssignale beobachtet, die Nebenwirkungen sind in der Ärzteschaft bekannt und gut behandelbar.

Bei der Studie KEYNOTE 868 handelt es sich um eine akademische Studie, die im Rahmen des CTEP vom US-amerikanischen NCI gesponsert und von der Studiengruppe NRG Oncology durchgeführt wurde. Diese Studie wurde primär aus akademischem Interesse entworfen und durchgeführt, dabei war eine mögliche Einreichung bei Zulassungsbehörden und eine Bewertung im Rahmen eines Health Technology Assessments (HTA) für die Studiengruppe zum Zeitpunkt des Studienbeginns nachrangig. Aufgrund der positiven Ergebnisse der Studie KEYNOTE 868 wurde diese in einer Zusammenarbeit von NRG Oncology und MSD letztendlich zur Zulassung gebracht.

Obwohl es zwischen Industrie und akademischen Gruppen Unterschiede hinsichtlich der Zielsetzung der Studie, des Studiendesigns und der Erfassung von Daten gibt, die gewisse Herausforderungen mit sich bringen, sind derartige Kooperationen sehr wertvoll und wichtig, um die Patient:innen im Anwendungsgebiet zu erreichen.

Trotz dieser aufgeführten Aspekte ist eine hohe Datenqualität gewährleistet, was durch erfolgreiche Zulassungsanträge in verschiedenen Regionen sowie die Zulassung durch die Food and Drug Administration (FDA) und EMA für die Studie KEYNOTE 868 belegt ist. Auch wenn die Studienergebnisse aufgrund des Therapiewechsels und der Erfassung der Daten ein erhöhtes Verzerrungspotenzial aufweisen, zeigen die – potenziell unterschätzten – positiven und statistisch signifikanten Effekte auf das Gesamtüberleben, das Progressionsfreie Überleben und die Zeit bis zu ersten Folgetherapie oder Tod, dass Pembrolizumab eine wichtige Therapieoption im Anwendungsgebiet ist. Aus ethischer Verantwortung hat sich MSD dazu entschieden, die Studie KEYNOTE 868 zur Zulassung einzureichen, um sicherzustellen, dass Patient:innen im Anwendungsgebiet Zugang zur wirksamen Behandlungsmöglichkeit mit Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel haben.

In der Gesamtschau ergibt sich aufgrund der gezeigten Vorteile in der Mortalität und Morbidität, welche mit den beschriebenen Unsicherheiten einhergehen, ein **Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren, mindestens jedoch geringen Zusatznutzen** von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel.

## 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 Carboplatin und Paclitaxel zur Erstlinienbehandlung im Vergleich zur zVT bei erwachsenen Patient:innen mit primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom, die für eine systemische Therapie geeignet sind.

#### **Patientenpopulation**

Im vorliegenden Anwendungsgebiet handelt es sich um die Indikationserweiterung von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel zur Erstlinienbehandlung des primär fortgeschrittenen oder rezidivierenden Endometriumkarzinoms bei Erwachsenen, die für eine systemische Therapie geeignet sind. Es wird davon ausgegangen, dass für diese Patient:innen eine Intervention mit kurativer Zielsetzung nicht angezeigt ist; die Patient:innen befinden sich im palliativen Setting.

## Intervention

Für die Behandlung von erwachsenen Patient:innen mit primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom, die für eine systemische Therapie geeignet sind, beträgt die empfohlene Dosis von Pembrolizumab in der Kombinationsphase 200 mg, die parallel zur Chemotherapie einmal alle drei Wochen (21-tägiger Zyklus, 6 Zyklen) als intravenöse Infusion über 30 Minuten gegeben wird. Anschließend erfolgt in der Erhaltungsphase die Gabe von Pembrolizumab als Monotherapie in einer Dosierung von 400 mg einmal alle sechs Wochen (42-Tage-Zyklus, 14 Zyklen). Die Patient:innen sollten mit Pembrolizumab (KEYTRUDA®) bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Auftreten unzumutbarer Toxizität behandelt werden (1).

Im Rahmen der Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel soll die Dosierung dieser Therapie gemäß Fachinformationen und/oder Fachliteratur erfolgen.

## Vergleichstherapie

Der G-BA legte im Rahmen der Beratungsanforderung 2022-B-234 die zVT zur Erstlinienbehandlung des primär fortgeschrittenen oder rezidivierenden Endometriumkarzinoms wie folgt fest (2):

- „Eine systemische Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe“

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

- Cisplatin in Kombination mit Doxorubicin,
- Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel

Im Verfahren zur Nutzenbewertung von Dostarlimab legte der G-BA, abweichend von der oben genannten zVT, ausschließlich die Kombination Carboplatin und Paclitaxel als geeigneten Komparator im Anwendungsgebiet des primär fortgeschrittenen oder rezidivierenden Endometriumkarzinoms mit dMMR bzw. hochfrequenter Mikrosatelliteninstabilität (MSI-H) fest (3). Damit folgt der G-BA der aktualisierten Empfehlung der S3-Leitlinie, der zufolge Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel evidenzbasiert aufgrund der besseren Verträglichkeit vorrangig zur chemotherapeutischen Behandlung eines fortgeschrittenen oder rezidivierten Endometriumkarzinoms eingesetzt werden soll (4). Basierend auf den Empfehlungen der S3-Leitlinie sowie der vom G-BA festgelegten zVT im Verfahren zur Nutzenbewertung von Dostarlimab lässt sich zum aktuellen Zeitpunkt kein eigener Standard für Patient:innen mit dMMR bzw. MSI-H in der Erstlinientherapie des primär fortgeschrittenen oder rezidivierenden Endometriumkarzinoms ableiten (4, 5).

MSD folgt der Entscheidung des G-BA und wählt Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel für die im Anwendungsgebiet betrachtete Patientenpopulation als zVT (2). Dies entspricht

einem direkten Vergleich zum Nachweis des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel gegenüber der vom G-BA benannten zVT.

### Endpunkte

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

### 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 primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom, die für eine systemische Therapie geeignet sind.

Die Prüfintervention ist Pembrolizumab (KEYTRUDA®), die gemäß den Angaben der Fachinformation zulassungskonform in einer Dosierung von 200 mg alle drei Wochen oder

400 mg alle sechs Wochen als 30-minütige intravenöse Infusion angewendet werden muss (1) in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel.

Die Vergleichsintervention ist gemäß der zVT des G-BA (2):

- Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel

Die Bewertung des Zusatznutzens von Pembrolizumab (KEYTRUDA®) in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel gegenüber der zVT erfolgt anhand der patientenrelevanten Endpunkte aus den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen gemäß § 2 Abs. 3 der AM-NutzenV (siehe auch Abschnitt 4.2.5.2.2).

Die Studiendauer bzw. der Behandlungszeitraum werden nicht eingeschränkt (1).

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

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

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

Einschlusskriterien		Ausschlusskriterien
E1 Patientenpopulation	Erwachsenen Patient:innen mit primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom, die für eine systemische Therapie geeignet sind	Nicht E1
E2 Prüfintervention	Pembrolizumab (KEYTRUDA®) 200 mg alle drei Wochen oder 400 mg alle sechs Wochen als 30-minütige, intravenöse Infusion in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel (1)	Nicht E2
E3 Vergleichsintervention	Carboplatin und Paclitaxel	Nicht E3
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

Einschlusskriterien		Ausschlusskriterien
E7 Publikationstyp	Vollpublikation, Ergebnisbericht aus einem Studienregister bzw. Studienbericht verfügbar	Nicht E7a
<p>a: Nicht E7 sowie jeglicher Publikationstyp, in welchem keine zusätzlichen Informationen (zu bereits identifizierten Informationsquellen) dargestellt werden. Dies beinhaltet auch in der bibliografischen Literaturrecherche identifizierte Studienregistereinträge, welche ebenfalls in der Studienregistersuche identifiziert werden</p> <p>mg: Milligramm; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie</p>		

### 4.2.3 Informationsbeschaffung

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

#### 4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

#### 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

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

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

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

Die bibliografische Literaturrecherche soll mindestens in den Datenbanken MEDLINE (inklusive „in-process & other non-indexed citations“) und EMBASE sowie in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ durchgeführt



werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Datenbanken (z. B. CINAHL, PsycINFO etc.) durchgeführt werden.

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

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

Die systematische bibliografische Literaturrecherche nach relevanten Studien erfolgt in den Datenbanken

- EMBASE
- MEDLINE
- Cochrane Central Register of Controlled Trials

Die für die jeweilige Datenbank adaptierten Suchstrategien sind in Blöcken getrennt nach Indikation, Intervention und Studientyp aufgebaut. Für die Einschränkung nach Studientyp (RCT) wird für die Datenbanken EMBASE und MEDLINE der Filter nach Wong zur Optimierung von Genauigkeit und Sensitivität verwendet (8). Die Suchstrategie in der Cochrane-Datenbank wird hinsichtlich des Studientyps nicht eingeschränkt. Es werden keine Jahreseinschränkungen und Einschränkungen hinsichtlich der Sprache vorgenommen.

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

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

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

#### **4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken**

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

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

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

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken [clinicaltrials.gov](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/arzneimittel-informationssystem/index.html>) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken anderer pharmazeutischer Unternehmer ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

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

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

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

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

- ClinicalTrials.gov
- EU-CTR

Es werden keine Jahreseinschränkungen und Einschränkungen hinsichtlich der Sprache vorgenommen.

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

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

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

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

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

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

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

---

<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

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 EudraCT-Nummer, NCT-Nummer, die interne Nummer des Prüfplans sowie weitere bekannte bzw. in den entsprechenden Registern/Publicationen genannten Studienbezeichnungen verwendet.

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

#### **4.2.3.5 Selektion relevanter Studien**

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

#### **Selektion relevanter Publikationen aus den Ergebnissen der bibliografischen Literaturrecherche**

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

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

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

in die Diskussion miteinbezogen. Die als relevant erachteten Studien werden dem Studienpool zugeführt. Der Selektionsprozess wird elektronisch dokumentiert. Ausgeschlossene Studien aus der Studienregistersuche werden mit Ausschlussgrund im Anhang 4-D1 dokumentiert.

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

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

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

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

##### A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

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

##### B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

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

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

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

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

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

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

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

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

## **4.2.5 Informationssynthese und -analyse**

### **4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien**

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

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

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

#### **4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien**

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

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

---

<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.

#### 4.2.5.2.1 Patientencharakteristika

Die Patientencharakteristika der eingeschlossenen Studie KEYNOTE 868 werden in Tabelle 4-14 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 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“ (6). 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“ (7).

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

Tabelle 4-4: Übersicht zu den Endpunktkategorien und Endpunkten

Endpunktkategorie	Endpunkte
Mortalität	- <u>Gesamtüberleben</u>
Morbidität	- <u>Progressionsfreies Überleben<sup>a</sup></u> – Progressionsfreies Überleben während der ersten Folgetherapie <sup>b</sup> - <u>Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod</u> – Zeit bis zur ersten Folgetherapie <sup>b</sup> - <u>Krankheitssymptomatik</u> – PROMIS Erschöpfung SF 7a – PROMIS Körperliche Funktionsfähigkeit SF 8c – FACT-En TOI – Belastung durch Nebenwirkungen der Krebstherapie – Neuropathie (FACT/GOG-Ntx-4) - <u>Ergänzende Morbiditätsendpunkte<sup>b</sup></u> – Objektive Ansprechrate – Auswertung des Ansprechens – Zeit bis zum Ansprechen und Dauer des Ansprechens
Nebenwirkungen	- <u>Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten</u> – Unerwünschte Ereignisse gesamt <sup>b</sup> – Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse – Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)



Endpunktkategorie	Endpunkte
	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse/ Nebenwirkungen/ Komplikationen</li> <li>- <u>Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT)<sup>b</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> </ul> </li> <li>– Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse/ Nebenwirkungen/ Komplikationen (SOC und PT)</li> <li>- <u>Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI)<sup>b</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: In der Fachinformation auch als Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung bezeichnet</p> <p>b: Diese Endpunkte werden in der vorliegenden Nutzenbewertung ergänzend dargestellt</p> <p>AEOSI: Adverse Events of Special Interest; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; FACT-En TOI: Functional Assessment of Cancer Therapy – Endometrial Trial Outcome Index; FACT/GOG-Ntx-4: Functional Assessment of Cancer Therapy/Gynecologic Oncology Group-Neurotoxicity 4; PROMIS: Patient-Reported Outcomes Measurement Information System; PT: Preferred Term; SF: Short Form; SOC: Systemorganklasse</p>	

## Mortalität

### *Gesamtüberleben*

Das Gesamtüberleben gilt in der Onkologie unbestritten als patientenrelevanter Endpunkt (9). Entsprechend wird dieser Endpunkt auch vom IQWiG und G-BA als eine der vorrangig zu berücksichtigenden Endpunkte genannt (6, 7).

## Morbidität

### *Progressionsfreies Überleben*

Die Progression des Tumors hat in der Regel eine Verkürzung des Gesamtüberlebens, eine Verschlechterung des Befindens und eine Beeinträchtigung der Lebensqualität zur Folge. Damit ermöglicht der Endpunkt Progressionsfreies Überleben über die Ermittlung einer Progression eine frühzeitige Anpassung der Therapie (9-11). In der Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen oder rezidivierenden Endometriumkarzinoms korreliert das Progressionsfreie Überleben stark mit dem zukünftigen Gesamtüberleben (12). Daher ist das Progressionsfreie Überleben in diesem Anwendungsgebiet unmittelbar patientenrelevant.

Während das Progressionsfreie Überleben den Zeitraum vom Beginn der betreffenden antineoplastischen Therapie bis zum Auftreten einer Progression bzw. des Todes betrachtet, geht der Beobachtungszeitraum für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben während der ersten Folgetherapie über den Zeitraum der Einnahme bzw. Verabreichung der untersuchten Studientherapie hinaus. Auch die EMA weist in ihren Richtlinien auf die Relevanz des Endpunkts Progressionsfreies Überleben während der ersten Folgetherapie hin, da so Einblicke in den weiterreichenden Behandlungseffekt der Studienmedikation auf weitere Behandlungen, d. h. auch über die Progression hinaus, ermöglicht werden können (13, 14).

### ***Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod***

Eine Folgetherapie wird oftmals dann eingeleitet, wenn sich der Gesundheitszustand der Patient:innen verschlechtert. Daher ist die Zeit bis zur ersten Folgetherapie ein unmittelbares Maß für die Wirksamkeit einer Therapie. Das Hinauszögern der Notwendigkeit einer Folgetherapie bedeutet für die Patient:innen eine deutliche Risikoreduktion für das Auftreten von körperlichen und psychosozialen Belastungen und ist damit in hohem Maße patientenrelevant. Bei erwachsenen Patient:innen mit primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom, die für eine systemische Therapie geeignet sind, spielt die Verzögerung einer Verschlechterung der Symptomatik und damit auch die notwendige Einleitung einer Folgetherapie eine große Rolle und ist damit direkt patientenrelevant. Als erste Folgetherapie werden systemische onkologische Therapien berücksichtigt. Neben der Hauptanalyse wird ergänzend die Zeit bis zur ersten Folgetherapie, bei der nur die Folgetherapie als Ereignis gewertet wird, dargestellt.

### ***Krankheitssymptomatik***

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 (10). Bei Patient:innen mit fortgeschrittenen oder metastasierenden Krebserkrankungen stellen krankheitsbedingte und therapieassoziierte Symptome, die sich negativ auf die Lebensqualität und den Krankheitsverlauf auswirken können, eine große Belastung dar. Durch den aggressiv progredienten Charakter der Erkrankung stellen schon der Erhalt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und das Aufhalten einer Verschlechterung von Krankheitssymptomen einen wesentlichen Therapieerfolg dar.

Die Erfassung der Krankheitssymptomatik erfolgt über die validierten Fragebögen PROMIS Erschöpfung SF 7a (15, 16), PROMIS Körperliche Funktionsfähigkeit SF 8c (17), FACT-En TOI (18), Belastung durch Nebenwirkungen der Krebstherapie (19) und Neuropathie (FACT/GOG-Ntx-4) (20).

### **PROMIS**

Das PROMIS ist ein vom National Institutes of Health entwickeltes System zur patientenberichteten Erfassung und Beurteilung der physischen, mentalen und sozialen Gesundheit. PROMIS besteht dabei aus verschiedenen Itemdomänen, die allgemeine, generische Symptome erfassen und sich nicht auf eine bestimmte Erkrankung oder Behandlung beziehen. Daher ist PROMIS für viele verschiedene Erkrankungen geeignet, um die Symptome, Funktionsfähigkeit und gesundheitsbezogene Lebensqualität zu erfassen mit der Möglichkeit, die Itemdomänen flexibel indikationsspezifisch einsetzen zu können (16).

In der vorliegenden Studie KEYNOTE 868 wurden die Itemdomänen Erschöpfung (PROMIS Item Bank v1.0 - Fatigue - SF 7a) und Körperliche Funktionsfähigkeit (PROMIS Item Bank v2.0 - Physical Function - SF 8c) ausgewählt und werden im Folgenden näher erläutert.

### *PROMIS Erschöpfung SF 7a*

Die PROMIS Itemdomäne Erschöpfung SF 7a ist für Krebspatient:innen validiert (15) und besteht aus sieben Fragen, die sich auf die vergangenen sieben Tage beziehen.

Bei Tumorpatient:innen kann es zu einer besonders ausgeprägten Form der Erschöpfung kommen, die sich auch durch ausreichend Schlaf oder Schonung nicht bessert (21). Die Betroffenen fühlen sich nicht nur körperlich eingeschränkt, sondern beschreiben ihre Erschöpfung auch als psychisches Problem. Neben Symptomen wie Konzentrationsproblemen und Vergesslichkeit führt die Antriebslosigkeit dazu, dass selbst die einfachsten Anforderungen wie unüberwindbare Hindernisse erscheinen. In so einer Situation fällt es besonders schwer, Therapien oder Rehabilitationsmaßnahmen durchzustehen (21). Die Erschöpfung ist damit ein sehr belastendes Symptom bei Patient:innen mit fortgeschrittenen Krebserkrankungen, welches die Lebensqualität und auch die Therapieadhärenz schwer beeinträchtigt (22-25).

### *PROMIS Körperliche Funktionsfähigkeit SF 8c*

Die validierte PROMIS Itemdomäne Körperliche Funktionsfähigkeit SF 8c umfasst acht Fragen und bezieht sich auf die vergangenen sieben Tage (17).

Körperliche Funktionsstörungen betreffen die Mobilität und Bewegung, kognitive Funktionseinschränkungen oder auch sensorische Beeinträchtigungen im alltäglichen Leben wie bspw. beim Essen, Anziehen und Waschen. Im Besonderen zählen dazu körperliche Schwäche, Fatigue, fehlende körperliche Leistungsfähigkeit, Schmerzen, Schlafprobleme, Übelkeit oder Erbrechen. Krebspatient:innen sind im Verlauf ihrer Therapie durch die Nebenwirkungen der Behandlung oder deren Folgen stark eingeschränkt. Es konnte ein direkter Zusammenhang zwischen der Anzahl belastender Symptome und der Lebensqualität gezeigt werden (26).

### *FACT-En TOI*

Der FACT-En ist ein validiertes Erhebungsinstrument zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, welcher speziell für Endometriumkarzinompatient:innen entwickelt wurde (18). Der FACT-En TOI setzt sich zusammen aus den Subskalen körperliches Wohlbefinden (sieben Fragen), funktionales Wohlbefinden (sieben Fragen) sowie einer indikationsspezifischen Subskala (16 Fragen).

Die Behandlung von Patient:innen mit Endometriumkarzinom kann mit sowohl körperlichen als auch psychischen Symptomen einhergehen. Da diese Symptome Auswirkungen auf die Lebensqualität der Patient:innen haben können, ist es relevant, deren Einfluss auf die Lebensqualität zu messen (18, 27). Der FACT-En erhebt für das Endometriumkarzinom spezifische Symptome, die die Lebensqualität der Patient:innen maßgeblich beeinflussen (18).

### *Belastung durch Nebenwirkungen der Krebstherapie (Single-item GP5 des Functional Assessment of Cancer Therapy-General [FACT-G])*

Das Single-item GP5, welches zur Subskala körperliches Wohlbefinden des FACT-G gehört, erhebt die patientenberichtete Belastung durch Nebenwirkungen der Krebstherapie (28). Das

Single-item GP5 wurde für Krebspatient:innen evaluiert und ist validiert als ein geeignetes patientenberichtetes Instrument zur Untersuchung der Belastung durch Nebenwirkungen der Krebstherapie (19).

Krebstherapien gehen oft mit belastenden Nebenwirkungen einher und haben damit einen Einfluss auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patient:innen. Diese Auswirkungen auf die Lebensqualität sind unmittelbar patientenrelevant (29).

#### *Neuropathie (FACT/GOG-Ntx-4)*

Der FACT/GOG-Ntx-4 ist ein Fragebogen zur Erhebung der Symptomatik im Zusammenhang mit einer durch Chemotherapie verursachten peripheren Neuropathie, ist Teil der Subskala zur Neurotoxizität und wurde für Patient:innen mit Endometriumkarzinom entwickelt und validiert (20). Der Fragebogen deckt mit vier Fragen zur Sensorik die Merkmale einer Platin/Paclitaxel-induzierten Neuropathie ab. Eine Therapie mit einer platinbasierten Chemotherapie in Kombination mit Paclitaxel geht häufig mit der Nebenwirkung einer Neuropathie einher, die die Lebensqualität der Patient:innen erheblich beeinträchtigen kann.

### **Nebenwirkungen**

#### *Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten*

Die Gesamtraten zu Unerwünschten Ereignissen umfassen Unerwünschte Ereignisse gesamt, Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) und Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse/ Nebenwirkungen/ Komplikationen. Der Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt wird in der vorliegenden Nutzenbewertung ergänzend dargestellt.

#### *Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT)*

Für Unerwünschte Ereignisse gesamt (Systemorganklasse [System Organ Class, SOC] und Bevorzugter Begriff [Preferred Term, PT]), Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT), Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) und Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse/ Nebenwirkungen/ Komplikationen (SOC und PT) werden einzelne SOC und PT – kodiert nach dem MedDRA Version 26.1 – betrachtet. Die Darstellung von ausgewählten SOC und PT erfolgt ergänzend nach den in Tabelle 4-5 genannten Kriterien.

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

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

### **4.2.5.2.3 Verwendete statistische Methoden**

#### **Auswertungspopulationen**

##### *Intention-To-Treat (ITT)*

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

Die FAS-Population wird für die Analysen sämtlicher patientenberichteter Endpunkte herangezogen (PROMIS Erschöpfung SF 7a, PROMIS Körperliche Funktionsfähigkeit SF 8c, FACT-En TOI, Belastung durch Nebenwirkungen der Krebstherapie, Neuropathie [FACT/GOG-Ntx-4]).

#### **Datenschnitte**

Die Grundlage der vorliegenden Nutzenbewertung bildet der Regulatory Update Report (18. August 2023, Wirksamkeitsendpunkte und unerwünschte Ereignisse) bzw. der Datenschnitt der Interimsanalyse vom 06. Dezember 2022 (pMMR-Patient:innen), welcher für die patientenberichteten Endpunkte herangezogen wird. Für die Patientenpopulation der dMMR-Patient:innen fand der Datenschnitt für die Interimsanalyse am 16. Dezember 2022 statt. Da die patientenberichteten Endpunkte lediglich für die Population der pMMR-Patient:innen erhoben wurden, wird die Interimsanalyse im Folgenden als der Zeitpunkt des 6. Dezember 2022 bezeichnet. Ergänzend zum Datenschnitt des Regulatory Update Reports, der diesem Dossier für die Wirksamkeitsendpunkte und unerwünschten Ereignisse zugrunde liegt, erfolgt für die genannten Endpunkte eine Darstellung der Ergebnisse auf Basis des Datenschnitts der Interimsanalyse in Anhang 4-G. Eine detaillierte Übersicht der geplanten bzw. durchgeführten Datenschnitte aus der Studie KEYNOTE 868 bieten Abschnitt 4.3.1.2.1 und Tabelle 4-16.

#### **Auswertungsmethoden**

Auswertungen werden durch adäquate Effektschätzer mit zugehörigen 95 %-KI und p-Werten geeigneter (zweiseitiger) statistischer Tests zu einem Signifikanzniveau von 5 % dargestellt.

Die Analysemethode unterscheidet sich abhängig von der gemessenen Skala des jeweiligen Endpunkts und wird im Folgenden beschrieben. Für Subgruppenanalysen wird eine Analysemethode analog zur Hauptanalyse verwendet. Die Analysemethode zur Untersuchung der Interaktionsterme zwischen den Subgruppenausprägungen ist in Abschnitt 4.2.5.5 beschrieben.

### ***Dichotome Endpunkte***

Der Endpunkt Objektive Ansprechrate wird mit Hilfe der Mantel-Haenszel-Methode ausgewertet. Zum Vergleich der Objektiven Ansprechraten zwischen den Behandlungsarmen wird das Relative Risiko mit zugehörigem 95 %-KI und p-Wert dargestellt. Bei Ereignisraten  $\leq 1\%$  oder  $\geq 99\%$  in mindestens einem Arm wird das Peto-Odds Ratio anstatt des Relativen Risikos angegeben. Zusätzlich dazu wird die adjustierte Differenz mit zugehörigem 95 %-KI gezeigt, die mit Hilfe der Miettinen und Nurminen-Methode ausgewertet wird (30). Die Analyse wird stratifiziert nach MMR-Status (dMMR) (Ja vs. Nein) und vorherige Chemotherapie (Ja vs. Nein).

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

Alle im Dossier dargestellten Hauptanalysen zu den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität (ausgenommen Krankheitssymptomatik [PROMIS Erschöpfung SF 7a, PROMIS Körperliche Funktionsfähigkeit SF 8c, FACT-En TOI, Belastung durch Nebenwirkungen der Krebstherapie, Neuropathie anhand des FACT/GOG-Ntx-4]) und Nebenwirkungen (ausgenommen Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse/ Nebenwirkungen/ Komplikationen [SOC und PT]) werden mit Hilfe von TTE-Analysen ausgewertet. Die Bestimmung des HR inklusive zugehörigem 95 %-KI und p-Wert (Wald-Statistik; Score Test im Fall von 0 Ereignissen in einem der Studienarme) basiert auf der Anwendung eines Cox-Proportional-Hazard-Modells, stratifiziert nach MMR-Status (dMMR) (Ja vs. Nein) und vorherige Chemotherapie (Ja vs. Nein). Die Behandlung wird als Kovariate 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, Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI) und Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT), welche die unter Tabelle 4-5 genannten Inzidenzkriterien erfüllen, werden adäquate Effektschätzer mit zugehörigen 95 %-KI und p-Werten geeigneter (zweiseitiger) statistischer Tests zu einem Signifikanzniveau von 5 % dargestellt. Der Endpunkt Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse/ Nebenwirkungen/ Komplikationen 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/ Nebenwirkungen/ Komplikationen (SOC und PT)	Ereignisse bei > 0 % der Patient:innen in einem Studienarm werden deskriptiv dargestellt
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; PT: Preferred Term; SOC: Systemorganklasse	

Für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT) wird unterstützend zu dem nominalen p-Wert ein adjustierter p-Wert dargestellt. Dieser p-Wert wird auf SOC-Ebene anhand der False Discovery Rate (FDR)-Methodik (31) bzw. auf Ebene der PT anhand der Double FDR (dFDR)-Methodik (32) berechnet. Durch Berücksichtigung des adjustierten p-Werts können falsch positive (signifikante) Ergebnisse des nominalen p-Wertes aufgedeckt und somit der Einfluss des multiplen hierarchischen Testens auf die Ergebnisinterpretation der unerwünschten Ereignisse nach SOC bzw. PT kontrolliert werden.

### ***Longitudinale Endpunkte***

Alle patientenberichteten Endpunkte (PROMIS Erschöpfung SF 7a, PROMIS Körperliche Funktionsfähigkeit SF 8c, FACT-En TOI, Belastung durch Nebenwirkungen der Krebstherapie, Neuropathie anhand des FACT/GOG-Ntx-4) werden mittels MMRM mit festen und zufälligen Effekten berechnet. Hierbei gehen die Daten jeder Visite der Patient:innen über den gesamten Beobachtungszeitraum in die Berechnungen mit ein. Die Auswertung mittels MMRM ermöglicht damit eine höhere Präzision der Parameterschätzungen.

Die Berechnung der MMRM erfolgt sowohl unter Verwendung fester als auch zufälliger Effekte. Als Kovariablen werden die Behandlung, der Erhebungszeitpunkt, der Wert zu Baseline, das Alter zu Baseline und der Stratifizierungsfaktor vorherige Chemotherapie als feste Effekte in das Modell eingeschlossen. Zudem wird der Erhebungszeitpunkt als zufälliger Effekt in dem Modell berücksichtigt. Im Fall von Konvergenzproblemen wird der letzte Zeitpunkt sukzessive aus dem Modell ausgeschlossen, bis eine Konvergenz erreicht wird. Patient:innen mit fehlenden Werten zu Baseline werden aus der Modellberechnung ausgeschlossen. Der geschätzte Behandlungseffekt wird als mittlere Veränderung gegenüber

dem Wert zu Baseline (least square means) dargestellt. Die Unterschiede zwischen den Studienarmen werden durch eine Mittelwertdifferenz inklusive des zugehörigen 95 %-KI angegeben. Falls der Nulleffekt der Mittelwertdifferenz nicht im KI liegt, wird darüber hinaus die standardisierte Mittelwertdifferenz (SMD) in Form von Hedges' g inklusive des zugehörigen 95 %-KI gezeigt. Durch den Abgleich des KI mit einer Irrelevanzschwelle von 0,2 bzw. -0,2 je nach Effektrichtung wird gewährleistet, dass eine signifikante Mittelwertdifferenz mit hinreichender Sicherheit auch klinisch relevant ist (7).

Hedges' g berechnet sich nach der folgenden Formel:

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

wobei  $n_1$  und  $n_2$  die Anzahl der in die Analyse einbezogenen Patient:innen im Pembrolizumab- bzw. Placebo-Arm sind. Die Mittelwertdifferenz (Änderung zu Baseline) ergibt sich aus der MMRM-Analyse.

Eine grafische Darstellung der Entwicklung der Therapieeffekte im Studienverlauf erfolgt anhand der Populationseffekte getrennt nach Studienarmen. Diese werden durch die Anwendung eines Kovarianzanalyse (Analysis of Covariance, ANCOVA)-Modells für Messwiederholungen bestimmt. Die grafische Darstellung umfasst die Mittelwerte inklusive des zugehörigen Standardfehlers für jeden Zeitpunkt.

#### 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

<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.



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.

#### **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.

---

<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.

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

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

Im Rahmen der Auswertung der Studie KEYNOTE 868 werden Sensitivitätsanalysen für den Endpunkt Gesamtüberleben durchgeführt. Während die Hauptanalyse auf Grundlage der ITT-Population erfolgt, werden deren Ergebnisse anhand von weiteren Analysemethoden auf Robustheit hin überprüft. Im Fokus steht die Berücksichtigung möglicher Unsicherheiten durch Therapiewechsel auf eine nachfolgende anti-Programmed Cell Death-1 (PD-1)/ Programmed Cell Death-Ligand-1 (PD-L1)-Therapie oder Kombinationstherapie mit Lenvatinib in beiden Studienarmen.

Die Berechnungen erfolgen unter Verwendung einer Adjustierung auf diesen Effekt mittels zweier unterschiedlicher Methoden:

- Zweistufiges Verfahren („Two-stage“-Modell) (33): Die Adjustierung mittels zweistufigem Verfahren basiert auf einem gegenfaktischen Datensatz für die Kontrollgruppe.
- Inverse-Probability-of-Censoring Weighting (IPCW)-Modell (34): Die Methode adjustiert die ITT-Analyse durch die Gewichtung jeder einzelnen Patientin bzw. jedes einzelnen Patienten im Kontrollarm während eines bestimmten Zeitintervalls vor dem Therapiewechsel.

Eine weitere Methode, den Behandlungswechsel in der Auswertung zu berücksichtigen, stellt das Rank Preserving Structural Failure Time (RPSFT)-Modell dar (35). Das Modell basiert unter anderem auf der Annahme, dass der Behandlungseffekt einer Therapie konstant und unabhängig davon ist, ob die Behandlung zum Zeitpunkt der Randomisierung oder des Therapiewechsels begonnen wurde. Für die Anwendung des RPSFT-Methode müssen sogenannte Accelerated-Failure-Time-(AFT)-Faktoren, die sich aus der Wirkung nachfolgender Krebstherapien ergeben, geschätzt werden, um für die veränderten Überlebenszeiten zu korrigieren. Im vorliegenden Fall war in beiden Behandlungsarmen ein Therapiewechsel möglich, was zu einem zweidimensionalen Ansatz für die Schätzung der AFT-Faktoren führt, was in der Regel eine instabile Schätzung nach sich zieht. Daher wird die RPSFT-Methode im vorliegenden Fall als nicht geeignet angesehen.

Die Ergebnisse der jeweiligen Sensitivitätsanalyse werden in Abschnitt 4.3.1.3.1.1.1 beim Gesamtüberleben berichtet.

#### 4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

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

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

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

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

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

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

1. Im ersten Schritt wird ermittelt, welche Endpunkte und zugehörige Subgruppen in der vorliegenden Nutzenbewertung für die Betrachtung von Subgruppenanalysen herangezogen werden.

2. Der zweite Schritt befasst sich mit der Durchführung von Subgruppenanalysen und dem methodischen Vorgehen zur Bewertung möglicher Effektmodifikationen.

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

Für die patientenrelevanten Endpunkte aus den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen werden entsprechend der Verfo des G-BA Subgruppen zu Alter, Krankheitsschwere und Region dargestellt. Zudem werden alle a priori definierten Subgruppen für den primären Endpunkt Progressionsfreies Überleben sowie den Endpunkt Gesamtüberleben auf mögliche Effektmodifikationen berücksichtigt. Darüber hinaus werden für die patientenrelevanten Endpunkte aus den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen zusätzlich die Subgruppen berichtet, die aus medizinischer Perspektive wichtige Indikatoren für die Erkrankung sind.

SOC und PT werden für die Subgruppenanalyse in Betracht gezogen, falls diese zum einen die unten angegebenen Inzidenzgrenzen überschreiten und zum anderen ein statistisch 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 Subgruppen analog zu der zuvor aufgeführten Systematik für die Endpunktkategorien dargestellt. Subgruppen für den Endpunkt Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse/ Nebenwirkungen/ Komplikationen (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 (7). Die Ähnlichkeit der Subgruppen wird mit Hilfe eines mehrstufigen Verfahrens überprüft (siehe Abbildung 1).

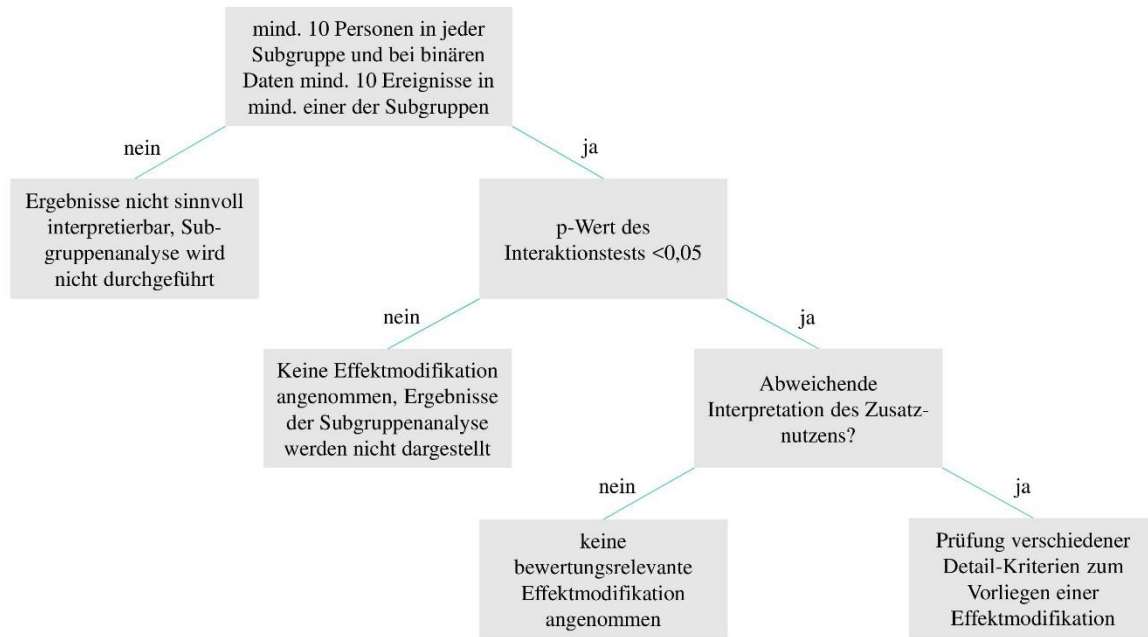


Abbildung 1: Mehrstufiges Vorgehen zur Durchführung von Subgruppenanalysen und methodisches Vorgehen zur Bewertung möglicher Effektmodifikationen (Eigene Darstellung)

Vor Durchführung des Interaktionstests wird geprüft, ob einerseits eine ausreichende Anzahl an Patient:innen in den Subgruppen eingeschlossen ist und andererseits genügend Ereignisse aufgetreten sind, um das Ergebnis der Subgruppenanalysen sinnvoll interpretieren zu können. In Anlehnung an das IQWiG-Methodenpapier 7.0 wird ein Interaktionstest folglich nur dann durchgeführt, wenn die in Tabelle 4-6 genannten Kriterien erfüllt sind (7). 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

<b>Kriterien</b>				
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Es müssen mindestens 10 Patient:innen in jeder Kategorie enthalten sein: <math>N_1 + N_2 \geq 10</math> und <math>N_3 + N_4 \geq 10</math>.</li> <li>• Des Weiteren müssen in mindestens einer Kategorie mindestens 10 Ereignisse enthalten sein: <math>n_1 + n_2 \geq 10</math> oder <math>n_3 + n_4 \geq 10</math>.</li> </ul>				
<b>Erläuterung der Kategorien</b>				
	<b>Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel</b>		<b>Placebo in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel</b>	
	Anzahl der Patient:innen	Patient:innen mit Ereignis <sup>a</sup>	Anzahl der Patient:innen	Patient:innen mit Ereignis <sup>a</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: Zusätzliches Kriterium bei dichotomen und TTE-Endpunkten N: Anzahl der Patient:innen; n: Patient:innen mit Ereignis; TTE: Time-To-Event				

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

Die Ergebnisse der Interaktionstests werden für alle relevanten Endpunkte tabellarisch in Abschnitt 4.3.1.3.2 dargestellt. Für Subgruppenanalysen mit nicht signifikantem Interaktionstest ( $p \geq 0,05$ ) wird davon ausgegangen, dass kein unterschiedlicher Effekt in den Subgruppen vorliegt. Aus diesem Grund ist ausschließlich das Ergebnis der Gesamtstudie relevant. Auf eine Darstellung der jeweiligen Subgruppenanalysen im Ergebnisteil des 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 führt. Ein statistisch signifikanter Interaktionstest ( $p < 0,05$ ) wird daher im vorliegenden Dossier nicht automatisch mit dem Vorhandensein einer tatsächlichen Effektmodifikation gleichgesetzt. Vielmehr erfolgt in weiteren Schritten eine detaillierte Analyse zum Vorliegen einer tatsächlichen Effektmodifikation.

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

Aufgrund des zuvor beschriebenen Problems des multiplen Testens muss für Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest und abweichender Interpretation des Zusatznutzens abschließend eingeschätzt werden, ob es sich um eine tatsächliche Effektmodifikation oder um ein falsch positives Ergebnis des Interaktionstests handelt. Hierzu werden in Anlehnung die EMA-Leitlinien zur Untersuchung von Subgruppen in konfirmatorischen klinischen Studien sowie an ein Gutachten des medizinischen Dienstes der Spitzenverbände der Krankenkassen die folgenden Kriterien herangezogen (36, 37):

- 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 (6) Ergebnisse zu Subgruppen nach

- Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)
- Krankheitsschwere (ECOG-Leistungsstatus 0 vs. 1 oder 2)

dargestellt. Da in der Studie KEYNOTE 868 kein männlicher Patient eingeschlossen wurde, wird auf die Auswertung der Subgruppe Geschlecht verzichtet. Die Subgruppenanalysen zur Region (Weltgesundheitsorganisation [World Health Organisation, WHO] Stratum A vs. Rest der Welt) wird nicht berechnet, da die Subgruppe „Rest der Welt“ weniger als 10 Patient:innen enthält. Für alle patientenrelevanten Endpunkte und alle relevanten SOC/PT werden zusätzlich folgende Subgruppen von besonderem Interesse dargestellt:

- MMR-Status (dMMR) (Ja vs. Nein)
- Vorherige Chemotherapie (Ja vs. Nein)

Für den primären Endpunkt Progressionsfreies Überleben sowie den Endpunkt Gesamtüberleben werden zudem folgende Subgruppenanalysen durchgeführt:

- Alter 2 (< 65 vs. ≥ 65 bis < 75 vs. ≥ 75)
- Abstammung (Weiß vs. Alle anderen)
- Histologie (Endometrioid vs. Nicht-Endometrioid)
- Vorherige Radiotherapie (Ja vs. Nein)
- Messbare Erkrankung zu Baseline (Ja vs. Nein)
- Krankheitsstadium (Primär fortgeschritten vs. Rezidivierend/ Persistierend)

### **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

Analysemethode 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.

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>

---

<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.

<sup>12</sup> Schöttker B, Lüthmann 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, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. *BMJ* 2009; 338: b1147.

<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.



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

Da eine geeignete Studie für einen direkten Vergleich von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel gegenüber Placebo in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel identifiziert wurde, wird von der Durchführung eines indirekten Vergleichs im vorliegenden Dossier abgesehen.

### 4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

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

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

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

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

#### 4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

##### 4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

###### 4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

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

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

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

Tabelle 4-7: 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 868	ja	nein <sup>a</sup>	laufend	Geschätzte Studiendauer: 8 Jahre  Datenschnitte: Interimsanalyse: dMMR 16. Dezember 2022 pMMR 06. Dezember 2022  Regulatory Update Report: 18. August 2023	<u>Pembrolizumab-Arm:</u>  Kombinationsphase: Pembrolizumab 200 mg alle drei Wochen für 6 Zyklen als intravenöse Infusion in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel  Erhaltungsphase: Pembrolizumab 400 mg alle sechs Wochen für bis zu 14 Zyklen als intravenöse Infusion  <u>Kontrollarm:</u>  Kombinationsphase: Placebo alle drei Wochen als intravenöse Infusion in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel  Erhaltungsphase: Placebo alle sechs Wochen als intravenöse Infusion
a: Zusammenarbeit ausschließlich in Form von Bereitstellung der Studienmedikation					

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
dMMR: Mismatch-Reparatur-Defizienz; pMMR: Mismatch-Reparatur-Profizienz; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie					

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 Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Der Stand der Information in Tabelle 4-7 ist der 25. September 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
Nicht zutreffend	
RCT: Randomisierte kontrollierte Studie	

#### 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

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

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

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

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

Die in Abschnitt 4.2.3.2 beschriebene systematische bibliografische Literaturrecherche wurde am 04. September 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 Carboplatin und Paclitaxel ergab insgesamt 497 Treffer. Nach automatisiertem und händischem Ausschluss der Duplikate (n = 131) wurden die verbleibenden 366 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 365 Publikationen als nicht relevant eingestuft und ausgeschlossen. Die verbleibende Publikation wurde im Volltext gesichtet und wurde als relevant eingestuft (Tabelle 4-3). Die bibliografische Literaturrecherche ergab für das zu bewertende Arzneimittel somit einen relevanten Treffer (siehe Abbildung 2): Die Publikation von Eskander et. al über die Daten der Studie KEYNOTE 868 erfüllte die Einschlusskriterien für die im vorliegenden Dossier untersuchte Patientenpopulation (38).

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

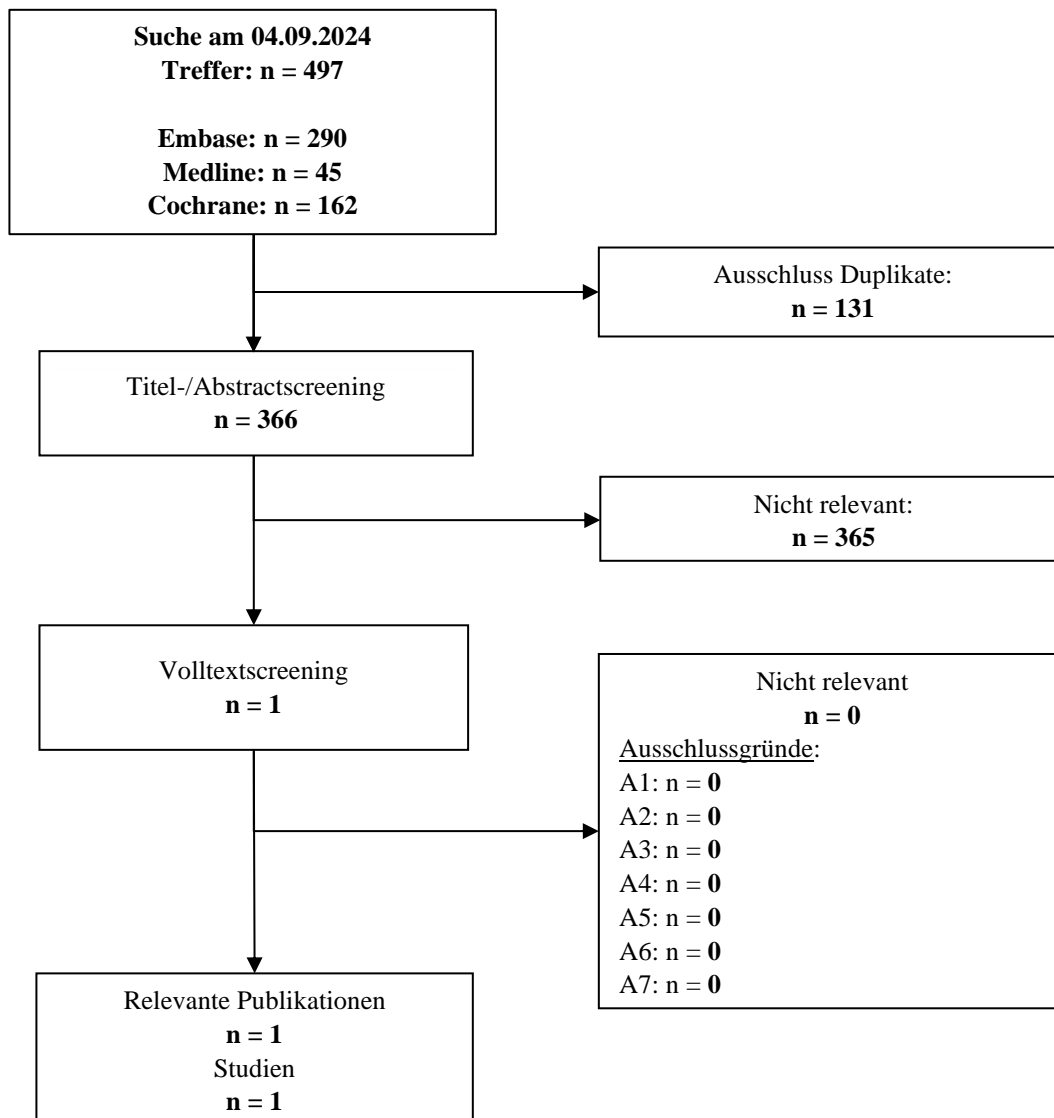


Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

#### 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 04. September 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. Es wurde eine relevante Studie identifiziert (siehe Tabelle 4-9). Über das Suchportal der EMA oder der AMIce-Datenbank konnten bei der Suche am 04. September 2024 keine zusätzlichen bewertungsrelevanten Dokumente als die bereits vorliegenden Registereinträge, die Publikation, oder der Studienbericht identifiziert werden.

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

Tabelle 4-9: 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 868	ClinicalTrials.gov: NCT03914612 (39)	ja	ja	laufend

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.  
RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

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 04. September 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, im vorliegenden Anwendungsgebiet relevante Studie KEYNOTE 868 erfolgte am 04. September 2024 eine Suche auf der Internetseite des G-BA unter Verwendung folgender Suchbegriffe:

- KEYNOTE 868
- NRG GY018
- NCT03914612 (NCT-Nummer)
- NCI 2019 02186 (NCI-Nummer)
- JPRN jRCT2031210512
- U10CA180868

Die identifizierten Bewertungsverfahren mit den Verfahrensnummern

- 2021-12-15-D-759
- 2021-12-15-D-763
- 2022-08-01-D-833
- 2022-08-01-D-839
- 2022-09-01-D-867
- 2023-12-01-D-997
- 2022-10-15-D-873
- 2019-01-01-D-419
- 2017-10-01-D-314
- 2020-09-01-D-558
- 2017-10-01-D-313
- 2016-06-01-D-234

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

Die Suche auf der Webseite des G-BA ergab keine Studienergebnisse oder bewertungsrelevanten Dokumente für die bereits zuvor als relevant identifizierte Studie KEYNOTE 868 (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)
Nicht zutreffend				
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie				

*Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-10 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 04. September 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>						
KEYNOTE 868	ja	nein <sup>e</sup>	ja	ja (40)	ja (39)	ja (38)
<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: Zusammenarbeit ausschließlich in Form von Bereitstellung der Studienmedikation</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 <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
KEYNOTE 868	Randomisiert, Placebo-kontrolliert, Phase III, doppelblind, multizentrisch	Erwachsene Patient:innen mit primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzino m, die für eine systemische Therapie geeignet sind	<u>Studienpopulation:</u> Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel gefolgt von Pembrolizumab Monotherapie als Erhaltungstherapie (N <sup>a</sup> = 404)  Placebo in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel gefolgt von Placebo Monotherapie als Erhaltungstherapie (N <sup>a</sup> = 406)	<u>Studiendauer:</u> Screening: Bis zu 3 Monate vor Therapiebeginn  <u>Behandlung:</u> Maximal 2 Jahre oder bis zur Krankheits- progression oder dem Auftreten unzumutbarer Toxizität <sup>b</sup> , je nach dem was früher eintritt  <u>Nachbeobachtung<sup>c</sup>:</u> 30 Tage zur Erhebung von unerwünschten Ereignissen; 90 Tage zur Erhebung von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen	<u>196 Studienzentren in 4 Ländern:</u> USA (181) Kanada (11) Japan (3) Südkorea (1)  <u>Studienperiode:</u> Die Studie ist noch laufend	<u>Primäre Endpunkte:</u> Progressionsfreies Überleben  <u>Sekundäre Endpunkte:</u> Gesamtüberleben, Objektive Ansprechrate, Dauer des Ansprechens, Krankheits- symptomatik (PROMIS Erschöpfung SF 7a, PROMIS Körperliche Funktionsfähigkeit SF 8c, FACT-En TOI), Nebenwirkungen  <u>Explorative Endpunkte:</u> Neuropathie (FACT/GOG-Ntx-4), Belastung durch Nebenwirkungen der Krebstherapie,

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

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
				<u>Datenschnitte:</u> Interimsanalyse: dMMR: 16. Dezember 2022  pMMR: 06. Dezember 2022  Regulatory Update Report: 18. August 2023	Progressionsfreies Überleben während der Folgetherapie	
<p>a: Anzahl der Patient:innen: Intention-To-Treat, Studienpopulation</p> <p>b: Weitere Gründe für das Ende einer Behandlung: Auftreten interkurrenter Erkrankungen, die die weitere Behandlung unmöglich machen, Abbruch der Therapie aufgrund der Entscheidung des:der Arztes:Ärztin, Entblindung bei Start der Erhaltungsphase bei Patient:innen, die Placebo erhalten, Behandlungsunterbrechung von mehr als 9 Wochen, Notwendigkeit von einer Behandlung mit systemischen Steroiden oder einer anderen immunsuppressiven Behandlung, Widerruf der Einwilligungserklärung zur Teilnahme an der Studie, Schwangerschaft, Noncompliance der Studienteilnehmer:innen oder administrative Gründe</p> <p>c: Für die Ableitung des Zusatznutzens wird aufgrund der längeren Beobachtungsdauer der Datenschnitt des Regulatory Update Reports (18. August 2023) für alle Endpunkte außer der patientenberichteten Endpunkte herangezogen. Für die Ableitung des Zusatznutzens der patientenberichteten Endpunkte wird der Datenschnitt der Interimsanalyse (06. Dezember 2022) herangezogen, da eine Entblindung nach diesem Datenschnitt stattfand</p> <p>dMMR: Mismatch-Reparatur-Defizienz; FACT-En TOI: Functional Assessment of Cancer Therapy – Endometrial Trial Outcome Index; FACT/GOG-Ntx-4: Functional Assessment of Cancer Therapy/Gynecologic Oncology Group-Neurotoxicity 4; N: Anzahl der Patient:innen; pMMR:Mismatch-Reparatur-Profizienz; PROMIS: Patient-Reported Outcomes Measurement Information System; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SF: Short Form</p>						

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

Studie	Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel	Placebo in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
KEYNOTE 868	<p><u>Kombinationsphase:</u> Pembrolizumab 200 mg als 30-minütige i. v. Infusion alle drei Wochen für 6 Zyklen oder bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Auftreten unzumutbarer Toxizität (weitere Kriterien siehe Tabelle 4-12)</p> <p>In Kombination mit: Paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> KOF i. v. alle drei Wochen für 6 Zyklen und Carboplatin AUC 5 i. v. alle drei Wochen für 6 Zyklen oder bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Auftreten unzumutbarer Toxizität (weitere Kriterien siehe Tabelle 4-12)</p> <p><u>Erhaltungsphase (Beginn 3 Wochen nach letztem Chemotherapiezyklus):</u> Pembrolizumab 400 mg als 30-minütige i. v. Infusion alle sechs Wochen für bis zu 14 Zyklen oder bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Auftreten unzumutbarer Toxizität (weitere Kriterien siehe Tabelle 4-12)</p>	<p><u>Kombinationsphase:</u> Placebo als 30-minütige i. v. Infusion alle drei Wochen für 6 Zyklen oder bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Auftreten unzumutbarer Toxizität (weitere Kriterien siehe Tabelle 4-12)</p> <p>In Kombination mit: Paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> KOF i. v. alle drei Wochen für 6 Zyklen und Carboplatin AUC 5 i. v. alle drei Wochen für 6 Zyklen oder bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Auftreten unzumutbarer Toxizität (weitere Kriterien siehe Tabelle 4-12)</p> <p><u>Erhaltungsphase:</u> Placebo als 30-minütige i. v. Infusion alle sechs Wochen für bis zu 14 Zyklen oder bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Auftreten unzumutbarer Toxizität (weitere Kriterien siehe Tabelle 4-12)</p>	<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>• Andere antineoplastische systemische Chemotherapien oder biologische Therapien</li> <li>• Andere Immuntherapien</li> <li>• Andere Chemotherapien</li> <li>• Andere Prüfpräparate als Pembrolizumab</li> <li>• Strahlentherapien</li> <li>• Intervall- oder Zytoreduktionsoperation nach Beginn der Studienbehandlung und vor dem Nachweis eines Fortschreitens der Erkrankung</li> <li>• Lebendimpfstoffe innerhalb von 30 Tagen vor der ersten Dosis der Studienbehandlung und während der Teilnahme an der Studie</li> <li>• Systemische Glukokortikoide zu anderen Zwecken als zur Behandlung von Symptomen, die auf ein Ereignis mit mutmaßlich immunologischer Ätiologie zurückzuführen sind, oder zur Prämedikation einer Chemotherapie im Rahmen einer Studienbehandlung</li> </ul>

<b>Studie</b>	<b>Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel</b>	<b>Placebo in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel</b>	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
AUC: Area under the Curve; i. v. Intravenös; KOF: Körperoberfläche; m <sup>2</sup> : Quadratmeter; mg: Milligramm; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie			

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

Charakteristikum	Studie: KEYNOTE 868*	
	Paclitaxel + Carboplatin + Pembrolizumab N <sup>b</sup> = 408	Paclitaxel + Carboplatin + Placebo N <sup>b</sup> = 411
<b>Geschlecht, n (%)</b>		
Weiblich	408 (100,0)	411 (100,0)
<b>Alter (Jahre), n (%)</b>		
< 65	183 (44,9)	191 (46,5)
≥ 65	225 (55,1)	220 (53,5)
<b>Alter (Jahre)</b>		
Mittelwert (SD)	65,6 (9,2)	65,3 (9,6)
Median (Q1; Q3)	66,3 (60,6; 72,0)	66,0 (59,9; 72,2)
Min, Max	31,2; 94,0	29,2; 90,7
<b>Abstammung, n (%)</b>		
Indigene Bevölkerung Nordamerikas oder indigene Bevölkerung Alaskas	2 (0,5)	4 (1,0)
Asiatisch	20 (4,9)	19 (4,6)
Schwarz oder Afroamerikaner	56 (13,7)	60 (14,6)
Mehrere	1 (0,2)	1 (0,2)
Indigene Bevölkerung Hawaiis oder anderer pazifischer Inseln	1 (0,2)	3 (0,7)
Weiß	307 (75,2)	300 (73,0)
Fehlend	21 (5,1)	24 (5,8)
<b>Ethnie, n (%)</b>		
Hispanisch oder Latino	27 (6,6)	22 (5,4)
Nicht Hispanisch oder Latino	371 (90,9)	375 (91,2)
Nicht berichtet	5 (1,2)	7 (1,7)
Unbekannt	5 (1,2)	7 (1,7)
<b>Alter 2 (Jahre), n (%)</b>		
< 65	183 (44,9)	191 (46,5)
≥ 65 bis < 75	163 (40,0)	165 (40,1)
≥ 75	62 (15,2)	55 (13,4)
<b>Alter (Jahre bei Erstdiagnose), n (%)</b>		
< 65	215 (52,7)	233 (56,7)
≥ 65	193 (47,3)	178 (43,3)
<b>Alter (Jahre bei Erstdiagnose)</b>		
Mittelwert (SD)	63,8 (9,4)	63,5 (9,6)
Median (Q1; Q3)	64,3 (58,1; 70,1)	63,8 (58,5; 70,3)
Min, Max	30,0; 92,6	27,5; 90,6
<b>Region, n (%)</b>		
Nordamerika	401 (98,3)	402 (97,8)

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

Charakteristikum	Studie: KEYNOTE 868 <sup>a</sup>	
	Paclitaxel + Carboplatin + Pembrolizumab N <sup>b</sup> = 408	Paclitaxel + Carboplatin + Placebo N <sup>b</sup> = 411
Rest der Welt	7 (1,7)	9 (2,2)
<b>Zentraler MMR-Status, n (%)</b>		
Nicht determinierbar	2 (0,5)	1 (0,2)
dMMR	111 (27,2)	112 (27,3)
pMMR	291 (71,3)	295 (71,8)
Fehlend	4 (1,0)	3 (0,7)
<b>ECOG-Leistungsstatus (Randomisierung), n (%)</b>		
0	270 (66,2)	273 (66,4)
1	128 (31,4)	124 (30,2)
2	10 (2,5)	14 (3,4)
<b>ECOG-Leistungsstatus (CRF), n (%)</b>		
0	260 (63,7)	267 (65,0)
1	137 (33,6)	126 (30,7)
2	11 (2,7)	18 (4,4)
<b>Messbare Erkrankung zu Baseline, n (%)</b>		
Ja	319 (78,2)	334 (81,3)
Nein	89 (21,8)	77 (18,7)
<b>Vorherige Chemotherapie (Randomisierung), n (%)</b>		
Ja	79 (19,4)	85 (20,7)
Nein	329 (80,6)	326 (79,3)
<b>Vorherige Chemotherapie (CRF), n (%)</b>		
Ja	82 (20,1)	82 (20,0)
Nein	326 (79,9)	329 (80,0)
<b>Vorherige Radiotherapie, n (%)</b>		
Ja	162 (39,7)	180 (43,8)
Nein	246 (60,3)	231 (56,2)
<b>Vergangene Zeit (Jahre) nach Erstdiagnose</b>		
Mittelwert (SD)	1,8 (2,5)	1,8 (2,3)
Median (Q1; Q3)	0,9 (0,1; 2,6)	1,0 (0,1; 2,7)
Min, Max	0,0; 18,3	0,0; 14,4
<b>Histologie, n (%)</b>		
Endometrioid, Grad 1	76 (18,6)	80 (19,5)
Endometrioid, Grad 2	104 (25,5)	102 (24,8)
Endometrioid, Grad 3	68 (16,7)	61 (14,8)
Serös	85 (20,8)	78 (19,0)
Klarzellig	19 (4,7)	20 (4,9)
Dedifferenziert/ Undifferenziert	11 (2,7)	10 (2,4)
Gemischt epithelial	9 (2,2)	12 (2,9)
Adenokarzinom, nicht weiter spezifiziert	36 (8,8)	47 (11,4)
Fehlend	0 (0,0)	1 (0,2)
<b>FIGO-Stadium zum Zeitpunkt der Erstdiagnose, n (%)</b>		
IA	98 (24,0)	102 (24,8)
IB	52 (12,7)	59 (14,4)
II	38 (9,3)	38 (9,2)
IIIA	16 (3,9)	17 (4,1)
IIIB	9 (2,2)	7 (1,7)
IIIC1	28 (6,9)	21 (5,1)
IIIC2	22 (5,4)	13 (3,2)
IIVA	13 (3,2)	9 (2,2)

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

Charakteristikum	Studie: KEYNOTE 868 <sup>a</sup>	
	Paclitaxel + Carboplatin + Pembrolizumab N <sup>b</sup> = 408	Paclitaxel + Carboplatin + Placebo N <sup>b</sup> = 411
IVB	131 (32,1)	145 (35,3)
Fehlend	1 (0,2)	0 (0,0)
<b>Krankheitsstadium, n (%)</b>		
Rezidivierend	239 (58,6)	233 (56,7)
Persistierend	4 (1,0)	3 (0,7)
Primär fortgeschritten	165 (40,4)	175 (42,6)
<b>Vorherige Brachytherapie, n (%)</b>		
Ja	99 (24,3)	122 (29,7)
Nein	309 (75,7)	289 (70,3)
<b>Vorherige Hormontherapie, n (%)</b>		
Ja	23 (5,6)	20 (4,9)
Nein	385 (94,4)	391 (95,1)
a: Datenschnitt: 18. August 2023		
b: Anzahl der Patient:innen: Intention-To-Treat Population		
CRF: Case Report Form; dMMR: Mismatch-Reparatur-Defizienz; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; FIGO: International Federation of Gynecology and Obstetrics; Max: Maximum; Min: Minimum; MMR: Mismatch-Reparatur; pMMR: Mismatch-Reparatur-Profizienz; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung		

Tabelle 4-15: Charakterisierung der Studienpopulation (Therapieabbrecher, Studienabbrecher) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 868 <sup>a</sup>	Paclitaxel + Carboplatin + Pembrolizumab n (%)	Paclitaxel + Carboplatin + Placebo n (%)
Patient:innen in der Population <sup>b</sup>	408	411
<b>Status der Studie</b>		
Abgebrochen	121 (29,7)	147 (35,8)
Todesfall	94 (23,0)	119 (29,0)
Lost to follow-up	1 (0,2)	1 (0,2)
Studienabbruch aufgrund von Widerruf der Studienteilnahme	23 (5,6)	24 (5,8)
Andere	3 (0,7)	3 (0,7)
Laufend	287 (70,3)	264 (64,2)
<b>Status der Studienmedikation in der Studie</b>		
Begonnen <sup>c</sup>	391	388
Vollständig	33 (8,4)	6 (1,5)
Abgebrochen	271 (69,3)	379 (97,7)
Unerwünschte Ereignisse/ Nebenwirkungen/ Komplikationen	71 (18,2)	28 (7,2)
Kein verabreichtes Medikament, kein Ansprechen gegenüber Paclitaxel	0 (0,0)	1 (0,3)
Alternative Therapie (bei keiner Progression)	5 (1,3)	5 (1,3)
Tod während der Studie	10 (2,6)	4 (1,0)
Krankheitsprogression, Rückfall während der aktiven Behandlung	147 (37,6)	168 (43,3)
Patient:innen aufgrund einer anderen komplizierten	6 (1,5)	2 (0,5)



<b>Studie: KEYNOTE 868<sup>a</sup></b>	<b>Paclitaxel + Carboplatin + Pembrolizumab n (%)</b>	<b>Paclitaxel + Carboplatin + Placebo n (%)</b>
Krankheit nicht behandelt		
Widerruf der Studienteilnahme nach Studienbeginn	19 (4,9)	16 (4,1)
Symptomatische Verschlechterung	2 (0,5)	5 (1,3)
Andere	11 (2,8)	150 (38,7)
Laufend	87 (22,3)	3 (0,8)
a: Datenschnitt: 18. August 2023		
b: Anzahl der Patient:innen: Intention-To-Treat Population		
c: Anzahl der Patient:innen: All-Participants-as-Treated Population		

*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 868 identifiziert.

Bei der Studie KEYNOTE 868 handelt es sich um eine randomisierte, multizentrische, Placebo-kontrollierte, doppelblinde Phase-III-Studie, zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel gegenüber Placebo in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel bei erwachsenen Patient:innen mit primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom, die für eine systemische Therapie geeignet sind.

Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach MMR-Status (dMMR) (Ja vs. Nein), ECOG-Leistungsstatus (0 oder 1 vs. 2) und vorherige Chemotherapie (Ja vs. Nein) im Verhältnis 1:1 in die zwei Studienarme.

### **Behandlungsdauer und Beobachtungsdauer**

Die Studie umfasst eine Screeningphase (bis zu 28 Tage vor Therapiebeginn) und eine Behandlungsphase von bis zu 24 Monaten. Bei Patient:innen mit einer stabilen Erkrankung oder einem partiellen Ansprechen, die am Ende des sechsten Zyklus noch eine messbare Krankheit aufwiesen, konnte die Behandlung der Kombinationsphase mit Pembrolizumab bzw.

Placebo in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel für insgesamt bis zu zehn Zyklen fortgesetzt werden. Insgesamt durfte eine Zahl von 20 Zyklen für Kombinations- und Erhaltungsphase jedoch nicht überschritten werden. Im Pembrolizumab-Arm erhielten zum Zeitpunkt des Regulatory Update Reports 62 (15,9 %) Patient:innen mehr als sechs Zyklen Carboplatin und Paclitaxel in der Kombinationsphase, im Kontrollarm 66 (17,0 %) Patient:innen. Die meisten Patient:innen erhielten genau sechs Zyklen Carboplatin und Paclitaxel (217 Patient:innen [55,5 %] im Pembrolizumab-Arm, 211 [54,4 %] im Kontrollarm). Im Pembrolizumab-Arm gab es 112 Patient:innen (28,6 %) mit weniger als 6 Zyklen Carboplatin und Paclitaxel, im Kontrollarm 110 (28,4 %) Patient:innen. Somit zeigt sich, dass die Intensität der Behandlung mit Chemotherapie in beiden Armen vergleichbar war.

Die mediane Behandlungsdauer betrug 8,3 Monate im Pembrolizumab-Arm und 5,5 Monate im Kontrollarm.

Die mediane Beobachtungsdauer des Endpunkts Gesamtüberleben betrug 14,7 Monate im Pembrolizumab-Arm und 14,2 Monate im Kontrollarm.

Die mediane Beobachtungsdauer des Endpunkts Progressionsfreies Überleben betrug 11,2 Monate im Pembrolizumab-Arm und 8,5 Monate im Kontrollarm.

Die mediane Beobachtungsdauer der Endpunkte Krankheitssymptomatik betrug für die FACT-Fragebögen (FACT-En TOI einschließlich der Subskalen und des Single-item GP5 zur Belastung durch Nebenwirkungen der Krebstherapie, FACT/GOG-Ntx-4) 5,0 Monate im Pembrolizumab-Arm und 4,5 Monate im Kontrollarm, für die PROMIS-Fragebögen 4,9 Monate im Pembrolizumab-Arm und 4,5 Monate im Kontrollarm.

Die mediane Beobachtungsdauer war mit 8,8 Monaten bei den unerwünschten Ereignissen gesamt und mit 10,4 Monaten bei den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen im Pembrolizumab-Arm etwas länger im Vergleich zum Kontrollarm mit 6,5 Monaten bei den unerwünschten Ereignissen und 8,2 Monaten bei den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen.

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

Bis zum Datenschnitt des Regulatory Update Reports am 18. August 2023 brachen insgesamt 97,7 % der Patient:innen im Kontrollarm und 69,3 % im Pembrolizumab-Arm die Studienmedikation ab. Bei 146 (35,78 %) Patient:innen im Pembrolizumab-Arm und 248 (60,34 %) im Kontrollarm fand ein Wechsel auf eine andere systemische Therapie statt (Tabelle 4-32, Tabelle 4-33)

## **Datenschnitte**

Für die Studie KEYNOTE 868 liegen zum Zeitpunkt der Einreichung zwei Datenschnitte vor.

***Erster Datenschnitt vom 16. Dezember 2022 (dMMR) bzw. 06. Dezember 2022 (pMMR) (Interimsanalyse – präspezifiziert)***

Hierbei handelt es sich um eine präspezifizierte Interimsanalyse, welche nach abgeschlossener Rekrutierung der Studienteilnehmer:innen und mindestens 50 % der Informationsfraktion für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben geplant war. Zum Zeitpunkt des Datenschnitts der Interimsanalyse waren die Daten zum Gesamtüberleben noch nicht reif.

Der Datenschnitt dieser präspezifizierten Interimsanalyse wird für die vorliegende Nutzenbewertung für alle patientenberichteten Endpunkte (pMMR-Patient:innen) zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen, da dieser Datenschnitt die längste Beobachtungsdauer für die patientenberichteten Endpunkte darstellt und zudem eine Entblindung nach diesem Datenschnitt (Entblindung am 06. Februar 2023) stattfand. Für die Wirksamkeitsendpunkte und die Nebenwirkungen erfolgt ergänzend zum Datenschnitt des Regulatory Update Reports eine Darstellung der Ergebnisse auf Basis des Datenschnitts der Interimsanalyse in Anhang 4-G.

***Zweiter Datenschnitt vom 18. August 2023 (Regulatory Update Report – post-hoc)***

Auf Nachfrage der regulatorischen Behörden wurde eine Analyse für alle Wirksamkeitsendpunkte (außer die patientenberichteten Endpunkte zur Krankheitssymptomatik [PROMIS Erschöpfung SF 7a, PROMIS Körperliche Funktionsfähigkeit SF 8c, FACT-En TOI, Belastung durch Nebenwirkungen der Krebstherapie, Neuropathie (FACT/GOG-Ntx-4)]) sowie unerwünschte Ereignisse auf Basis eines zweiten Datenschnitts post-hoc durchgeführt.

Aufgrund der längeren Beobachtungsdauer und dem Vorliegen von reifen Daten für das Gesamtüberleben wird für die vorliegende Nutzenbewertung der Regulatory Update Report (18. August 2023) für alle Wirksamkeitsendpunkte (außer die Endpunkte zur patientenberichteten Krankheitssymptomatik) sowie unerwünschte Ereignisse zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

Weitere geplante Datenschnitte sind wie folgt:

***Finale Analyse (präspezifiziert)***

Hierbei handelt es sich um die präspezifizierte finale Analyse, welche für Juli 2027 geplant ist.

Eine detaillierte Übersicht zu den Datenschnitten bietet Tabelle 4-16.

Tabelle 4-16: Übersicht zu den Datenschnitten für KEYNOTE 868

Datenschnitt <sup>a</sup>	Zeitpunkt des Datenschnitts	Endpunkte/ Endpunktkategorien	Relevanz für Zusatznutzenableitung
Erster Datenschnitt Interimsanalyse (präspezifiziert)	16. Dezember 2022 (dMMR) 06. Dezember 2022 (pMMR)	Gesamtüberleben, Progressionsfreies Überleben, Krankheitssymptomatik, Nebenwirkungen	Datenschnitt für die Endpunkte zur patientenberichteten Krankheitssymptomatik in der vorliegenden Nutzenbewertung, da nach diesem die Studie entblindet wurde
Zweiter Datenschnitt Regulatory Update Report (post-hoc)	18. August 2023	Gesamtüberleben, Progressionsfreies Überleben, Nebenwirkungen	Datenschnitt für die Wirksamkeitsendpunkte sowie unerwünschte Ereignisse für die Nutzenbewertung, da dieser aufgrund der längeren Beobachtungsdauer den höchsten Informationsgehalt bietet
Finale Analyse	Geplant	Gesamtüberleben	Datenschnitt noch nicht erfolgt
a: Der finale Datenschnitt ist für den Zeitpunkt Juli 2027 geplant dMMR: Mismatch-Reparatur-Defizienz; pMMR: Mismatch-Reparatur-Profizienz			

### Patientencharakteristika

Für den Nachweis des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens im vorliegenden Anwendungsgebiet wird die gesamte Studienpopulation der Studie KEYNOTE 868 herangezogen. Im Rahmen der Zulassung sind keine weiteren Einschränkungen der Studienpopulation erfolgt, die Verwendung des zu bewertenden Arzneimittels war zulassungskonform und die zVT wird im Vergleichsarm mit Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel vollständig abgebildet.

### Charakterisierung der Studienpopulation

Das mittlere Alter der Patient:innen war mit 65,6 Jahren im Pembrolizumab-Arm und 65,3 Jahren im Kontrollarm vergleichbar. Auch in Bezug auf die Region waren die beiden Behandlungsgruppen vergleichbar (Nordamerika: 98,3 % im Pembrolizumab-Arm und 97,8 % im Kontrollarm; Rest der Welt: 1,7 % im Pembrolizumab-Arm und 2,2 % im Kontrollarm). Der Anteil an Patient:innen mit weißer Hautfarbe lag bei 75,2 % im Pembrolizumab-Arm und 73,0 % im Kontrollarm. Beim ECOG-Leistungsstatus, der Stratifizierungsfaktor war, zeigt sich kein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (ECOG-Leistungsstatus von 0: 66,2 % im Pembrolizumab-Arm und 66,4 % im Kontrollarm; ECOG-Leistungsstatus von 1: 31,4 % im Pembrolizumab-Arm und 30,2 % im Kontrollarm; ECOG-Leistungsstatus von 2: 2,5 % im Pembrolizumab-Arm und 3,4 % im Kontrollarm).

Insgesamt betrachtet zeigen sich keine wesentlichen Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsgruppen in Bezug auf die untersuchten Merkmale der Patient:innen (siehe Tabelle 4-14). Eine Verzerrung der Ergebnisse durch ungleiche Verteilung von Patient:innen

unterschiedlicher Merkmalsausprägung in die beiden Behandlungsgruppen kann daher ausgeschlossen werden.

### Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Ergebnisse der Studie KEYNOTE 868 lassen sich aufgrund der Charakteristika des untersuchten Patientenkollektivs, des Studiendesigns und der zulassungskonformen Anwendung von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel 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 4-17: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
KEYNOTE 868	ja	ja	ja	ja	ja	nein	hoch
RCT: Randomisierte kontrollierte Studie							

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials der Zulassungsstudie KEYNOTE 868 basiert auf den Ergebnissen der unter Anhang 4-F durchgeführten und durch Quellen belegten Einschätzung. Die Erzeugung der Randomisierungssequenz wurde in der Studie KEYNOTE 868 adäquat durchgeführt und die Gruppenzuteilung fand verdeckt statt. In dieser doppelblinden Studie waren Patient:innen und behandelnde Personen verblindet. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung wurden nicht identifiziert. Bei den sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Faktoren ist zu bemerken, dass eine Entblindung der Prüffärzt:innen und Patient:innen zum 03. Februar 2023 stattgefunden hat. Nach der Entblindung erfolgte bei einigen Patient:innen, auch ohne Progress, ein Wechsel auf eine andere systemische onkologische Therapie. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und auch bei einem Therapiewechsel weiterhin eingehalten. Die Patient:innen wurden somit in dem Arm ausgewertet, in den sie randomisiert wurden.

Somit wird das Verzerrungspotenzial für die Studie KEYNOTE 868 auf Studienebene als hoch eingestuft.

Bei der Studie KEYNOTE 868 handelt es sich um eine akademische Studie, die im Rahmen des CTEP vom US-amerikanischen NCI gesponsert und von der Studiengruppe NRG Oncology durchgeführt wurde. Dabei wurden die unerwünschten Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten, nicht explizit erfasst. MSD wertet diese unerwünschten Ereignisse nachträglich aus und wählt hierbei einen konservativen Ansatz zur Zuordnung der möglichen unerwünschten Ereignisse/ Nebenwirkungen/ Komplikationen, die zum Therapieabbruch führten. Hierbei wurden die unerwünschten Ereignisse/ Nebenwirkungen/ Komplikationen, die um das Datum des Therapieabbruchs der Studienmedikation beschrieben wurden, als unerwünschte Ereignisse/ Nebenwirkungen/ Komplikationen, die zum Therapieabbruch geführt haben, gewertet.

Des Weiteren wurden unerwünschte Ereignisse von CTEP/NRG nach CTCAE-Kriterien erfasst, sodass MSD eine Reihe von Programmier-/ Mapping-Schritten durchgeführt hat, um die unerwünschten Ereignisse im MedDRA-Format auswerten zu können.

Trotz dieser aufgeführten Aspekte ist eine hohe Datenqualität gewährleistet, was durch erfolgreiche Zulassungsanträge in verschiedenen Regionen sowie die FDA- und EMA-Zulassung für die Studie KEYNOTE 868 belegt ist. Auch wenn die Studienergebnisse aufgrund des Therapiewechsels und der Erfassung der Daten ein erhöhtes Verzerrungspotenzial aufweisen, zeigen die – potenziell unterschätzten – positiven und statistisch signifikanten Effekte auf das Gesamtüberleben, das Progressionsfreie Überleben und die Zeit bis zu ersten Folgetherapie oder Tod, dass Pembrolizumab eine wichtige Therapieoption im Anwendungsgebiet ist. Aus ethischer Verantwortung hat sich MSD dazu entschieden, die Studie KEYNOTE 868 zur Zulassung einzureichen, um sicherzustellen, dass Patient:innen im Anwendungsgebiet Zugang zur wirksamen Behandlungsmöglichkeit mit Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel haben.

#### 4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

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

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

Studie	Mortalität <sup>a</sup>	Morbidität <sup>b</sup>	Gesundheits- bezogene Lebensqualität	Nebenwirkungen <sup>c</sup>
KEYNOTE 868	ja	ja	nein	ja
a: Mortalität: Gesamtüberleben				

Studie	Mortalität <sup>a</sup>	Morbidität <sup>b</sup>	Gesundheits- bezogene Lebensqualität	Nebenwirkungen <sup>c</sup>
<p>b: Morbidität: Progressionsfreies Überleben, Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod, Krankheitssymptomatik (PROMIS Erschöpfung SF 7a, PROMIS Körperliche Funktionsfähigkeit SF 8c, FACT-En TOI, Belastung durch Nebenwirkungen der Krebstherapie und Neuropathie [FACT/GOG-Ntx-4])</p> <p>c: Nebenwirkungen: Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten</p> <p>FACT-En TOI: Functional Assessment of Cancer Therapy – Endometrial Trial Outcome Index; FACT/GOG-NTx-4: Functional Assessment of Cancer Therapy/Gynecologic Oncology Group-Neurotoxicity 4; PROMIS: Patient-Reported Outcomes Measurement Information System; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SF: Short Form</p>				

#### 4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT

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

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

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

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

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

Zu mit Skalen erhobenen patientenberichteten Endpunkten (z.B. zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder zu Symptomen) sind immer auch die Werte im Studienverlauf anzugeben,

auch als grafische Darstellung, sowie eine Auswertung, die die über den Studienverlauf ermittelten Informationen vollständig berücksichtigt (z.B. als Symptomlast über die Zeit, geschätzt mittels MMRM-Analyse [falls aufgrund der Datenlage geeignet]). Die Auswertung von Responderanalysen mittels klinischer Relevanzschwellen bei komplexen Skalen soll nach dem folgenden Vorgehen erfolgen:

1. Falls in einer Studie Responderanalysen unter Verwendung einer MID präspezifiziert sind und das Responsekriterium mindestens 15 % der Skalenspannweite des verwendeten Erhebungsinstruments entspricht, sind diese Responderanalysen für die Bewertung darzustellen.

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

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

Zu unerwünschten Ereignissen (UE) sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,

2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),

3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,

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

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



- UE (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
- Schwere UE (z.B. CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) 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 4-19: Operationalisierung des Endpunkts Gesamtüberleben

<b>Studie</b>	<b>Operationalisierung</b>
KEYNOTE 868	<p><b>Hauptanalyse</b></p> <p>Das <u>Gesamtüberleben</u> 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 vom 18. August 2023 noch lebten, werden zum Zeitpunkt des Datenschnitts zensiert.</p> <p>Nach Abbruch der Studienmedikation bzw. Beendigung der Behandlung werden die Patient:innen über zwei Jahre alle drei Monate und anschließend alle sechs Monate bis zum Tod, dem Widerruf der Einwilligung oder bis zum Ende der fünfjährigen Follow Up-Periode nachbeobachtet, je nachdem, was zuerst eintritt.</p> <p><b>Sensitivitätsanalysen</b></p> <p>Um mögliche Unsicherheiten durch Therapiewechsel auf eine nachfolgende anti-PD-1/PD-L1-Therapie oder Kombinationstherapie mit Lenvatinib in beiden Studienarmen zu berücksichtigen, werden ergänzend zur Hauptanalyse Sensitivitätsanalysen anhand eines „Two-stage“-Modells und eines IPCW-Modells durchgeführt und die Ergebnisse der Hauptanalyse auf Robustheit hin überprüft.</p> <p>Für die Auswertungen wird der Datenschnitt des Regulatory Update Reports (18. August 2023) verwendet.</p> <p>Alle Auswertungen erfolgen auf Grundlage der ITT-Population.</p>
<p>IPCW: Inverse-Probability-of-Censoring Weighting Modell; ITT: Intention-To-Treat, PD-1/PD-L1: Programmed Cell Death-1/ Programmed Cell Death-Ligand-1</p>	

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

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

Tabelle 4-20: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt 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 868</b>						
Gesamtüberleben	hoch	ja	ja	ja	nein	hoch
ITT: Intention-To-Treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie						

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für die Studie KEYNOTE 868 als hoch eingestuft.

Da es sich bei der Studie KEYNOTE 868 um eine doppelblinde Studie handelt, erfolgte die Erhebung des Endpunkts verblindet. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung wurden nicht identifiziert. Bei den sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Faktoren ist zu bemerken, dass eine Entblindung der Prüfärzt:innen und Patient:innen zum 03. Februar 2023 stattgefunden hat. Weitere Gründe für eine Entblindung waren eine Infektion mit COVID-19 oder ein Progress. Nach der Entblindung erfolgte bei einigen Patient:innen, auch ohne Progress, ein Wechsel auf eine andere systemische onkologische Therapie. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und auch bei einem Therapiewechsel weiterhin eingehalten. Die Patient:innen wurden somit in dem Arm ausgewertet, in den sie randomisiert wurden.

Dies bewirkt eine Verzerrung und das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesamtüberleben ist somit als hoch 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.*

**Hauptanalyse**

Tabelle 4-21: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 868 <sup>a</sup>	Paclitaxel + Carboplatin + Pembrolizumab			Paclitaxel + Carboplatin + Placebo			Paclitaxel + Carboplatin + Pembrolizumab vs. Paclitaxel + Carboplatin + Placebo	
	N <sup>b</sup>	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>c</sup> in Monaten [95 %-KI]	N <sup>b</sup>	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>c</sup> in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] <sup>d</sup>	p-Wert <sup>d,e</sup>
Gesamtüberleben	408	94 (23,0)	Nicht erreicht [-; -]	411	119 (29,0)	32,2 [27,4; 42,7]	0,74 [0,57; 0,97]	0,031

a: Datenschnitt: 18. August 2023  
b: Anzahl der Patient:innen: Intention-To-Treat Population  
c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten  
d: Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Efron's Methode des tie handling mit Behandlung als Kovariate, stratifiziert nach MMR-Status und Vorheriger Chemotherapie  
e: Zweiseitiger p-Wert mittels Wald-Test  
KI: Konfidenzintervall; MMR: Mismatch-Reparatur

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel (HR [95 %-KI]: 0,74 [0,57; 0,97]; p = 0,031). Das entspricht einer Verringerung des Sterberisikos für die Patient:innen im Pembrolizumab-Arm im Vergleich zum Kontrollarm um 26,0 %. Die mediane Überlebenszeit wurde im Pembrolizumab-Arm nicht erreicht und lag bei 32,2 Monaten im Kontrollarm (Tabelle 4-21). Die Überlebensrate zu Monat 12 betrug 86,1 % im Pembrolizumab-Arm und 82,5 % im Kontrollarm, zu Monat 18 betrug die Überlebensrate 75,8 % im Pembrolizumab-Arm bzw. 69,2 % im Kontrollarm (Tabelle 4-22).

Tabelle 4-22: Überlebensrate zu spezifischen Zeitpunkten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Gesamtüberleben	Studie: KEYNOTE 868 <sup>a</sup>	
	Paclitaxel + Carboplatin + Pembrolizumab N <sup>b</sup> = 408	Paclitaxel + Carboplatin + Placebo N <sup>b</sup> = 411
<b>Kaplan-Meier Rate zu einem spezifischen Zeitpunkt, % [95%-KI]<sup>c</sup></b>		
Monat 6	95,2 [92,6; 96,9]	93,7 [90,8; 95,7]
Monat 12	86,1 [82,1; 89,2]	82,5 [78,2; 86,0]
Monat 18	75,8 [70,3; 80,4]	69,2 [63,4; 74,2]
Monat 24	68,9 [62,4; 74,5]	62,3 [55,8; 68,1]
Monat 30	59,8 [50,9; 67,6]	51,7 [42,1; 60,4]
Monat 36	59,8 [50,9; 67,6]	45,9 [34,6; 56,5]
Monat 42	59,8 [50,9; 67,6]	36,7 [19,2; 54,5]
Monat 48	n.a.	n.a.

a: Datenschnitt: 18. August 2023  
b: Anzahl der Patient:innen: Intention-To-Treat Population  
c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten  
KI: Konfidenzintervall; n.a.: nicht anwendbar

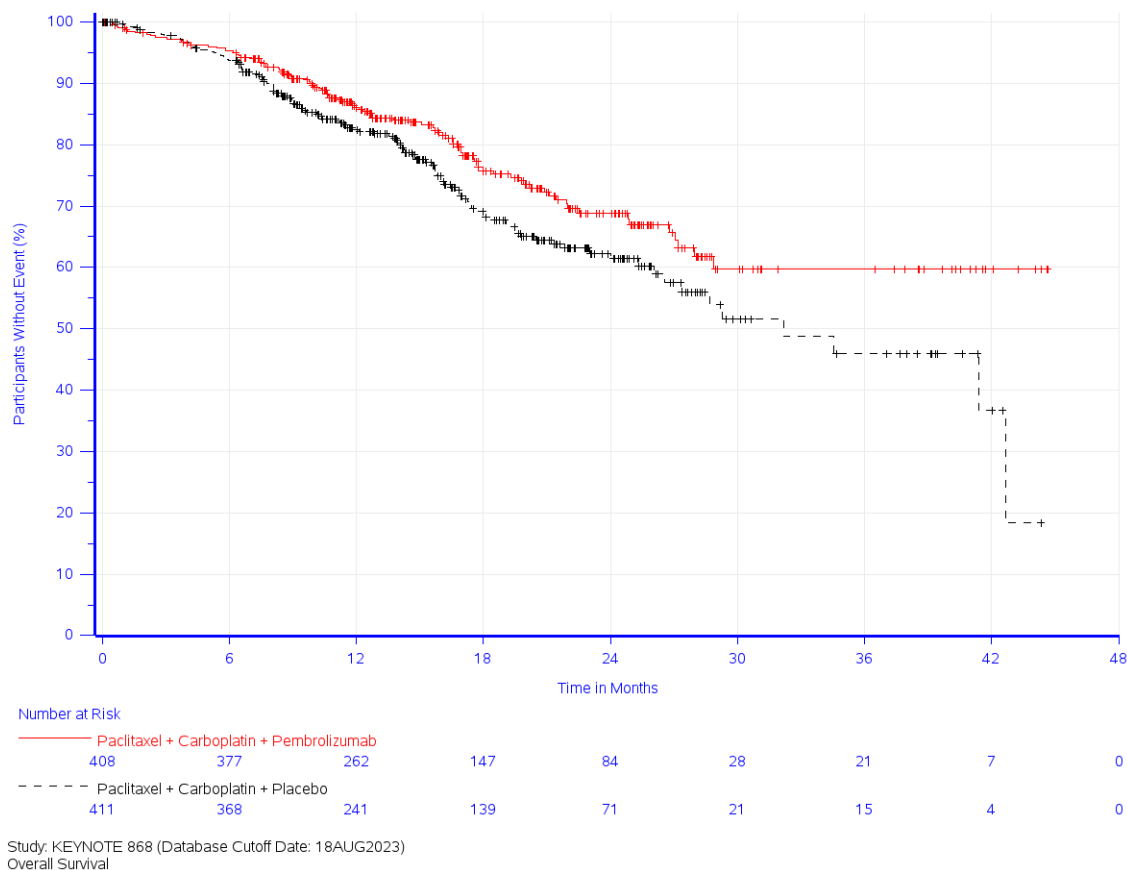


Abbildung 3: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesamtüberleben der Studie KEYNOTE 868

**Sensitivitätsanalysen**

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

Studie: KEYNOTE 868 <sup>a</sup>	Paclitaxel + Carboplatin + Pembrolizumab			Paclitaxel + Carboplatin + Placebo			Paclitaxel + Carboplatin + Pembrolizumab vs. Paclitaxel + Carboplatin + Placebo	
	N <sup>b</sup>	Patient:inne n mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>c</sup> in Monaten [95 %-KI]	N <sup>b</sup>	Patient:inne n mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>c</sup> in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] <sup>d</sup>	p-Wert <sup>de</sup>
Gesamtüberleben - Adjustierung für Therapiewechsel: 2-stufiges Verfahren <sup>f</sup>	408	94 (23,0)	Nicht erreicht [-; -]	411	119 (29,0)	27,4 [21,8; -]	0,65 [0,47; 0,86]	0,005
Gesamtüberleben - Adjustierung nach IPCW <sup>g</sup>	408	76 (18,6)	Nicht erreicht [28,0; -]	411	61 (14,8)	19,5 [19,1; 20,5]	0,56 [0,37; 0,95]	0,023

a: Datenschnitt: 18. August 2023

b: Anzahl der Patient:innen: Intention-To-Treat Population

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

d: Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Efron's Methode des tie handling mit Behandlung als Kovariate, stratifiziert nach MMR-Status und Vorheriger Chemotherapie

Studie: KEYNOTE 868 <sup>a</sup>	Paclitaxel + Carboplatin + Pembrolizumab			Paclitaxel + Carboplatin + Placebo			Paclitaxel + Carboplatin + Pembrolizumab vs. Paclitaxel + Carboplatin + Placebo	
	Patient:inne n mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>f</sup> in Monaten [95 %-KI]	N <sup>b</sup>	Patient:inne n mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>f</sup> in Monaten [95 %-KI]	N <sup>b</sup>	Hazard Ratio [95 %-KI] <sup>d</sup>	p-Wert <sup>d,e</sup>
<p>e: Zweiseitiger p-Wert basierend auf Bootstrap Perzentilen</p> <p>f: Two-stage Modell zur Adjustierung des Effekts eines Therapiewechsels beider Studienarme auf eine nachfolgende anti-PD-1/PD-L1-Therapie oder Kombinationstherapie mit Lenvatinib. Es wurde keine erneute Zensierung durchgeführt. Das Konfidenzintervall des Hazard Ratio wird mittels 1000 Bootstraps erhalten</p> <p>g: Das IPCW-Modell wird verwendet, um den Effekt des Therapiewechsels auf eine nachfolgende anti-PD1/PD-L1-Therapie oder Kombinationstherapie mit Lenvatinib in beiden Studienarmen anzupassen. Das Konfidenzintervall des Hazard-Ratios und der p-Wert werden durch Anpassung des Cox-Proportional-Hazards-Modells an die Bootstrap-Stichproben unter Verwendung des IPCW-Ansatzes erhalten</p> <p>IPCW: Inverse-probability-of-censoring weighting; KI: Konfidenzintervall; MMR: Mismatch-Reparatur; PD-1: Programmed Cell Death 1; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1</p>								

Alle durchgeführten Sensitivitätsanalysen bestätigen die Ergebnisse der primären ITT-Analyse und zeigen eine statistisch signifikante Überlegenheit von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel (Tabelle 4-23). Die verabreichten Folgetherapien sind in Abschnitt 4.3.1.3.1.2.2 in Tabelle 4-32 und Tabelle 4-33 dargestellt.

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

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

#### 4.3.1.3.1.2 Morbidität – RCT

##### 4.3.1.3.1.2.1 Progressionsfreies Überleben

*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 Progressionsfreies Überleben

Studie	Operationalisierung
KEYNOTE 868	<p><b>Hauptanalyse</b></p> <p>Das <u>Progressionsfreie Überleben</u> ist definiert als der Zeitraum von der Randomisierung bis zur ersten Dokumentation einer Krankheitsprogression basierend auf der Beurteilung der Prüfärzt:innen gemäß RECIST 1.1 oder Tod jeglicher Ursache, je nachdem, was zuerst eintritt. Patient:innen, die im Verlauf der Studie kein Ereignis haben (Progression oder Tod), werden zum Zeitpunkt des letzten Studienkontakts oder des Datenschnitts zensiert, je nachdem was zuerst eintritt. Patient:innen, die eine systemische onkologische Folgetherapie erhalten, werden zum Zeitpunkt des letzten Studienkontakts zensiert.</p>

Studie	Operationalisierung										
	<p>Falls die Krankheitsprogression zwischen zwei Beobachtungszeitpunkten auftritt, wird der „wahre“ Zeitpunkt näherungsweise durch den Zeitpunkt der ersten Untersuchung bestimmt, zu der ein Progress dokumentiert wird.</p> <p>Die Zensierungsregeln für die Hauptanalyse des Progressionsfreien Überlebens sind:</p> <table border="1" data-bbox="434 414 1401 981"> <thead> <tr> <th data-bbox="434 414 917 459">Situation</th> <th data-bbox="927 414 1401 459">Analyse</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="434 468 917 616">Krankheitsprogression oder Tod dokumentiert nach <math>\leq 1</math> fehlender Krankheitsbewertung und vor neuer gegen den Tumor gerichteter Behandlung, falls zutreffend</td> <td data-bbox="927 468 1401 616">Ereignis zum Zeitpunkt der dokumentierten Krankheitsprogression oder des Todes</td> </tr> <tr> <td data-bbox="434 624 917 772">Krankheitsprogression oder Tod dokumentiert nach <math>\geq 2</math> aufeinander folgenden fehlenden Krankheitsbewertungen oder nach neuer gegen den Tumor gerichteter Behandlung</td> <td data-bbox="927 624 1401 772">Ereignis zum Zeitpunkt der dokumentierten Krankheitsprogression oder des Todes</td> </tr> <tr> <td data-bbox="434 781 917 875">Keine Krankheitsprogression und kein Tod; keine neue gegen den Tumor gerichtete Behandlung initiiert</td> <td data-bbox="927 781 1401 875">Zensierung zum Zeitpunkt des letzten Studienkontakts</td> </tr> <tr> <td data-bbox="434 884 917 978">Keine Krankheitsprogression und kein Tod; neue gegen den Tumor gerichtete Behandlung initiiert</td> <td data-bbox="927 884 1401 978">Zensierung zum Zeitpunkt des letzten Studienkontakts</td> </tr> </tbody> </table> <p><b>Ergänzende Analyse</b></p> <p>In der vorliegenden Nutzenbewertung wird ergänzend zur oben genannten Operationalisierung das <u>Progressionsfreie Überleben während der ersten Folgetherapie</u>, definiert als Zeitraum von der Randomisierung bis zur Krankheitsprogression gemäß Prüfarzt:innen nach Beginn der ersten onkologischen Folgetherapie oder Tod jeglicher Ursache, je nachdem was zuerst eintritt. Patient:innen, die im Verlauf der Studie kein Ereignis haben, werden zum Zeitpunkt des letzten Studienkontakts, falls der:die Patient:in noch lebte, oder des Datenschnitts zensiert, je nachdem was zuerst eintritt.</p> <p>Für die Auswertungen wird der Datenschnitt des Regulatory Update Reports (18. August 2023) verwendet.</p> <p>Alle Auswertungen erfolgen auf Grundlage der ITT-Population.</p>	Situation	Analyse	Krankheitsprogression oder Tod dokumentiert nach $\leq 1$ fehlender Krankheitsbewertung und vor neuer gegen den Tumor gerichteter Behandlung, falls zutreffend	Ereignis zum Zeitpunkt der dokumentierten Krankheitsprogression oder des Todes	Krankheitsprogression oder Tod dokumentiert nach $\geq 2$ aufeinander folgenden fehlenden Krankheitsbewertungen oder nach neuer gegen den Tumor gerichteter Behandlung	Ereignis zum Zeitpunkt der dokumentierten Krankheitsprogression oder des Todes	Keine Krankheitsprogression und kein Tod; keine neue gegen den Tumor gerichtete Behandlung initiiert	Zensierung zum Zeitpunkt des letzten Studienkontakts	Keine Krankheitsprogression und kein Tod; neue gegen den Tumor gerichtete Behandlung initiiert	Zensierung zum Zeitpunkt des letzten Studienkontakts
Situation	Analyse										
Krankheitsprogression oder Tod dokumentiert nach $\leq 1$ fehlender Krankheitsbewertung und vor neuer gegen den Tumor gerichteter Behandlung, falls zutreffend	Ereignis zum Zeitpunkt der dokumentierten Krankheitsprogression oder des Todes										
Krankheitsprogression oder Tod dokumentiert nach $\geq 2$ aufeinander folgenden fehlenden Krankheitsbewertungen oder nach neuer gegen den Tumor gerichteter Behandlung	Ereignis zum Zeitpunkt der dokumentierten Krankheitsprogression oder des Todes										
Keine Krankheitsprogression und kein Tod; keine neue gegen den Tumor gerichtete Behandlung initiiert	Zensierung zum Zeitpunkt des letzten Studienkontakts										
Keine Krankheitsprogression und kein Tod; neue gegen den Tumor gerichtete Behandlung initiiert	Zensierung zum Zeitpunkt des letzten Studienkontakts										
ITT: Intention-To-Treat; RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors											

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

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



Tabelle 4-25: Bewertung des Verzerrungspotenzials des Endpunkts Progressionsfreies Überleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<b>KEYNOTE 868</b>						
Progressionsfreies Überleben	hoch	ja	ja	ja	nein	hoch
ITT: Intention-To-Treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie						

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für die Studie KEYNOTE 868 als hoch eingestuft.

Da es sich bei der Studie KEYNOTE 868 um eine doppelblinde Studie handelt, erfolgte die Erhebung des Endpunkts verblindet. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung wurden nicht identifiziert. Bei den sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Faktoren ist zu bemerken, dass eine Entblindung der Prüfärzt:innen und Patient:innen zum 03. Februar 2023 stattgefunden hat. Weitere Gründe für eine Entblindung waren eine Infektion mit COVID-19 oder ein Progress. Nach der Entblindung erfolgte bei einigen Patient:innen, auch ohne Progress, ein Wechsel auf eine andere systemische onkologische Therapie. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und auch bei einem Therapiewechsel weiterhin eingehalten. Die Patient:innen wurden somit in dem Arm ausgewertet, in den sie randomisiert wurden.

Dies bewirkt eine Verzerrung und das Verzerrungspotenzial für das Progressionsfreie Überleben ist somit als hoch anzusehen.

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

**Hauptanalyse**

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

Studie: KEYNOTE 868 <sup>a</sup>	Paclitaxel + Carboplatin + Pembrolizumab			Paclitaxel + Carboplatin + Placebo			Paclitaxel + Carboplatin + Pembrolizumab vs. Paclitaxel + Carboplatin + Placebo	
	N <sup>b</sup>	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>c</sup> in Monaten [95 %-KI]	N <sup>b</sup>	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>c</sup> in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] <sup>d</sup>	p-Wert <sup>d,e</sup>
Progressionsfreies Überleben (INV Primary Censoring Rule)	408	199 (48,8)	16,8 [13,1; 19,8]	411	257 (62,5)	9,4 [8,5; 11,2]	0,62 [0,51; 0,75]	< 0,001

a: Datenschnitt: 18. August 2023  
b: Anzahl der Patient:innen: Intention-To-Treat Population  
c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten  
d: Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Efron's Methode des tie handling mit Behandlung als Kovariate, stratifiziert nach MMR-Status und Vorheriger Chemotherapie  
e: Zweiseitiger p-Wert mittels Wald-Test  
INV: Prüfarzt (Investigator); KI: Konfidenzintervall; MMR: Mismatch-Reparatur

Der Endpunkt Progressionsfreies Überleben ist primärer Endpunkt der Studie KEYNOTE 868. Für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel gegenüber Placebo in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel (HR [95 %-KI]: 0,62 [0,51; 0,75];  $p < 0,001$ ). Das entspricht einer Verringerung des Progressionsrisikos für die Patient:innen im Pembrolizumab-Arm im Vergleich zum Kontrollarm um 38,0 %. Das mediane progressionsfreie Überleben betrug 16,8 Monate im Pembrolizumab-Arm und 9,4 Monate im Kontrollarm (Tabelle 4-26; Abbildung 4).

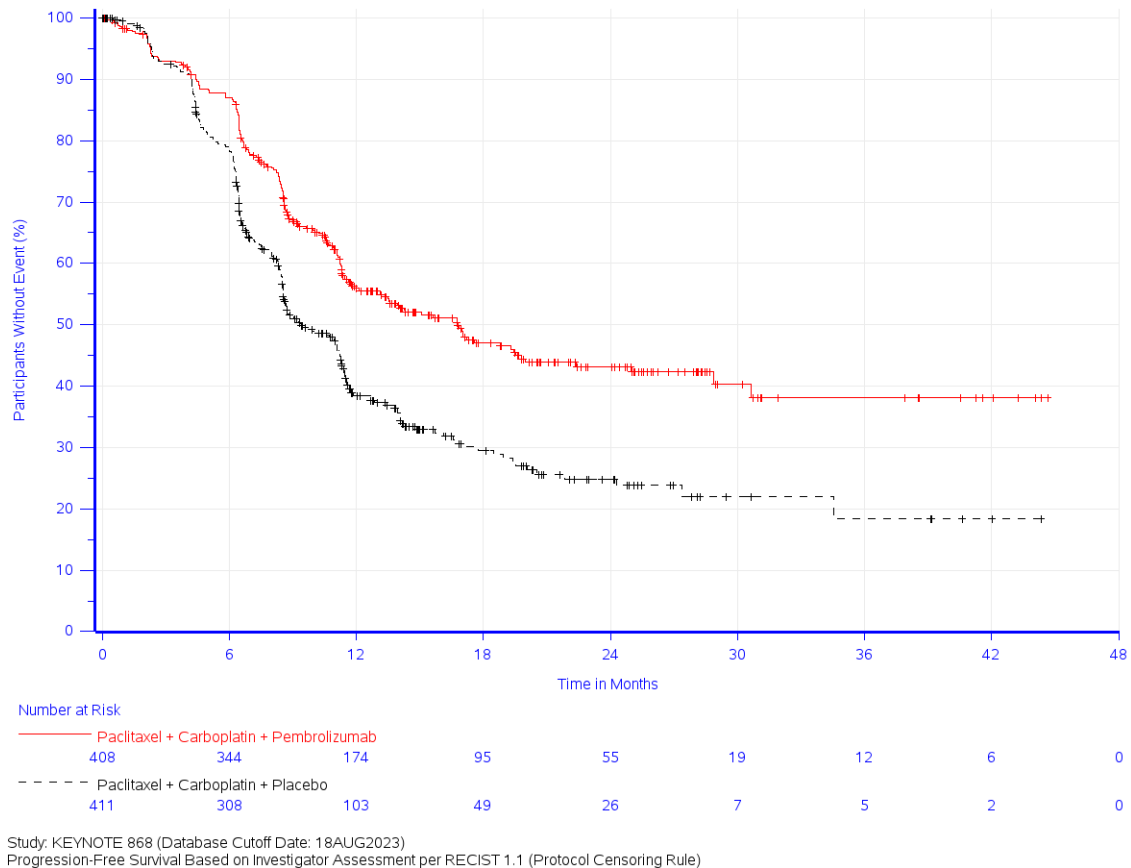


Abbildung 4: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben der Studie KEYNOTE 868

**Ergänzende Analyse**

Tabelle 4-27: Ergebnisse für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben während der ersten Folgetherapie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 868 <sup>a</sup>	Paclitaxel + Carboplatin + Pembrolizumab			Paclitaxel + Carboplatin + Placebo			Paclitaxel + Carboplatin + Pembrolizumab vs. Paclitaxel + Carboplatin + Placebo	
	N <sup>b</sup>	Patient:innen mit Ereignissen (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>c</sup> in Monaten [95 %-KI]	N <sup>b</sup>	Patient:innen mit Ereignissen (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>c</sup> in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] <sup>d</sup>	p-Wert <sup>d,e</sup>
Progressionsfreies Überleben während der ersten Folgetherapie	408	112 (27,5)	Nicht erreicht [28,9; -]	411	162 (39,4)	21,2 [18,5; 26,9]	0,61 [0,48; 0,78]	< 0,001

a: Datenschnitt: 18. August 2023  
 b: Anzahl der Patient:innen: Intention-To-Treat Population  
 c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten  
 d: Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Efron's Methode des tie handling mit Behandlung als Kovariate, stratifiziert nach MMR-Status und Vorheriger Chemotherapie  
 e: Zweiseitiger p-Wert mittels Wald-Test  
 KI: Konfidenzintervall; MMR: Mismatch-Reparatur

Für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben während der ersten Folgetherapie zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel gegenüber Placebo in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel (HR [95 %-KI]: 0,61 [0,48; 0,78];  $p < 0,001$ ). Das mediane progressionsfreie Überleben während der ersten Folgetherapie wurde im Pembrolizumab-Arm nicht erreicht und betrug 21,2 Monate im Kontrollarm (Tabelle 4-27; Abbildung 5). Das Ergebnis der ergänzenden Analyse bestätigt die Hauptanalyse.

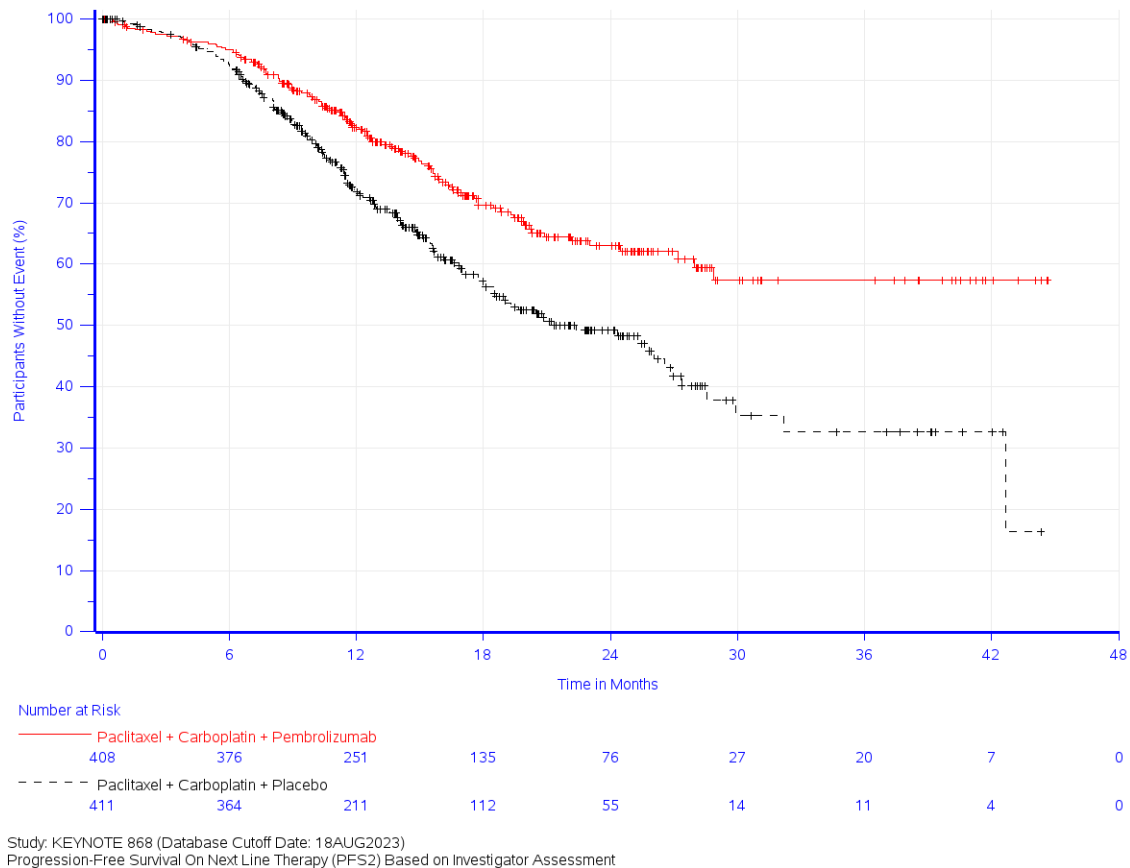


Abbildung 5: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben während der ersten Folgetherapie der Studie KEYNOTE 868

**4.3.1.3.1.2.2 Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod - RCT**

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

Tabelle 4-28: Operationalisierung des Endpunkts Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod

Studie	Operationalisierung
KEYNOTE 868	<p><b>Hauptanalyse</b></p> <p>Die <u>Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod</u> ist definiert als Zeitraum von der Randomisierung bis zum Beginn der ersten systemischen onkologischen Folgetherapie oder bis zum Tod, je nachdem, was zuerst eintritt. Patient:innen, die gestorben sind bevor sie eine Folgetherapie erhalten konnten, zählen als ein Ereignis. Patient:innen ohne Ereignis (onkologische Folgetherapie oder Tod) werden zum Zeitpunkt des letzten Studienkontakts und die nach dem Datenschnitt vom 18. August 2023 noch lebten, werden zum Zeitpunkt des Datenschnitts zensiert.</p> <p><b>Ergänzende Analyse</b></p> <p>In der vorliegenden Nutzenbewertung wird ergänzend zur oben genannten Operationalisierung die <u>Zeit bis zur ersten Folgetherapie</u>, definiert als Zeitraum von der Randomisierung bis zum Beginn der ersten onkologischen Folgetherapie, dargestellt. Patient:innen ohne onkologische Folgetherapie werden zum Zeitpunkt des Todes oder, wenn sie im Verlauf der Studie nicht versterben, zum Zeitpunkt des letzten Studienkontakts oder Datenschnitts, zensiert, je nach dem was zuerst eintritt.</p> <p>Für die Auswertungen wird der Datenschnitt des Regulatory Update Reports (18. August 2023) 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 4-29: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<b>KEYNOTE 868</b>						
Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod	hoch	ja	ja	ja	nein	hoch
ITT: Intention-To-Treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie						

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für die Studie KEYNOTE 868 als hoch eingestuft.

Da es sich bei der Studie KEYNOTE 868 um eine doppelblinde Studie handelt, erfolgte die Erhebung des Endpunkts verblindet. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung wurden nicht identifiziert. Bei den sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Faktoren ist zu bemerken, dass eine Entblindung der Prüfarzt:innen und Patient:innen zum 03. Februar 2023 stattgefunden hat. Weitere Gründe für eine Entblindung waren eine Infektion mit COVID-19 oder ein Progress. Nach der Entblindung erfolgte bei einigen Patient:innen, auch ohne Progress, ein Wechsel auf eine andere systemische onkologische Therapie. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und auch bei einem Therapiewechsel weiterhin eingehalten. Die Patient:innen wurden somit in dem Arm ausgewertet, in den sie randomisiert wurden.

Dies bewirkt eine Verzerrung und das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod ist somit als hoch anzusehen.

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

**Hauptanalyse**

Tabelle 4-30: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 868 <sup>a</sup>	Paclitaxel + Carboplatin + Pembrolizumab			Paclitaxel + Carboplatin + Placebo			Paclitaxel + Carboplatin + Pembrolizumab vs. Paclitaxel + Carboplatin + Placebo	
	N <sup>b</sup>	Patient:innen mit Ereignissen (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>c</sup> in Monaten [95 %-KI]	N <sup>b</sup>	Patient:innen mit Ereignissen (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>c</sup> in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] <sup>d</sup>	p-Wert <sup>d,e</sup>
Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod	408	190 (46,6)	17,2 [14,0; 22,5]	411	289 (70,3)	9,2 [8,4; 9,9]	0,48 [0,40; 0,58]	< 0,001

a: Datenschnitt: 18. August 2023  
b: Anzahl der Patient:innen: Intention-To-Treat Population  
c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten  
d: Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Efron's Methode des tie handling mit Behandlung als Kovariate, stratifiziert nach MMR-Status und Vorheriger Chemotherapie  
e: Zweiseitiger p-Wert mittels Wald-Test  
KI: Konfidenzintervall; MMR: Mismatch-Reparatur

Für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel (HR [95 %-KI]: 0,48 [0,40; 0,58];  $p < 0,001$ ). Die mediane Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod lag bei Patient:innen, die mit Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel behandelt wurden, bei 17,2 Monaten und bei Patient:innen, die Placebo in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel erhalten haben, bei 9,2 Monaten (Tabelle 4-30; Abbildung 6).

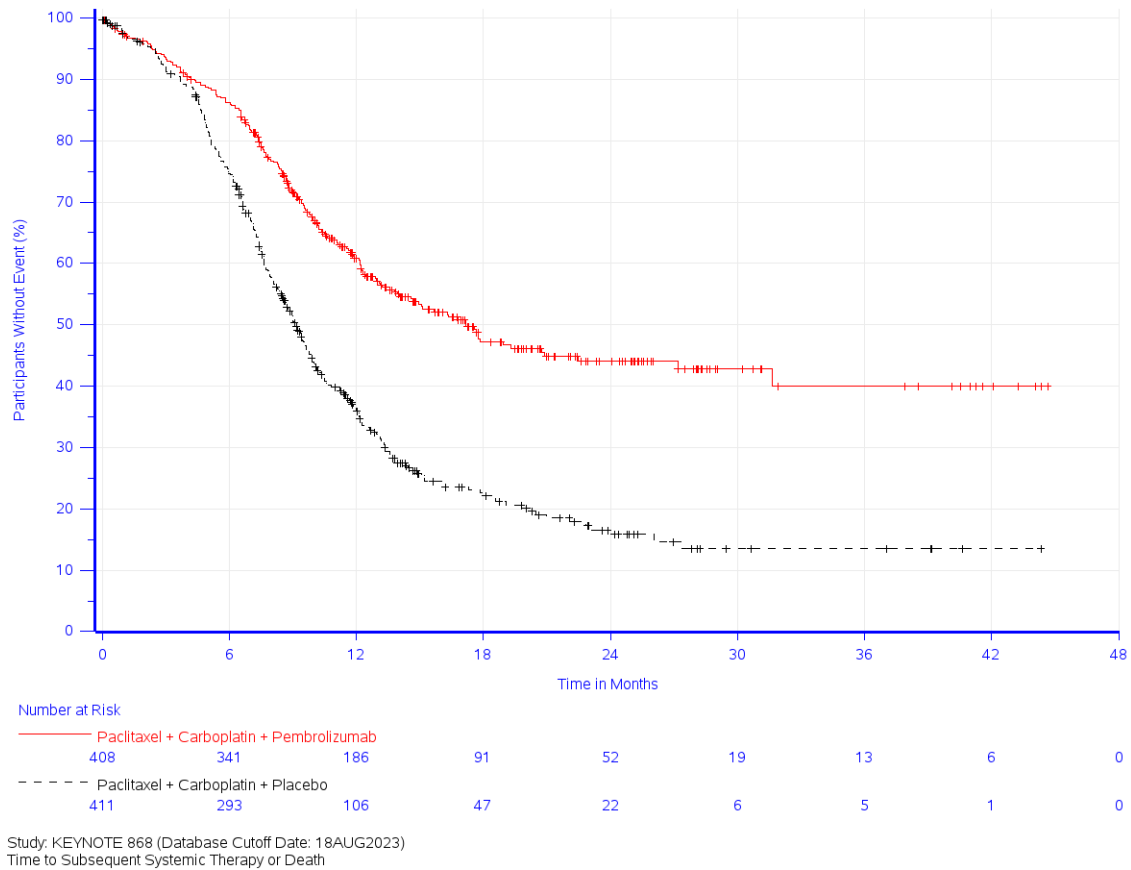


Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod der Studie KEYNOTE 868

**Ergänzende Analyse**

Tabelle 4-31: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 868 <sup>a</sup>	Paclitaxel + Carboplatin + Pembrolizumab		Paclitaxel + Carboplatin + Placebo		Paclitaxel + Carboplatin + Pembrolizumab vs. Paclitaxel + Carboplatin + Placebo			
	N <sup>b</sup>	Mediane Ereigniszeit <sup>c</sup> in Monaten [95 %-KI]	N <sup>b</sup>	Mediane Ereigniszeit <sup>c</sup> in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] <sup>d</sup>	p-Wert <sup>d,e</sup>		
Zeit bis zur ersten Folgetherapie	408	146 (35,8)	31,6 [17,8; -]	411	248 (60,3)	9,9 [9,0; 11,2]	0,43 [0,35; 0,53]	< 0,001

a: Datenschnitt: 18. August 2023  
 b: Anzahl der Patient:innen: Intention-To-Treat Population  
 c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten  
 d: Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Efron's Methode des tie handling mit Behandlung als Kovariate, stratifiziert nach MMR-Status und Vorheriger Chemotherapie  
 e: Zweiseitiger p-Wert mittels Wald-Test  
 KI: Konfidenzintervall; MMR: Mismatch-Reparatur



Die ergänzende Analyse Zeit bis zur ersten Folgetherapie bestätigt das Ergebnis der Hauptanalyse (HR [95 %-KI]: 0,43 [0,35; 0,53];  $p < 0,001$ ). Die mediane Zeit bis zur ersten Folgetherapie lag bei Patient:innen, die mit Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel behandelt wurden, im Median bei 31,6 Monaten und bei Patient:innen, die Placebo in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel erhalten haben, bei 9,9 Monaten (Tabelle 4-31; Abbildung 7).

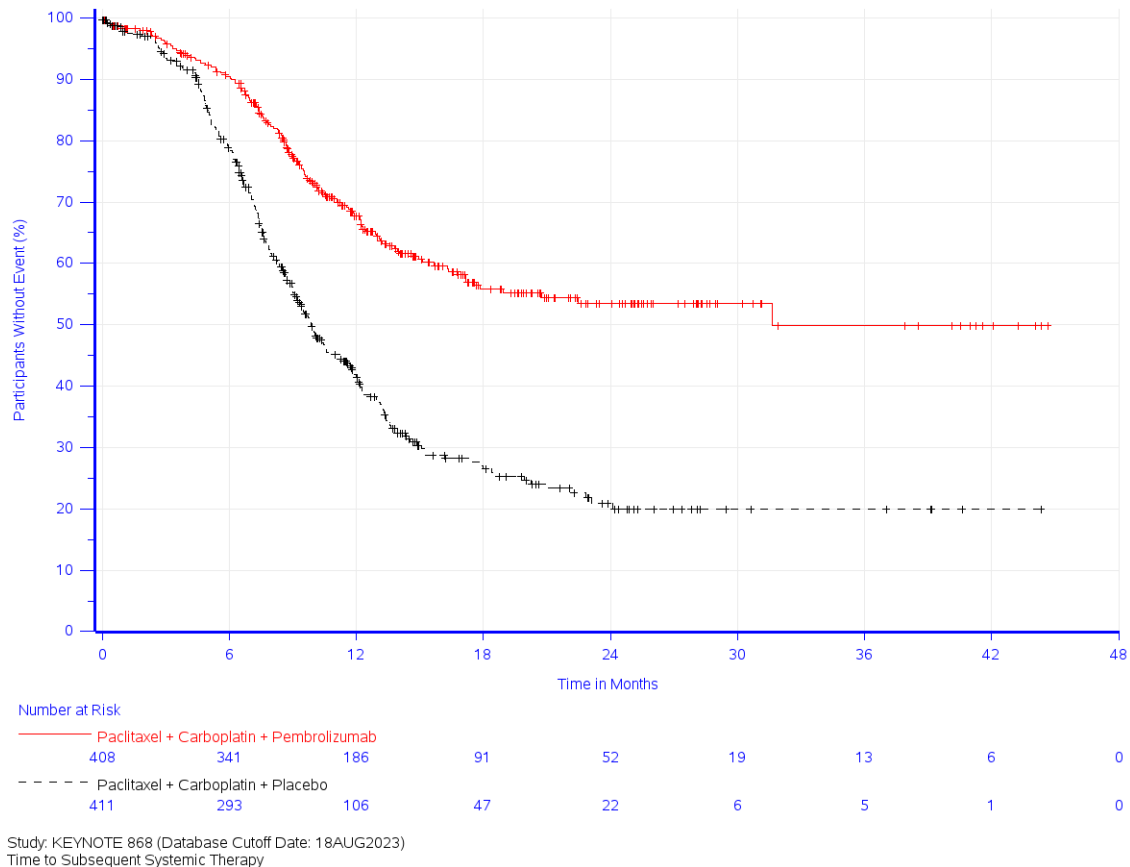


Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie der Studie KEYNOTE 868

### ***Ergänzende Übersicht der ersten Folgetherapien***

Nachfolgend sind die jeweiligen ersten onkologischen systemischen Folgetherapien (Tabelle 4-32) für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod und Zeit bis zur ersten Folgetherapie aufgeführt.

Tabelle 4-32: Übersicht der ersten onkologischen systemischen Folgetherapien bei Patient:innen mit und ohne Progress in der Studie KEYNOTE 868

Studie: KEYNOTE 868 <sup>a</sup> Kategorie <sup>b</sup> Unterkategorie <sup>c</sup>	Patient:innen mit Ereignis n (%)	
	Paclitaxel + Carboplatin + Pembrolizumab (N <sup>d</sup> = 408)	Paclitaxel + Carboplatin + Placebo (N <sup>d</sup> = 411)
Patient:innen, die eine onkologische Folgetherapie erhalten haben	146 (35,78)	248 (60,34)
Anti-PD-1/PD-L1	60 (14,71)	174 (42,34)
Pembrolizumab	57 (13,97)	164 (39,90)
Durvalumab	3 (0,74)	7 (1,70)
Nivolumab	0 (0,00)	3 (0,73)
Atezolizumab	0 (0,00)	2 (0,49)
RETIFANLIMAB	0 (0,00)	1 (0,24)
Antiangiogenetisch	60 (14,71)	123 (29,93)
Lenvatinib	37 (9,07)	87 (21,17)
Bevacizumab	17 (4,17)	23 (5,60)
Lenvatinib Mesilate	2 (0,49)	10 (2,43)
Cediranib	4 (0,98)	4 (0,97)
Bevacizumab-awwb	2 (0,49)	1 (0,24)
Lenvatinib; Pembrolizumab	1 (0,25)	1 (0,24)
Atezolizumab; Bevacizumab	0 (0,00)	1 (0,24)
Bevacizumab bvzr	0 (0,00)	1 (0,24)
Chemotherapie	64 (15,69)	67 (16,30)
Carboplatin	22 (5,39)	27 (6,57)
Paclitaxel	21 (5,15)	28 (6,81)
Doxorubicin	16 (3,92)	12 (2,92)
Liposomales Doxorubicin	11 (2,70)	9 (2,19)
Cisplatin	5 (1,23)	5 (1,22)
Pegyliertes liposomales Doxorubicin-Hydrochlorid	6 (1,47)	4 (0,97)
Gemcitabin	3 (0,74)	2 (0,49)
Weitere Arzneimittel	2 (0,49)	3 (0,73)
Topotecan	4 (0,98)	1 (0,24)
Carboplatin; Paclitaxel	1 (0,25)	3 (0,73)
Docetaxel	1 (0,25)	3 (0,73)
Liposomales Doxorubicin-Hydrochlorid	3 (0,74)	1 (0,24)
Pegyliertes liposomales Doxorubicin	1 (0,25)	2 (0,49)
Cyclophosphamid	1 (0,25)	1 (0,24)
Carboplatin; Cyclophosphamid	1 (0,25)	0 (0,00)
Hormone	25 (6,13)	36 (8,76)
Letrozol	15 (3,68)	19 (4,62)
Tamoxifen	7 (1,72)	12 (2,92)
Megestrol	6 (1,47)	8 (1,95)
Megestrolacetat	2 (0,49)	5 (1,22)
Anastrozol	2 (0,49)	2 (0,49)
Fulvestrant	2 (0,49)	1 (0,24)
Endokrine Therapie	1 (0,25)	0 (0,00)
Andere Prüfartzeimittel oder zugelassene Wirkstoffe	20 (4,90)	34 (8,27)
Everolimus	7 (1,72)	9 (2,19)
Olaparib	5 (1,23)	9 (2,19)
Trastuzumab	4 (0,98)	2 (0,49)
Capivasertib	2 (0,49)	4 (0,97)
Abemaciclib	1 (0,25)	1 (0,24)
Etigilimab	0 (0,00)	2 (0,49)
Onapriston	1 (0,25)	1 (0,24)
Vibostolimab	0 (0,00)	2 (0,49)
Afatinib	1 (0,25)	0 (0,00)
Sacituzumab Govitecan	1 (0,25)	0 (0,00)
Trastuzumab-Deruxtecan nxki	1 (0,25)	0 (0,00)
Alpelisib	0 (0,00)	1 (0,24)
Antikörper-Wirkstoff-Konjugat (ADC)	0 (0,00)	1 (0,24)

Studie: KEYNOTE 868 <sup>a</sup> Kategorie <sup>b</sup>  Unterkategorie <sup>c</sup>	Patient:innen mit Ereignis n (%)	
	Paclitaxel + Carboplatin + Pembrolizumab (N <sup>d</sup> = 408)	Paclitaxel + Carboplatin + Placebo (N <sup>d</sup> = 411)
Antineoplastische Therapien	0 (0,00)	1 (0,24)
Kombinationen antineoplastischer Wirkstoffe	0 (0,00)	1 (0,24)
Margetuximab	0 (0,00)	1 (0,24)
Methotrexat	0 (0,00)	1 (0,24)
Andere antineoplastische Wirkstoffe	0 (0,00)	1 (0,24)
Prexasertib	0 (0,00)	1 (0,24)
Rebastinib	0 (0,00)	1 (0,24)
Selinexor	0 (0,00)	1 (0,24)
Tebotelimab	0 (0,00)	1 (0,24)
Verfahren, andere nicht-therapeutische Produkte oder Wirkstoffe	3 (0,74)	10 (2,43)
Alle anderen nicht-therapeutischen Produkte	1 (0,25)	5 (1,22)
Denosumab	0 (0,00)	2 (0,49)
Apixaban	1 (0,25)	0 (0,00)
Zoledronsäuremonohydrat	1 (0,25)	0 (0,00)
Doxycyclin	0 (0,00)	1 (0,24)
Fosaprepitant Meglumin	0 (0,00)	1 (0,24)
Heparin-Natrium	0 (0,00)	1 (0,24)
Radiotherapie	28 (6,86)	33 (8,03)
Radiotherapie	28 (6,86)	33 (8,03)

a: Datenschnitt: 18. August 2023  
b: Eine bestimmte Therapiekategorie erscheint nur dann, wenn das Inzidenzkriterium > 0% (nach Rundung) in einer oder mehreren der Spalten erfüllt ist. Ein:e Patient:in mit mehreren verabreichten systemischen Therapien einer Therapiekategorie wird nur einmal zu dieser gerechnet  
c: Jede:r Patient:in wird nur einmal in der Kategorie der systemischen Therapien, in der er:sie ein Ereignis hatte, gewertet  
d: Anzahl der Patient:innen: Intention-To-Treat Population

Tabelle 4-33: Übersicht der ersten onkologischen systemischen Folgetherapien bei Patient:innen mit Progress in der Studie KEYNOTE 868

Studie: KEYNOTE 868 <sup>a</sup> Kategorie <sup>b</sup>  Unterkategorie <sup>c</sup>	Patient:innen mit Ereignis n (%)	
	Paclitaxel + Carboplatin + Pembrolizumab (N <sup>d</sup> = 168)	Paclitaxel + Carboplatin + Placebo (N <sup>d</sup> = 227)
Patient:innen, die eine onkologische Folgetherapie erhalten haben	114 (67,86)	187 (82,38)
Anti-PD-1/PD-L1	47 (27,98)	148 (65,20)
Pembrolizumab	44 (26,19)	138 (60,79)
Durvalumab	3 (1,79)	7 (3,08)
Nivolumab	0 (0,00)	3 (1,32)
Atezolizumab	0 (0,00)	2 (0,88)
RETIFANLIMAB	0 (0,00)	1 (0,44)
Antiangiogenetisch	51 (30,36)	104 (45,81)
Lenvatinib	28 (16,67)	78 (34,36)
Bevacizumab	16 (9,52)	17 (7,49)
Lenvatinib Mesilate	2 (1,19)	7 (3,08)
Cediranib	4 (2,38)	4 (1,76)
Bevacizumab-awwb	2 (1,19)	0 (0,00)
Lenvatinib; Pembrolizumab	1 (0,60)	0 (0,00)
Atezolizumab; Bevacizumab	0 (0,00)	1 (0,44)
Bevacizumab bvzr	0 (0,00)	1 (0,44)
Chemotherapie	50 (29,76)	46 (20,26)
Paclitaxel	11 (6,55)	18 (7,93)
Doxorubicin	16 (9,52)	11 (4,85)
Carboplatin	12 (7,14)	13 (5,73)
Liposomales Doxorubicin	11 (6,55)	7 (3,08)
Pegyliertes liposomales Doxorubicin-Hydrochlorid	6 (3,57)	4 (1,76)
Cisplatin	4 (2,38)	4 (1,76)

Studie: KEYNOTE 868 <sup>a</sup> Kategorie <sup>b</sup>  Unterkategorie <sup>c</sup>	Patient:innen mit Ereignis n (%)	
	Paclitaxel + Carboplatin + Pembrolizumab (N <sup>d</sup> = 168)	Paclitaxel + Carboplatin + Placebo (N <sup>d</sup> = 227)
Topotecan	4 (2,38)	1 (0,44)
Gemcitabin	3 (1,79)	2 (0,88)
Liposomales Doxorubicin-Hydrochlorid	3 (1,79)	1 (0,44)
Weitere Arzneimittel	2 (1,19)	1 (0,44)
Pegyliertes liposomales Doxorubicin	1 (0,60)	2 (0,88)
Carboplatin; Cyclophosphamid	1 (0,60)	0 (0,00)
Carboplatin; Paclitaxel	0 (0,00)	1 (0,44)
Cyclophosphamid	0 (0,00)	1 (0,44)
Docetaxel	0 (0,00)	1 (0,44)
Hormone	19 (11,31)	25 (11,01)
Letrozol	11 (6,55)	14 (6,17)
Tamoxifen	4 (2,38)	8 (3,52)
Megestrol	5 (2,98)	5 (2,20)
Anastrozol	2 (1,19)	2 (0,88)
Megestrolacetat	0 (0,00)	3 (1,32)
Fulvestrant	1 (0,60)	1 (0,44)
Endokrine Therapie	1 (0,60)	0 (0,00)
Andere Prüfartikelmittel oder zugelassene Wirkstoffe	18 (10,71)	30 (13,22)
Olaparib	5 (2,98)	9 (3,96)
Everolimus	5 (2,98)	8 (3,52)
Capivasertib	2 (1,19)	4 (1,76)
Trastuzumab	4 (2,38)	1 (0,44)
Abemaciclib	1 (0,60)	1 (0,44)
Onapriston	1 (0,60)	1 (0,44)
Etigilimab	0 (0,00)	2 (0,88)
Vibostolimab	0 (0,00)	2 (0,88)
Afatinib	1 (0,60)	0 (0,00)
Sacituzumab Govitecan	1 (0,60)	0 (0,00)
Trastuzumab-Deruxtecan nxki	1 (0,60)	0 (0,00)
Kombinationen antineoplastischer Wirkstoffe	0 (0,00)	1 (0,44)
Margetuximab	0 (0,00)	1 (0,44)
Methotrexat	0 (0,00)	1 (0,44)
Andere antineoplastische Wirkstoffe	0 (0,00)	1 (0,44)
Prexasertib	0 (0,00)	1 (0,44)
Rebastinib	0 (0,00)	1 (0,44)
Selinexor	0 (0,00)	1 (0,44)
Tebotelimab	0 (0,00)	1 (0,44)
Verfahren, andere nicht-therapeutische Produkte oder Wirkstoffe	1 (0,60)	6 (2,64)
Alle anderen nicht-therapeutischen Produkte	1 (0,60)	1 (0,44)
Denosumab	0 (0,00)	2 (0,88)
Doxycyclin	0 (0,00)	1 (0,44)
Fosaprepitant Meglumin	0 (0,00)	1 (0,44)
Heparin-Natrium	0 (0,00)	1 (0,44)
Radiotherapie	22 (13,10)	22 (9,69)
Radiotherapie	22 (13,10)	22 (9,69)

a: Datenschnitt: 18. August 2023  
b: Eine bestimmte Therapiekategorie erscheint nur dann, wenn das Inzidenzkriterium > 0% (nach Rundung) in einer oder mehreren der Spalten erfüllt ist. Ein:e Patient:in mit mehreren verabreichten systemischen Therapien einer Therapiekategorie wird nur einmal zu dieser gerechnet  
c: Jede:r Patient:in wird nur einmal in der Kategorie der systemischen Therapien, in der er:sie ein Ereignis hatte, gewertet  
d: Anzahl der Patient:innen: Teil der Intention-To-Treat-Population, der basierend auf der Beurteilung der Prüfärzt:innen gemäß RECIST 1.1 eine Krankheitsprogression aufweist  
RECIST: Response Evaluation Criteria In Solid Tumors

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ*

*zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

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

**4.3.1.3.1.2.3 Krankheitssymptomatik – RCT**

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

Tabelle 4-34: Operationalisierung des Endpunkts Krankheitssymptomatik

Studie	Operationalisierung
KEYNOTE 868	<p><b>Krankheitssymptomatik:</b></p> <p>Zur Einschätzung der Krankheitssymptomatik werden die Fragebögen <u>PROMIS Erschöpfung SF 7a</u>, <u>PROMIS Körperliche Funktionsfähigkeit SF 8c</u>, <u>FACT-En TOI</u>, <u>Belastung durch Nebenwirkungen der Krebstherapie</u> sowie <u>Neuropathie (FACT/GOG-Ntx-4)</u> herangezogen.</p> <p>Der Fragebogen <u>PROMIS Erschöpfung SF 7a</u> (PROMIS Item Bank v1.0 - Fatigue - Short Form 7a) umfasst 7 Fragen, die sich auf die vergangenen 7 Tage beziehen. Die Bewertung erfolgt durch Selbsteinschätzung der Patient:innen auf einer Skala von 1 (nie) bis 5 (immer), wobei niedrigere Werte eine geringere Symptomatik bedeuten und damit eine Verbesserung darstellen.</p> <p>Der Fragebogen <u>PROMIS Körperliche Funktionsfähigkeit SF 8c</u> (PROMIS Item Bank v2.0 - Physical Function - Short Form 8c) besteht aus 8 Fragen und bezieht sich auf die vergangenen 7 Tage. Die Bewertung erfolgt durch Selbsteinschätzung der Patient:innen auf einer Skala von 5 (ohne Schwierigkeiten) bis 1 (nicht in der Lage, es zu tun). Hierbei bedeuten höhere Werte eine bessere Funktionsfähigkeit.</p> <p>Der <u>FACT-En TOI</u> setzt sich zusammen aus den Subskalen Körperliches Wohlbefinden (7 Fragen), Funktionales Wohlbefinden (7 Fragen) sowie einer endometriumkarzinomspezifischen Subskala (16 Fragen). Die Bewertung erfolgt durch Selbsteinschätzung der Patient:innen auf einer Skala von 0 (überhaupt nicht) bis 4 (sehr). Die Subskalen körperliches Wohlbefinden und funktionales Wohlbefinden können dabei jeweils Werte zwischen 0 und 28 annehmen, die endometriumkarzinomspezifische Subskala Werte zwischen 0 und 64. Für den TOI werden die Werte auf einer Gesamtskala von 0 bis 120 transformiert, wobei höhere Werte eine Verbesserung der Lebensqualität abbilden.</p> <p>Der Fragebogen zur <u>Belastung durch Nebenwirkungen der Krebstherapie</u> wird erhoben anhand des Single-item GP5 des FACT-G. Das Single-item GP5, welches zur Subskala körperliches Wohlbefinden des FACT-G gehört, erhebt die Belastung durch Nebenwirkungen der Krebstherapie („I am bothered by side effects of treatment“) auf einer Skala von 0 (überhaupt nicht) bis 4 (sehr) durch Selbsteinschätzung der Patient:innen. Ein niedrigerer Wert bildet eine Verbesserung der Lebensqualität ab.</p> <p>Der Fragebogen zur <u>Neuropathie (FACT/GOG-Ntx-4 Version 4)</u> beinhaltet 4 Fragen und wird auf einer Skala von 0 (überhaupt nicht) bis 4 (sehr) durch Selbsteinschätzung der Patient:innen bewertet. Die Subskala Neuropathie kann Werte zwischen 0 und 16 Punkten annehmen, wobei höhere Werte weniger Symptome und damit auch eine Verbesserung der Lebensqualität darstellen.</p> <p><b>Analyse der Endpunkte Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand: Auswertung über den Studienverlauf (MMRM)</b></p> <p>Die Veränderung der Krankheitssymptomatik wird zunächst durch eine deskriptive Analyse des PROMIS Erschöpfung SF 7a, PROMIS Körperliche Funktionsfähigkeit SF 8c, der Subskalen sowie des Gesamtscores des FACT-En TOI, der Belastung durch Nebenwirkungen der Krebstherapie (Single-item GP5 des FACT-G) und dem Fragebogen zur Neuropathie (FACT/GOG-Ntx-4) zu den jeweiligen Erhebungszeitpunkten erfasst. Die</p>

Studie	Operationalisierung
	<p>Darstellung der Ergebnisse beinhaltet die Anzahl an verfügbaren Daten, den Mittelwert (inkl. Standardabweichung), den Median (inkl. Q1; Q3) sowie Minimum und Maximum.</p> <p>Weiterführende Analysen durch Anwendung von MMRM operationalisieren die Änderung der Krankheitssymptomatik als mittlere Differenzen (least square means) zwischen dem Analysezeitpunkt und dem Wert zu Baseline. Eine Verringerung des PROMIS Erschöpfung SF 7a sowie der Belastung durch Nebenwirkungen der Krebstherapie entspricht hierbei einer Verbesserung der Symptomatik. Für den PROMIS Körperlicher Funktionsfähigkeit SF 8c, FACT-En TOI sowie Neuropathie (FACT/GOG-Ntx-4) stellt jeweils die Erhöhung des Werts eine Verbesserung dar.</p> <p>Anhand des MMRM wird ein Vergleich zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel und Placebo in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel durchgeführt. Bei statistisch signifikanten Unterschieden zwischen den Studienarmen (<math>p &lt; 0,05</math>) werden zudem jeweils die standardisierten Mittelwertdifferenzen (SMD) inkl. 95 %-KI in Form von Hedges' g berichtet.</p> <p>Die Fragebögen PROMIS Erschöpfung SF 7a, PROMIS Körperliche Funktionsfähigkeit SF 8c, FACT-En TOI, Belastung durch Nebenwirkungen der Krebstherapie sowie Neuropathie (FACT/GOG-Ntx-4) wurden gemäß Studienprotokoll zu Studienbeginn, zu Woche 6, 18, 30 und 54 erhoben.</p> <p>Für die Auswertungen wird der Datenschnitt der Interimsanalyse (06. Dezember 2022) verwendet.</p> <p>Alle Auswertungen erfolgen auf Grundlage des FAS der Studienpopulation bei Patient:innen, die eine PRO-Erhebung zu Baseline haben (pMMR).</p>
	<p>FACT-En TOI: Functional Assessment of Cancer Therapy – Endometrial Trial Outcome Index; FACT-G: Functional Assessment of Cancer Therapy-General; FACT/GOG-Ntx-4: Functional Assessment of Cancer Therapy/Gynecologic Oncology Group-Neurotoxicity 4; FAS: Full-Analysis-Set; KI: Konfidenzintervall; MMRM: Mixed-Effect Model Repeated Measures; pMMR: Mismatch-Reparatur-Profizienz; PRO: Patientenberichtete Endpunkte; PROMIS: Patient-Reported Outcomes Measurement Information System; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SF: Short Form; 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 4-35: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Krankheitssymptomatik (PROMIS Erschöpfung SF 7a, PROMIS Körperliche Funktionsfähigkeit SF 8c, FACT-En TOI, Belastung durch Nebenwirkungen der Krebstherapie und Neuropathie [FACT/GOG-Ntx-4]) 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 868</b>						
PROMIS Erschöpfung SF 7a	hoch	ja	ja	ja	nein	hoch
PROMIS Körperliche Funktionsfähigkeit SF 8c	hoch	ja	ja	ja	nein	hoch
FACT-En TOI	hoch	ja	ja	ja	nein	hoch
Belastung durch Nebenwirkungen der Krebstherapie	hoch	ja	ja	ja	nein	hoch
Neuropathie (FACT/GOG-Ntx-4)	hoch	ja	ja	ja	nein	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>FACT-En TOI: Functional Assessment of Cancer Therapy – Endometrial Trial Outcome Index; FACT/GOG-Ntx-4: Functional Assessment of Cancer Therapy/Gynecologic Oncology Group-Neurotoxicity 4; FAS: Full-Analysis-Set; ICH: International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use; ITT: Intention-To-Treat; PROMIS: Patient-Reported Outcomes Measurement Information System; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SF: Short Form</p>						

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für die Studie KEYNOTE 868 als hoch eingestuft.

Die Einschätzung der Krankheitssymptomatik erfolgte durch verblindete Patient:innen. Die Auswertung wurde im FAS der Studienpopulation 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. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung wurden nicht identifiziert.



Bei den sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Faktoren ist zu bemerken, dass eine Entblindung der Prüffärzt:innen und Patient:innen zum 03. Februar 2023 stattgefunden hat. Weitere Gründe für eine Entblindung waren eine Infektion mit COVID-19 oder ein Progress. Nach der Entblindung erfolgte bei einigen Patient:innen, auch ohne Progress, ein Wechsel auf eine andere systemische onkologische Therapie. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und auch bei einem Therapiewechsel weiterhin eingehalten. Die Patient:innen wurden somit in dem Arm ausgewertet, in den sie randomisiert wurden.

Dies bewirkt eine Verzerrung und das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Krankheitssymptomatik ist somit als hoch anzusehen.

### **Anteil eingeschlossener Studienteilnehmer:innen**

In der Studie KEYNOTE 868 liegen die Rücklaufquoten bei allen Fragebögen (PROMIS Erschöpfung SF 7a, PROMIS Körperliche Funktionsfähigkeit SF 8c FACT-En TOI, Belastung durch Nebenwirkungen der Krebstherapie und Neuropathie anhand des FACT/GOG-Ntx-4) zu Baseline in beiden Studienarmen bei nahezu 100 %.

### **Follow-up-Verluste**

Sowohl im Pembrolizumab-Arm als auch im Kontrollarm bleiben die Rücklaufquoten bis zum Ende der Kombinationsbehandlung zu Woche 18 überwiegend auf einem hohen Niveau. Fehlende Beobachtungen lassen sich zum größten Teil dadurch erklären, dass Patient:innen die Baselineerhebung der Fragebögen durchgeführt haben, jedoch den nächsten Erhebungszeitpunkt im Studienverlauf noch nicht erreicht haben und daher noch keine erneute Erhebung der Fragebögen stattfand. Des Weiteren sind Krankheitsprogression und Nebenwirkungen Gründe für fehlende Beobachtungen. Es liegt in den Rücklaufquoten kein wesentlicher Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen im Studienverlauf vor.

Eine detaillierte Übersicht der Rücklaufquoten sowie der Gründe für das Fehlen von Werten, getrennt nach Studienarmen und Erhebungszeitpunkten der Fragebögen PROMIS Erschöpfung SF 7a, PROMIS Körperliche Funktionsfähigkeit SF 8c, des FACT-En TOI, Belastung durch Nebenwirkungen der Krebstherapie und des Fragebogens zur Neuropathie (FACT/GOG-Ntx-4), befindet sich in Anhang 4-G.

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Krankheitssymptomatik als hoch eingestuft.

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

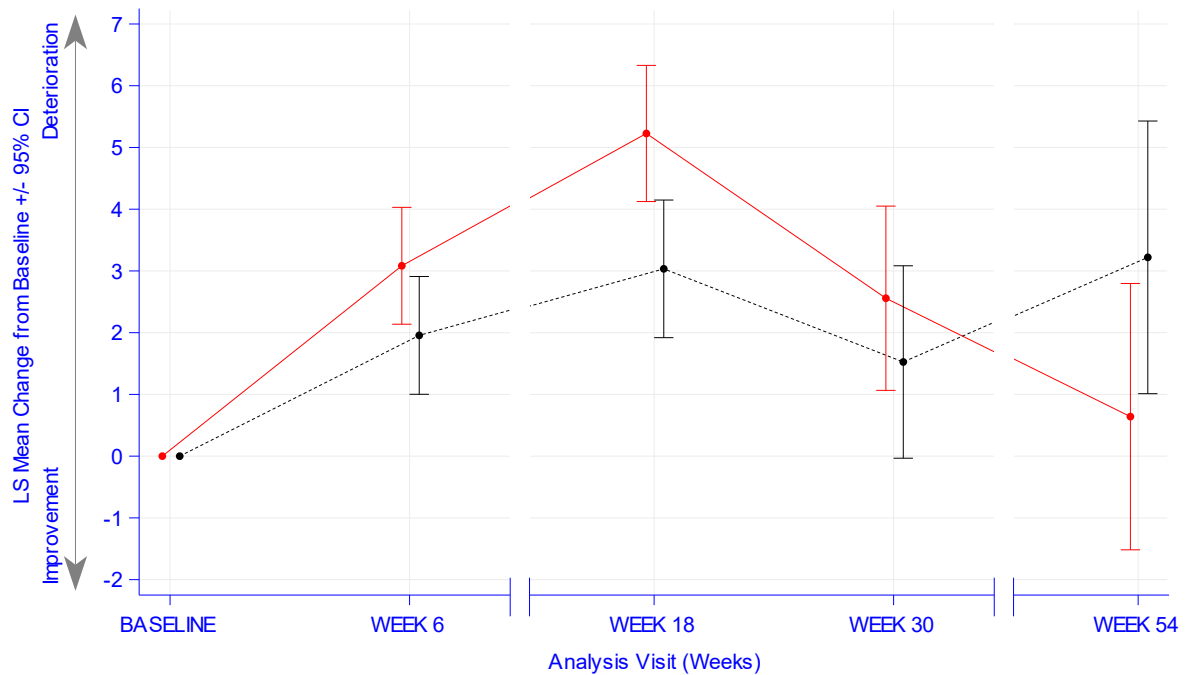
Tabelle 4-36: Ergebnisse für den Endpunkt Krankheitssymptomatik (PROMIS Erschöpfung SF 7a, PROMIS Körperliche Funktionsfähigkeit SF 8c, FACT-En TOI, Belastung durch Nebenwirkungen der Krebstherapie und Neuropathie [FACT/GOG-Ntx-4]) über den Beobachtungszeitraum insgesamt (MMRM) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 868 <sup>a</sup>	N <sup>b</sup>	N <sup>c</sup>	Mittelwert zu Baseline (SD) <sup>d</sup>	Mittlere Änderung zu Baseline (SE) <sup>e</sup>	Paclitaxel + Carboplatin + Pembrolizumab vs. Paclitaxel + Carboplatin + Placebo	
					Mittelwertdifferenz <sup>e</sup> [95 %-KI]	Standardisierte Mittelwertdifferenz <sup>f</sup> [95 %-KI]
<b>PROMIS Erschöpfung SF 7a</b>						
Erschöpfung						
Paclitaxel + Carboplatin + Pembrolizumab	268	207	50,94 (8,16)	3,04 (0,44)	0,77	-
Paclitaxel + Carboplatin + Placebo	266	203	51,11 (7,96)	2,27 (0,45)	[-0,37; 1,92]	-
<b>PROMIS Körperliche Funktionsfähigkeit SF 8c</b>						
Körperliche Funktionsfähigkeit						
Paclitaxel + Carboplatin + Pembrolizumab	268	202	45,54 (8,69)	-1,91 (0,44)	0,08	-
Paclitaxel + Carboplatin + Placebo	266	199	45,89 (9,41)	-1,99 (0,44)	[-1,05; 1,21]	-
<b>FACT-En TOI Auswertungen</b>						
FACT-En TOI						
Paclitaxel + Carboplatin + Pembrolizumab	268	215	96,03 (16,11)	-2,58 (0,85)	-1,89	-
Paclitaxel + Carboplatin + Placebo	266	220	94,11 (18,58)	-0,69 (0,86)	[-4,08; 0,30]	-
Subskala Körperliches Wohlbefinden						
Paclitaxel + Carboplatin + Pembrolizumab	268	223	23,36 (4,99)	-2,14 (0,29)	-0,59	-
Paclitaxel + Carboplatin + Placebo	266	224	22,93 (5,33)	-1,54 (0,29)	[-1,34; 0,16]	-
Subskala Funktionales Wohlbefinden						
Paclitaxel + Carboplatin + Pembrolizumab	268	220	18,41 (6,31)	-0,67 (0,34)	-0,39	-
Paclitaxel + Carboplatin + Placebo	266	221	17,86 (7,34)	-0,28 (0,35)	[-1,27; 0,49]	-
Endometriumkarzinom-spezifische Subskala						
Paclitaxel + Carboplatin + Pembrolizumab	268	220	54,03 (7,75)	0,50 (0,38)	-0,68	-
Paclitaxel + Carboplatin + Placebo	266	224	53,48 (9,51)	1,18 (0,38)	[-1,66; 0,30]	-
Belastung durch Nebenwirkungen der Krebstherapie						
Paclitaxel + Carboplatin + Pembrolizumab	268	212	3,62 (0,88)	-1,01 (0,07)	-0,19	-0,17
Paclitaxel + Carboplatin + Placebo	266	203	3,64 (0,82)	-0,82 (0,07)	[-0,36; -0,01]	[-0,32; -0,01]

Studie: KEYNOTE 868 <sup>a</sup>	N <sup>b</sup>	N <sup>c</sup>	Mittelwert zu Baseline (SD) <sup>d</sup>	Mittlere Änderung zu Baseline (SE) <sup>e</sup>	Paclitaxel + Carboplatin + Pembrolizumab vs. Paclitaxel + Carboplatin + Placebo	
					Mittelwertdifferenz <sup>e</sup> [95 %-KI]	Standardisierte Mittelwertdifferenz <sup>f</sup> [95 %-KI]
<b>Neuropathie (FACT/GOG-Ntx-4) Auswertung</b>						
Neuropathie (FACT/GOG-Ntx-4)						
Paclitaxel + Carboplatin + Pembrolizumab	268	221	14,14 (3,10)	-3,63 (0,26)	-0,41	-
Paclitaxel + Carboplatin + Placebo	266	215	14,04 (3,02)	-3,22 (0,26)	[-1,07; 0,25]	-
<p>a: Datenschnitt: 06. Dezember 2022</p> <p>b: Anzahl der Patient:innen: Full-Analysis-Set Population</p> <p>c: Anzahl der Patient:innen, die in die Analyse eingingen</p> <p>d: Der Mittelwert und die Standardabweichung zu Baseline werden basierend auf der Anzahl der Patient:innen berechnet, für die Daten vorliegen</p> <p>e: MMRM: Änderung zu Baseline mit Behandlung, Erhebungszeitpunkt, Ausgangswert, Stratifikationsfaktor Vorherige Chemotherapie und Alter zu Baseline als Kovariablen. Die Zeit wurde als kontinuierliche Variable im Modell verwendet. Für das Modell wurde die „Spatial Power“ Kovarianzmatrix verwendet.</p> <p>f: Die standardisierte Mittelwertdifferenz (Hedges' g) wird nur berechnet, wenn das Konfidenzintervall für die Mittelwertsdifferenz die Null ausschließt</p> <p>FACT-En: Functional Assessment of Cancer Therapy-Endometrial; FACT/GOG-Ntx-4: Functional Assessment of Cancer Therapy/Gynecologic Oncology Group-Neurotoxicity 4; KI: Konfidenzintervall; MMRM: Mixed-Effect Model Repeated Measures; PROMIS: Patient Reported Outcomes Measurement Information System; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; TOI: Trial Outcome Index</p>						

In den MMRM-Auswertungen des PROMIS Erschöpfung SF 7a, PROMIS Körperliche Funktionsfähigkeit SF 8c, FACT-En TOI, der FACT Subskalen Körperliches Wohlbefinden und Funktionales Wohlbefinden, der endometriumkarzinomspezifischen Subskala des FACT sowie Neuropathie (FACT/GOG-Ntx-4) zeigen sich jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen (Tabelle 4-36; Abbildung 8 bis Abbildung 13; Abbildung 15).

Bei der MMRM-Auswertung zu Belastung durch Nebenwirkungen der Krebstherapie (Single-item GP5) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied, der klinisch jedoch nicht relevant ist (Tabelle 4-36, Abbildung 14).

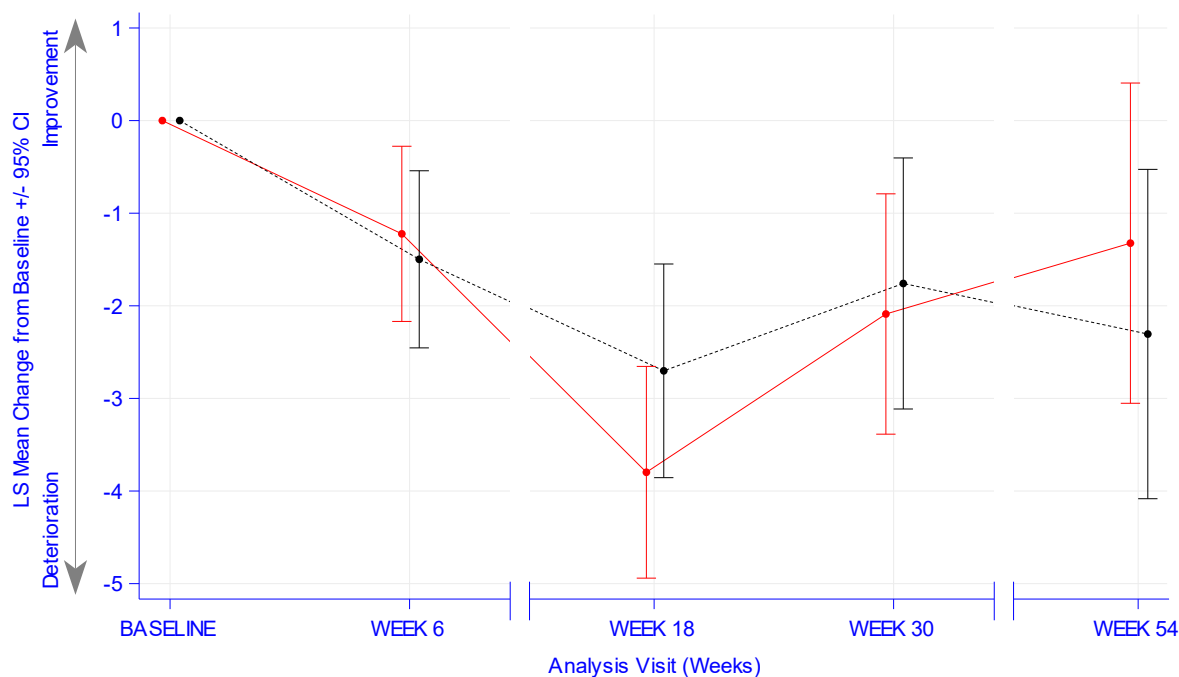


Number of participants

— Paclitaxel + Carboplatin + Pembrolizumab	241	189	143	105	54
- - - Paclitaxel + Carboplatin + Placebo	236	191	142	95	52

Study: KEYNOTE 868 Database Cutoff Date: 06DEC2022  
 PROMIS Fatigue

Abbildung 8: Darstellung der Veränderung zu Studienbeginn über den Studienverlauf für den Endpunkt Krankheitssymptomatik: PROMIS Erschöpfung SF 7A aus der Studie KEYNOTE 868

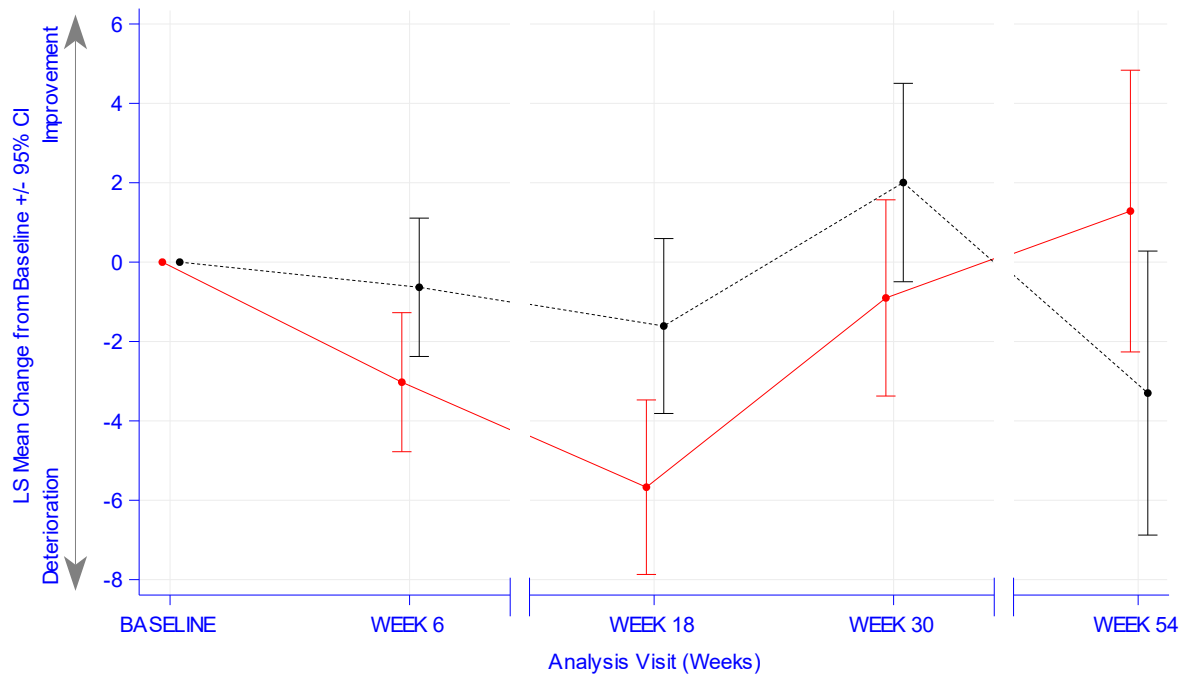


Number of participants

—	Paclitaxel + Carboplatin + Pembrolizumab				
235	183	141	103	56	
- - -	Paclitaxel + Carboplatin + Placebo				
229	185	142	93	53	

Study: KEYNOTE 868 Database Cutoff Date: 06DEC2022  
 PROMIS Physical Function

Abbildung 9: Darstellung der Veränderung zu Studienbeginn über den Studienverlauf für den Endpunkt Krankheitssymptomatik: PROMIS Körperliche Funktionsfähigkeit SF 8c aus der Studie KEYNOTE 868

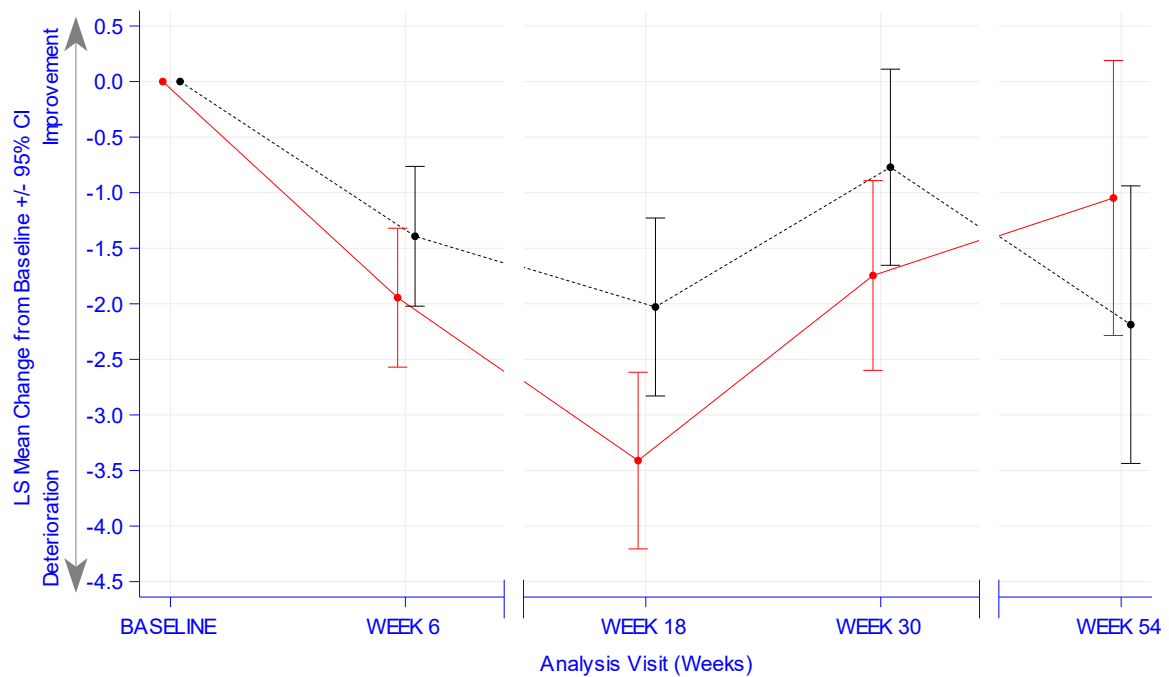


Number of participants

—	Paclitaxel + Carboplatin + Pembrolizumab					
252		205		156	112	60
- - - - -	Paclitaxel + Carboplatin + Placebo					
253		214		155	109	60

Study: KEYNOTE 868 Database Cutoff Date: 06DEC2022  
FACT-En-TOI

Abbildung 10: Darstellung der Veränderung zu Studienbeginn über den Studienverlauf für den Endpunkt Krankheitssymptomatik: FACT-En TOI aus der Studie KEYNOTE 868

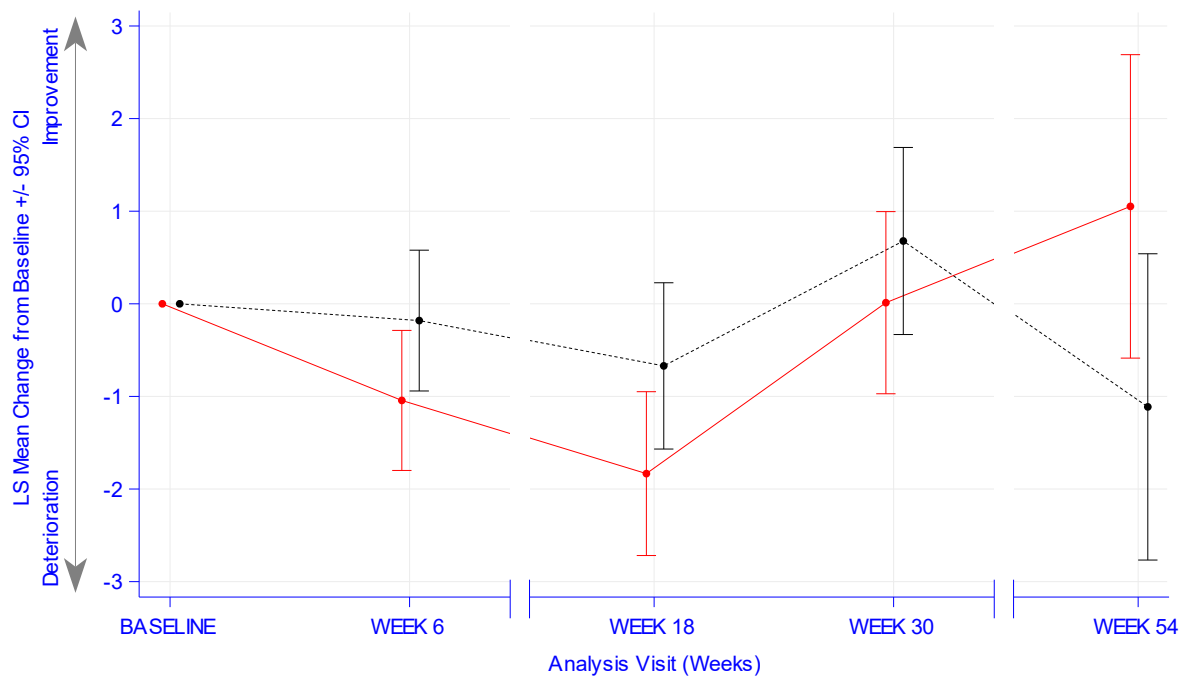


Number of participants

—	Paclitaxel + Carboplatin + Pembrolizumab				
	258	213	161	117	60
·····	Paclitaxel + Carboplatin + Placebo				
	255	216	160	109	60

Study: KEYNOTE 868 Database Cutoff Date: 06DEC2022  
FACT Physical Well-Being Subscale

Abbildung 11: Darstellung der Veränderung zu Studienbeginn über den Studienverlauf für den Endpunkt Krankheitssymptomatik: FACT Subskala Körperliches Wohlbefinden aus der Studie KEYNOTE 868



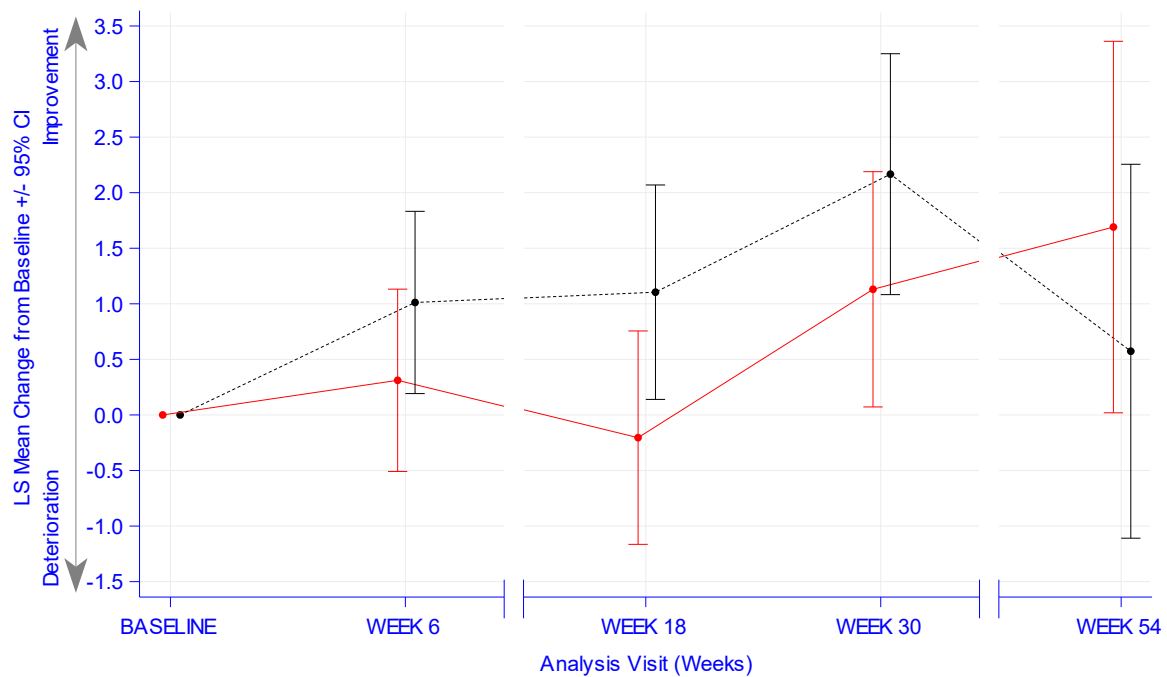
Number of participants

—	Paclitaxel + Carboplatin + Pembrolizumab				
	256	209	160	116	60
·····	Paclitaxel + Carboplatin + Placebo				
	253	214	157	109	60

Study: KEYNOTE 868 Database Cutoff Date: 06DEC2022  
 FACT Functional Well-Being Subscale

Abbildung 12: Darstellung der Veränderung zu Studienbeginn über den Studienverlauf für den Endpunkt Krankheitssymptomatik: FACT Subskala Funktionales Wohlbefinden aus der Studie KEYNOTE 868



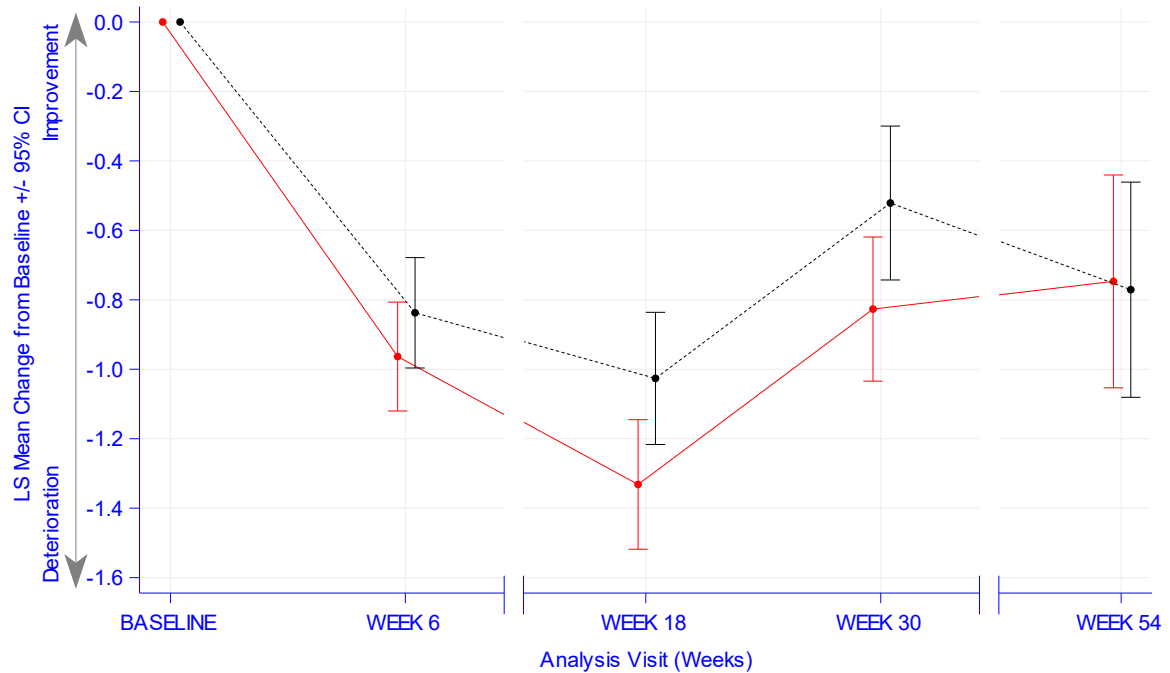


Number of participants

—	Paclitaxel + Carboplatin + Pembrolizumab				
256	211	159	116	60	
- - - - -	Paclitaxel + Carboplatin + Placebo				
256	217	158	109	60	

Study: KEYNOTE 868 Database Cutoff Date: 06DEC2022  
FACT Endometrial Cancer Subscale

Abbildung 13: Darstellung der Veränderung zu Studienbeginn über den Studienverlauf für den Endpunkt Krankheitssymptomatik: FACT Endometriumkarzinomspezifische Subskala aus der Studie KEYNOTE 868

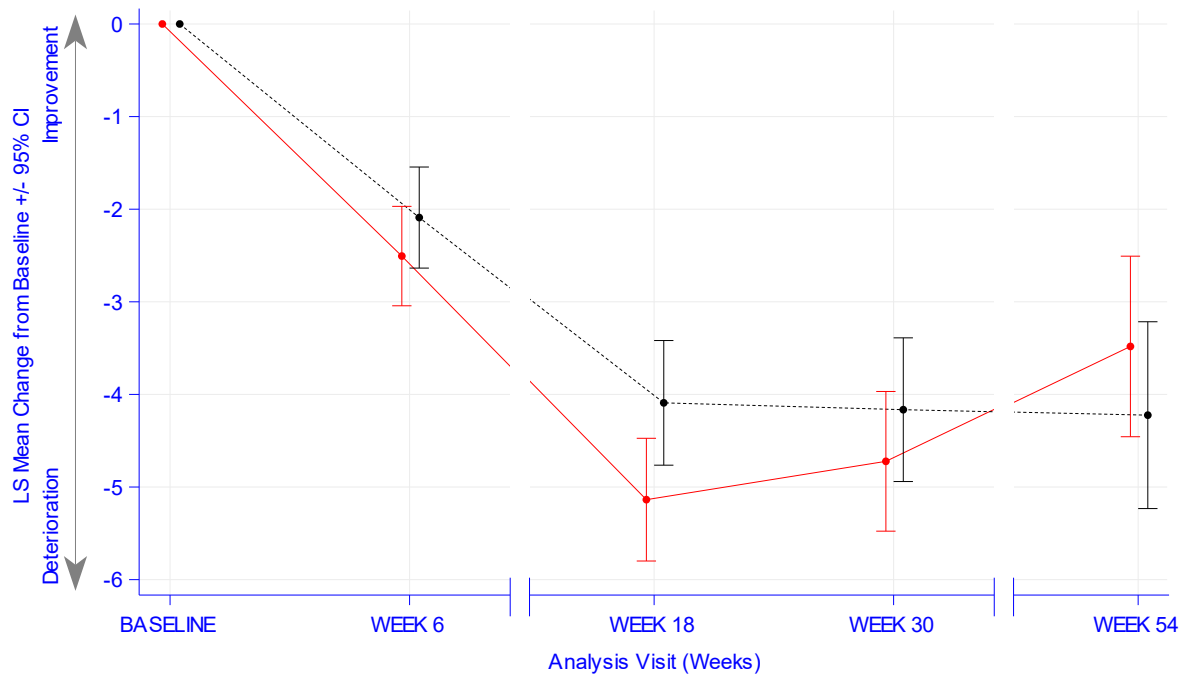


Number of participants

—	Paclitaxel + Carboplatin + Pembrolizumab				
	246	200	151	110	55
- - -	Paclitaxel + Carboplatin + Placebo				
	234	196	145	95	55

Study: KEYNOTE 868 Database Cutoff Date: 06DEC2022  
FACT-En-GP5

Abbildung 14: Darstellung der Veränderung zu Studienbeginn über den Studienverlauf für den Endpunkt Krankheitssymptomatik: Belastung durch Nebenwirkungen der Krebstherapie aus der Studie KEYNOTE 868



Number of participants

—	Paclitaxel + Carboplatin + Pembrolizumab				
254		208	157	112	58
- - -	Paclitaxel + Carboplatin + Placebo				
244		208	155	105	55

Study: KEYNOTE 868 Database Cutoff Date: 06DEC2022  
FACT/GOG-NTX

Abbildung 15: Darstellung der Veränderung zu Studienbeginn über den Studienverlauf für den Endpunkt Krankheitssymptomatik: Neuropathie (FACT/GOG-Ntx-4) aus der Studie KEYNOTE 868

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

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

**4.3.1.3.1.2.4 Ergänzende Morbiditätsendpunkte - RCT**

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

Tabelle 4-37: Operationalisierung der ergänzenden Morbiditätsendpunkte

Studie	Operationalisierung
KEYNOTE 868	<p>Die <u>Objektive Ansprechrate</u> ist definiert als der Anteil der Patient:innen mit einem kompletten oder partiellen Ansprechen während des Studienverlaufs basierend auf der Beurteilung der Prüfvärzt:innen gemäß RECIST 1.1.</p> <p>Die <u>Auswertung des Ansprechens</u>, bestehend aus komplettem Ansprechen, partiellem Ansprechen, stabiler Erkrankung, Krankheitskontrolle (komplettes oder partielles Ansprechen oder stabile Erkrankung <math>\geq 8</math> Wochen), klinische Nutzenrate (Clinical Benefit Rate, CBR; komplettes oder partielles Ansprechen oder stabile Erkrankung <math>\geq 23</math> Wochen), Krankheitsprogression, Nicht-auswertbar und Keine Bewertung, ist definiert als der Anteil der Patient:innen mit der jeweiligen Kategorie des Ansprechens basierend auf der Beurteilung der Prüfvärzt:innen gemäß RECIST 1.1.</p> <p>Die <u>Zeit bis zum Ansprechen</u> ist definiert als der Zeitraum von der Randomisierung bis zum ersten dokumentierten kompletten oder partiellen Ansprechen. Die <u>Dauer des Ansprechens</u> ist definiert als der Zeitraum vom ersten dokumentierten kompletten oder partiellen Ansprechen bis zum ersten Progress oder Tod jeglicher Ursache, je nachdem, was zuerst eintritt. Patient:innen, die im Verlauf der Studie kein Ereignis haben (Progression oder Tod), werden zum Zeitpunkt des letzten Studienkontakts zensiert. Die Auswertung erfolgt durch ein verblindetes, unabhängiges, zentrales Review-Komitee. Es werden die Patient:innen ausgewertet, die ein komplettes oder partielles Ansprechen basierend auf der Beurteilung der Prüfvärzt:innen gemäß RECIST 1.1 hatten.</p> <p>Für die Auswertungen wird der Datenschnitt des Regulatory Update Reports (18. August 2023) verwendet.</p> <p>Alle Auswertungen erfolgen auf Grundlage der ITT-Population.</p>
CBR: Klinische Nutzenrate; ITT: Intention-To-Treat; RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors	

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

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

Tabelle 4-38: Bewertung des Verzerrungspotenzials der ergänzenden Morbiditätsendpunkte in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<b>KEYNOTE 868</b>						
Objektive Ansprechrate	hoch	ja	ja	ja	nein	hoch
Auswertung des Ansprechens	hoch	ja	ja	ja	nein	hoch
Zeit bis zum Ansprechen und Dauer des Ansprechens	hoch	ja	ja	ja	nein	hoch
ITT: Intention-To-Treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie						

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für die Studie KEYNOTE 868 als hoch eingestuft.

Da es sich bei der Studie KEYNOTE 868 um eine doppelblinde Studie handelt, erfolgte die Erhebung des Endpunkts verblindet. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung wurden nicht identifiziert. Bei den sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Faktoren ist zu bemerken, dass eine Entblindung der Prüfarzt:innen und Patient:innen zum 03. Februar 2023 stattgefunden hat. Weitere Gründe für eine Entblindung waren eine Infektion mit COVID-19 oder ein Progress. Nach der Entblindung erfolgte bei einigen Patient:innen, auch ohne Progress, ein Wechsel auf eine andere systemische onkologische Therapie. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und auch bei einem Therapiewechsel weiterhin eingehalten. Die Patient:innen wurden somit in dem Arm ausgewertet, in den sie randomisiert wurden.

Dies bewirkt eine Verzerrung und das Verzerrungspotenzial für die ergänzenden Morbiditätsendpunkte ist somit als hoch anzusehen.

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

Im Folgenden werden die Ergebnisse der Morbiditätsendpunkte Objektive Ansprechrate, Auswertung des Ansprechens, Zeit bis zum Ansprechen und Dauer bis zum Ansprechen ergänzend dargestellt.

## Objektive Ansprechrate

Tabelle 4-39: Ergebnisse für den Endpunkt Objektive Ansprechrate aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 868 <sup>a</sup>	Paclitaxel + Carboplatin + Pembrolizumab		Paclitaxel + Carboplatin + Placebo		Paclitaxel + Carboplatin + Pembrolizumab vs. Paclitaxel + Carboplatin + Placebo		
	N <sup>b</sup>	Patient:innen mit Ereignis n (%)	N <sup>b</sup>	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio <sup>c</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>d</sup>	Differenz in % <sup>e</sup> [95 %-KI]
Objektive Ansprechrate <sup>f</sup>	319	240 (75,2)	334	209 (62,6)	1,2 [1,1; 1,3]	< 0,001	12,4 [5,4; 19,4]

a: Datenschnitt: 18. August 2023  
b: Anzahl der Patient:innen: Teil der Intention-To-Treat-Population mit messbarer Erkrankung zu Baseline  
c: Peto-Odds-Ratio anstelle des relativen Risikos nach Mantel-Haenszel, wenn die Inzidenz  $\leq 1\%$  oder  $\geq 99\%$  in mindestens einer Zelle des Stratum beträgt, das durch die Stratifizierungsfaktoren MMR-Status und Vorherige Chemotherapie definiert ist  
d: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test)  
e: Mietinen und Nurminen Methode stratifiziert nach MMR-Status und Vorheriger Chemotherapie  
f: Basierend auf Prüfarztentscheidung gemäß RECIST 1.1 mit Bestätigung  
KI: Konfidenzintervall; MMR: Mismatch-Reparatur; RECIST: Response Evaluation Criteria In Solid Tumors

Der Anteil der Patient:innen mit objektivem Ansprechen lag im Pembrolizumab-Arm bei 75,2 % und im Kontrollarm bei 62,6 %. Die adjustierte Risikodifferenz zwischen den Behandlungsgruppen beträgt 12,4 % (adjustierte Differenz: [95 %-KI]: 12,4 [5,4; 19,4]), das Relative Risiko 1,2 (RR [95 %-KI]: 1,2 [1,1; 1,3];  $p < 0,001$ ) (Tabelle 4-39).

### Zeit bis zum Ansprechen, Dauer und Auswertung des Ansprechens

Zum Zeitpunkt des Datenschnitts (18. August 2023) betrug die mediane Dauer des Ansprechens 12,12 Monate im Pembrolizumab-Arm und 6,24 Monate im Kontrollarm. Die mediane Zeit bis zum Ansprechen betrug in beiden Studienarmen 2,3 Monate. Während im Pembrolizumab-Arm 62 Patient:innen (19, %) ein komplettes und 178 Patient:innen (55,8 %) ein partielles Ansprechen erreichten, waren es im Kontrollarm 33 Patient:innen (9,9 %) mit komplettem und 176 Patient:innen (52,7 %) mit partiellem Ansprechen. Die Anzahl an Patient:innen mit einer Dauer des Ansprechens  $\geq 12$  Monate war mit 66 Patient:innen (50,7 %) im Pembrolizumab-Arm höher als mit 18 Patient:innen (20,8 %) im Kontrollarm. Im Pembrolizumab-Arm betrug die klinische Nutzenrate (Clinical Benefit Rate, CBR) 79,3 % (253 Patient:innen), im Kontrollarm 69,2 % (231 Patient:innen). Eine tabellarische Darstellung der Ergebnisse der Endpunkte Zeit bis zum Ansprechen, Dauer und Auswertung des Ansprechens befindet sich in Anhang 4-G.

#### 4.3.1.3.1.3 Nebenwirkungen - RCT

##### 4.3.1.3.1.3.1 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 4-40: Operationalisierung des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten

Studie	Operationalisierung
KEYNOTE 868	<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/ Nebenwirkungen/ Komplikationen</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 den Patient:innen, denen ein Arzneimittel verabreicht wurde, das aber nicht notwendigerweise in kausalem Zusammenhang zur Therapie stehen muss. Ein unerwünschtes Ereignis kann daher jedes nachteilige und unbeabsichtigte Anzeichen (einschließlich z. B. abnormer Laborergebnisse), Symptom oder jede Krankheit sein, die in zeitlichem Zusammenhang mit der Verwendung des Arzneimittels steht – unabhängig von seinem Zusammenhang mit dem Arzneimittel.</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 Patient:innen 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 anderen 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 5.0).</p> <p><u>Therapieabbruch wegen Unerwünschter Ereignisse/ Nebenwirkungen/ Komplikationen</u></p> <p>Die Zeit bis zum Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse/ Nebenwirkungen/ Komplikationen ist definiert als die Zeit von der ersten bis zur letzten Dosis der Studienmedikation von Patient:innen, die die Therapie aufgrund von unerwünschten Ereignissen/ Nebenwirkungen/ Komplikationen abgebrochen haben. Patient:innen, die die Therapie nicht aufgrund von Unerwünschten Ereignissen/ Nebenwirkungen/ Komplikationen abgebrochen haben (entweder Patient:innen mit Therapieabbruch aufgrund anderer Gründe, Patient:innen, die die Studie abgeschlossen haben oder Patient:innen, die</p>



Studie	Operationalisierung
	<p>noch laufend in der Studie behandelt werden) werden zum Zeitpunkt der letzten bekannten Gabe der Studienmedikation zensiert.</p> <p>Als Unerwünschtes Ereignis/ Nebenwirkung/ Komplikation ist hierbei jedes Unerwünschte Ereignis, das in einem Zeitraum von +/- 30 Tagen um das Datum des Therapieabbruchs herum in der Case-Report-Form zur Patient:innendisposition erfasst wurde, definiert.</p> <p>Für die Endpunkte Unerwünschte Ereignisse gesamt, Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) gilt: Patient:innen ohne unerwünschte Ereignisse werden 30 Tage bzw. ohne schwerwiegende unerwünschte Ereignisse 90 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation, oder dem Zeitpunkt des letzten Studienkontakts oder dem Zeitpunkt des Datenschnitts oder dem Todeszeitpunkt zensiert, je nachdem, was zuerst eintritt.</p> <p>Für die Auswertungen wird der Datenschnitt des Regulatory Update Reports (18. August 2023) verwendet.</p> <p>Alle Auswertungen erfolgen auf Grundlage der APaT-Population und werden gemäß Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA, Version 26.1) kodiert. Die MedDRA-Begriffe ‚Progression einer Neubildung‘, ‚Progression einer bösartigen Neubildung‘ und ‚Progression einer Erkrankung‘ werden ausgeschlossen.</p>
	<p>APaT: All-Participants-as-Treated; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities</p>

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

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

Tabelle 4-41: 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 868</b>						
Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten						
Unerwünschte Ereignisse gesamt	hoch	ja	ja	ja	nein	hoch
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	hoch	ja	ja	ja	nein	hoch
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)	hoch	ja	ja	ja	nein	hoch
Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse/ Nebenwirkungen/ Komplikationen	hoch	ja	ja	ja	nein	hoch
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.*

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für die Studie KEYNOTE 868 als hoch eingestuft.

Da es sich bei der Studie KEYNOTE 868 um eine doppelblinde Studie handelt, erfolgte die Erhebung der Endpunkte verblindet. Die Auswertung des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten wurde innerhalb der APaT-Population durchgeführt. Diese umfasst alle Patient:innen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Von einer adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips ist auszugehen. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung wurden nicht identifiziert. Bei den sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Faktoren ist zu bemerken, dass eine Entblindung der Prüfarzt:innen und Patient:innen zum 03. Februar 2023 stattgefunden hat. Weitere Gründe für eine Entblindung waren eine Infektion mit COVID-19 oder ein Progress. Nach der Entblindung erfolgte bei einigen Patient:innen, auch ohne Progress, ein Wechsel auf eine andere systemische onkologische Therapie. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und auch bei einem Therapiewechsel weiterhin eingehalten. Die Patient:innen wurden somit in dem Arm ausgewertet, in den sie randomisiert wurden.

MSD wertet diese unerwünschten Ereignisse nachträglich aus und wählt hierbei einen konservativen Ansatz zur Zuordnung der möglichen unerwünschten Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten. Hierbei wurden die unerwünschten Ereignisse, die um das Datum des Therapieabbruchs der Studienmedikation beschrieben wurden, als unerwünschte Ereignisse/ Nebenwirkungen/ Komplikationen, die zum Therapieabbruch geführt haben, gewertet.

Des Weiteren wurden unerwünschte Ereignisse von CTEP/NRG nach CTCAE-Kriterien erfasst, sodass MSD eine Reihe von Programmier-/ Mapping-Schritten durchgeführt hat, um die unerwünschten Ereignisse im MedDRA-Format auswerten zu können.

Aufgrund dessen ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten als hoch zu bewerten.

*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.*

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

Tabelle 4-42: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 868 <sup>a</sup>	Paclitaxel + Carboplatin + Pembrolizumab			Paclitaxel + Carboplatin + Placebo			Paclitaxel + Carboplatin + Pembrolizumab vs. Paclitaxel + Carboplatin + Placebo	
	N <sup>b</sup>	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>c</sup> in Wochen [95 %-KI]	N <sup>b</sup>	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>c</sup> in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] <sup>d</sup>	p-Wert <sup>d,e</sup>
Unerwünschte Ereignisse	391	388 (99,2)	0,3 [-; -]	388	387 (99,7)	0,3 [-; -]	1,07 [0,93; 1,23]	0,354
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	391	155 (39,6)	Nicht erreicht [71,6; -]	388	82 (21,1)	Nicht erreicht [-; -]	1,87 [1,43; 2,44]	< 0,001
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)	391	257 (65,7)	17,7 [13,3; 20,3]	388	191 (49,2)	28,1 [18,9; 74,0]	1,34 [1,11; 1,61]	0,003
Therapieabbruch aufgrund von Unerwünschten Ereignissen/ Nebenwirkungen/ Komplikationen	391	71 (18,2)	104,1 [104,1; -]	388	28 (7,2)	Nicht erreicht [-; -]	1,63 [1,04; 2,55]	0,032

a: Datenschnitt: 18. August 2023  
b: Anzahl der Patient:innen: All-Participants-as-Treated Population  
c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten  
d: Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Efron's Methode des tie handling mit Behandlung als Kovariate  
e: Zweiseitiger p-Wert mittels Wald-Test  
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; KI: Konfidenzintervall

### ***Unerwünschte Ereignisse gesamt***

In der Studie KEYNOTE 868 zeigt sich hinsichtlich der Zeit bis zum ersten Auftreten eines unerwünschten Ereignisses gesamt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Behandlungsarmen (HR [95 %-KI]: 1,07 [0,93; 1,23];  $p = 0,354$ ). Die mediane Zeit bis zum Ereignis lag sowohl bei Patient:innen, die mit Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel behandelt wurden, als auch bei Patient:innen, die Placebo in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel erhalten haben, bei 0,3 Wochen (Tabelle 4-42; Abbildung 16).

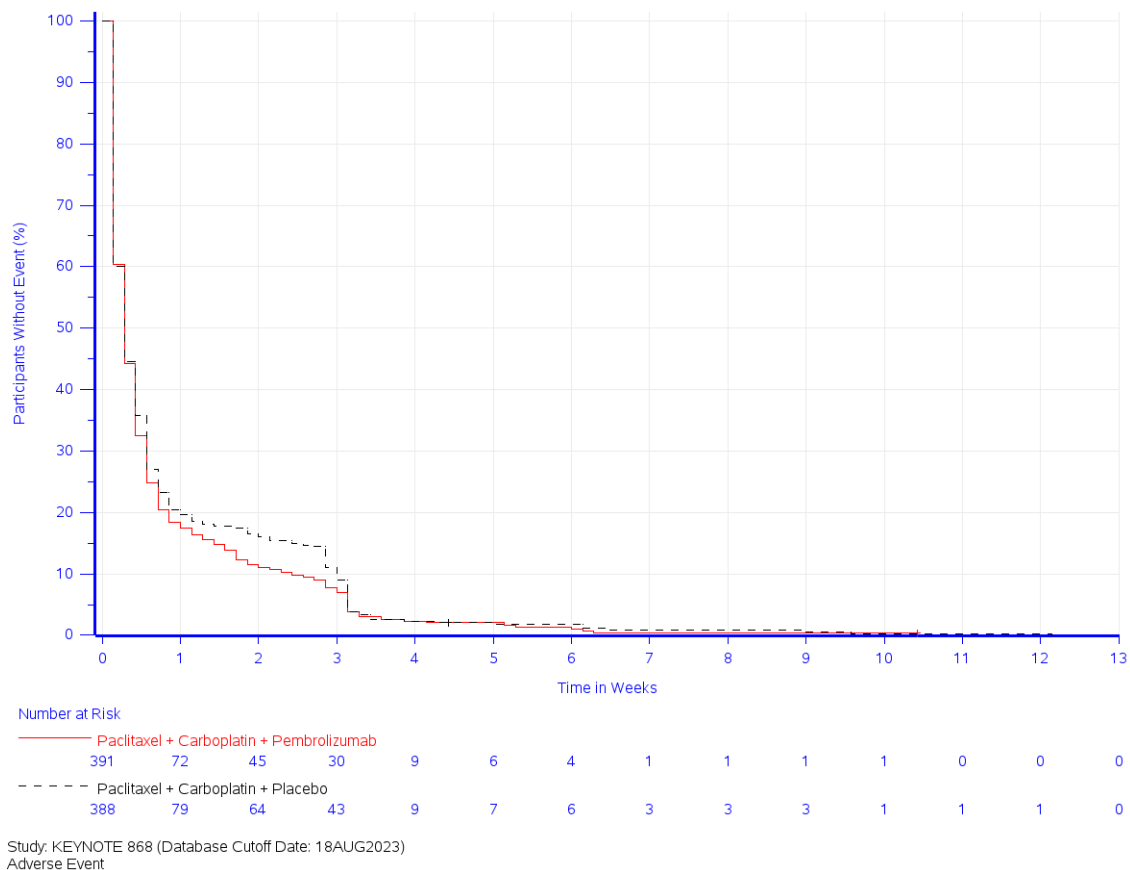


Abbildung 16: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt der Studie KEYNOTE 868

### ***Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse***

In der Studie KEYNOTE 868 zeigt sich hinsichtlich der Zeit bis zum ersten Auftreten eines schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel (HR [95 %-KI]: 1,87 [1,43; 2,44];  $p < 0,001$ ). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wurde in beiden Behandlungsarmen nicht erreicht (Tabelle 4-42; Abbildung 17).

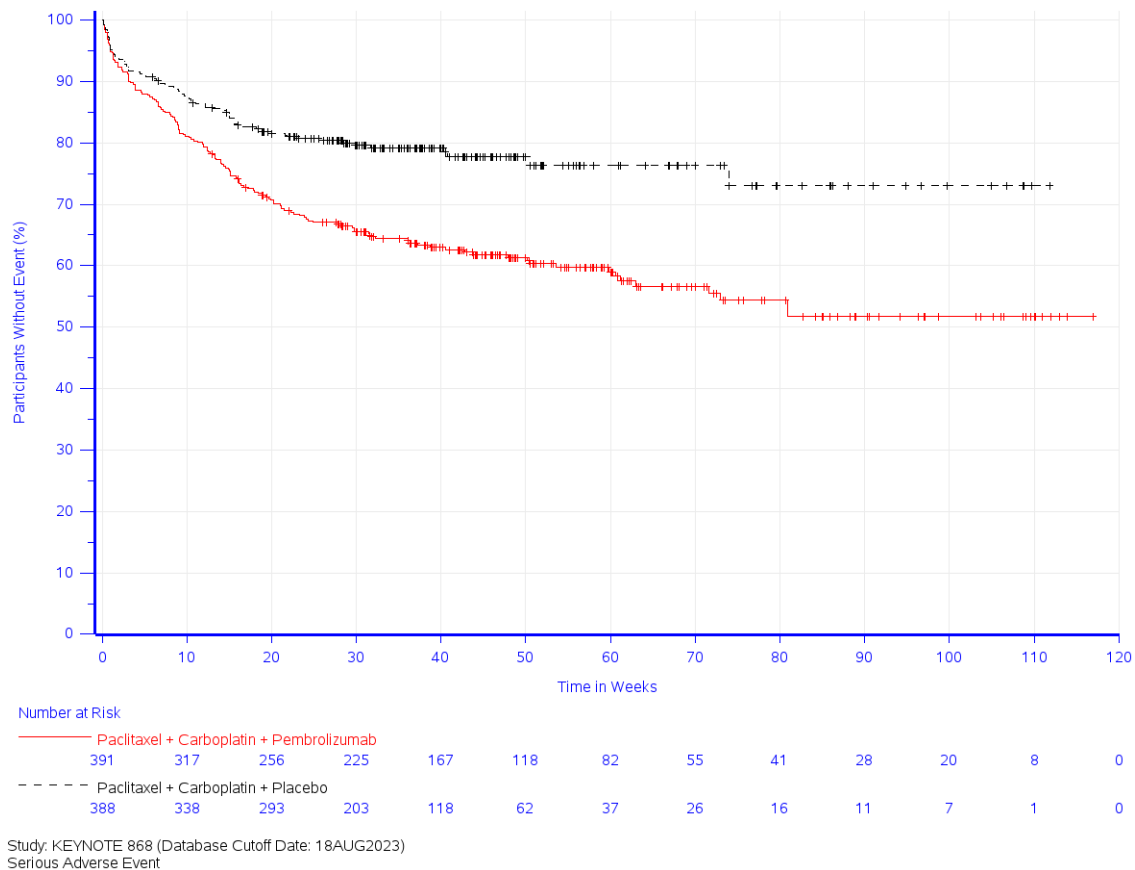


Abbildung 17: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse der Studie KEYNOTE 868

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

In der Studie KEYNOTE 868 zeigt sich hinsichtlich der Zeit bis zum ersten Auftreten eines schweren unerwünschten Ereignisses (CTCAE-Grad 3-5) ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel (HR [95 %-KI]: 1,34 [1,11; 1,61];  $p = 0,003$ ). Die mediane Zeit bis zum Ereignis lag bei Patient:innen, die mit Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel behandelt wurden, bei 17,7 Wochen und bei Patient:innen, die Placebo in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel erhalten haben, bei 28,1 Wochen (Tabelle 4-42; Abbildung 18).

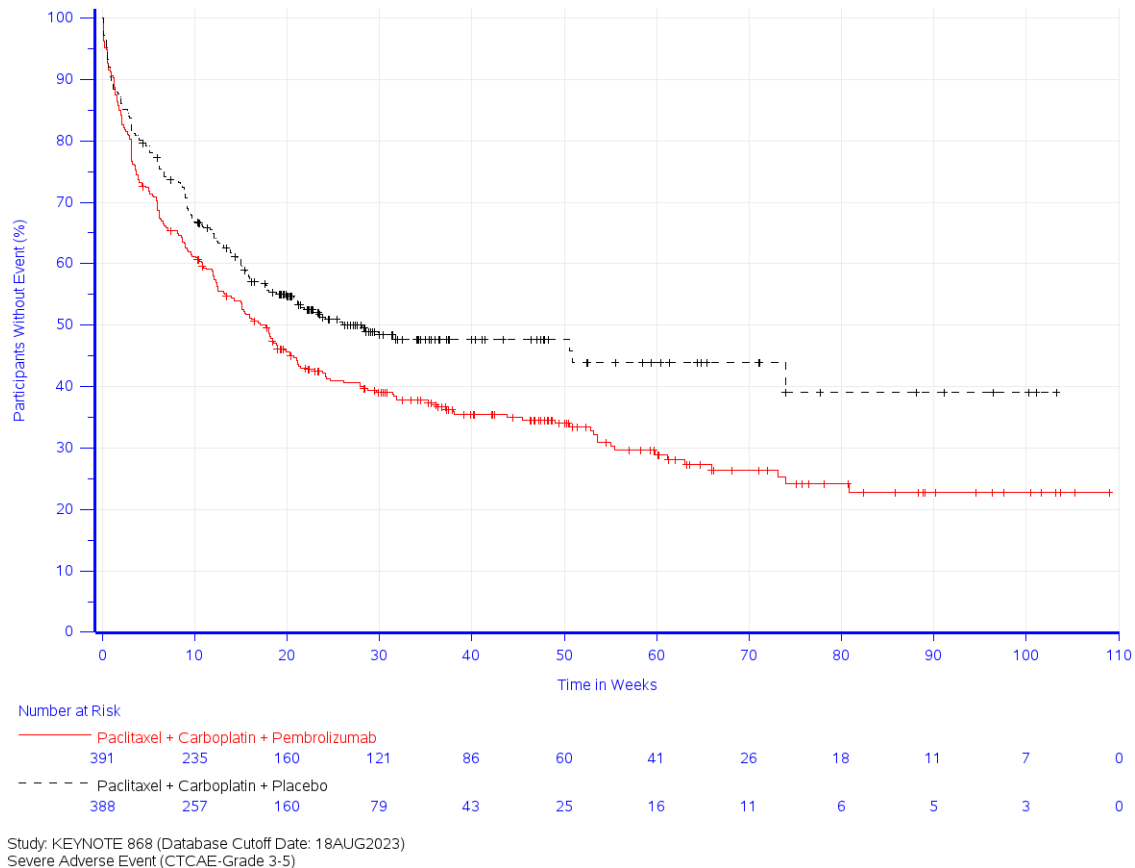


Abbildung 18: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) der Studie KEYNOTE 868

### ***Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse/ Nebenwirkungen/ Komplikationen***

In der Studie KEYNOTE 868 zeigt sich hinsichtlich der Zeit bis zum ersten Auftreten eines unerwünschten Ereignisses/ Nebenwirkung/ Komplikation, welches zum Therapieabbruch führt, ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel (HR [95 %-KI]: 1,63 [1,04; 2,55];  $p = 0,032$ ). Die mediane Zeit bis zum Ereignis lag bei Patient:innen, die mit Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel behandelt wurden, bei 104,1 Wochen und wurde bei Patient:innen, die Placebo in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel erhalten haben, nicht erreicht (Tabelle 4-42; Abbildung 19).

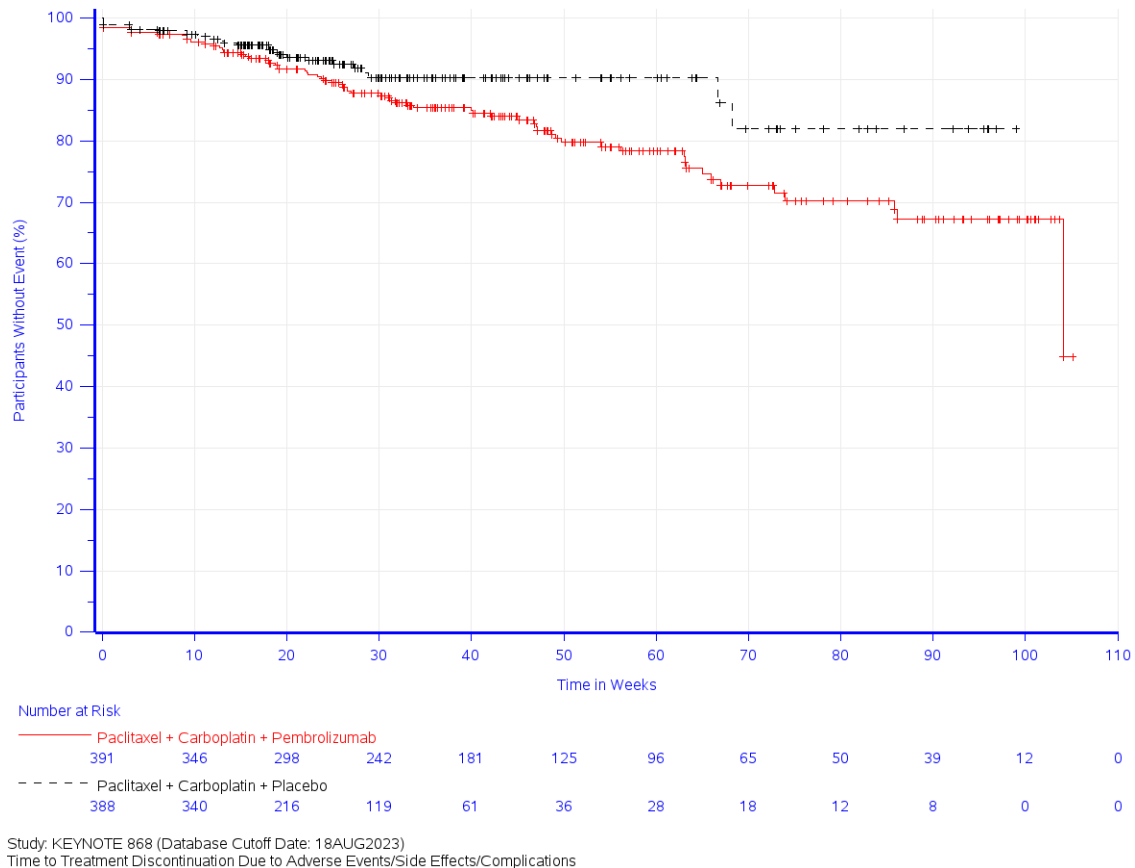


Abbildung 19: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse/ Nebenwirkungen/ Komplikationen der Studie KEYNOTE 868

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

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

**4.3.1.3.1.3.2 Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT) - RCT**

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

Tabelle 4-43: Operationalisierung des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT)

Studie	Operationalisierung
KEYNOTE 868	<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/ Nebenwirkungen/ Komplikationen (SOC und PT)</li> </ul> <p>Die Operationalisierung der einzelnen Endpunkte der Endpunktkategorie Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT) entspricht der in Tabelle 4-40 beschriebenen Vorgehensweise. Die endpunktspezifische Darstellungssystematik der SOC und PT ist in Tabelle 4-5 aufgeschlüsselt.</p> <p>Für die Endpunkte Unerwünschte Ereignisse gesamt, Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) gilt: Patient:innen ohne unerwünschte Ereignisse werden 30 Tage bzw. ohne schwerwiegende unerwünschte Ereignisse 90 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation, oder dem Zeitpunkt des letzten Studienkontakts oder dem Zeitpunkt des Datenschnitts oder dem Todeszeitpunkt zensiert, je nachdem, was zuerst eintritt.</p> <p>Für die Auswertungen wird der Datenschnitt des Regulatory Update Reports (18. August 2023) verwendet.</p> <p>Alle Auswertungen erfolgen auf Grundlage der APaT-Population und werden gemäß Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA, Version 26.1) kodiert. Die MedDRA-Begriffe ‚Progression einer Neubildung‘, ‚Progression einer bösartigen Neubildung‘ und ‚Progression einer Erkrankung‘ werden ausgeschlossen.</p>
<p>APaT: All-Participants-as-Treated; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT: Preferred Term; 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 4-44: 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 868</b>						
Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT)						
Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT)	hoch	ja	ja	ja	nein	hoch
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT)	hoch	ja	ja	ja	nein	hoch
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT)	hoch	ja	ja	ja	nein	hoch
Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse/ Nebenwirkungen/ Komplikationen (SOC und PT)	hoch	ja	ja	ja	nein	hoch
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 Term; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse						

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für die Studie KEYNOTE 868 als hoch eingestuft.

Da es sich bei der Studie KEYNOTE 868 um eine doppelblinde Studie handelt, erfolgte die Erhebung der Endpunkte verblindet. Die Auswertung des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten wurde innerhalb der APaT-Population durchgeführt. Diese umfasst alle Patient:innen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Von einer adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips ist auszugehen. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung wurden nicht identifiziert. Bei den sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Faktoren ist zu bemerken, dass eine Entblindung der Prüfarzt:innen und Patient:innen zum 03. Februar 2023 stattgefunden hat. Weitere Gründe für eine Entblindung waren eine Infektion mit COVID-19 oder ein Progress. Nach der Entblindung erfolgte bei einigen Patient:innen, auch ohne Progress, ein Wechsel auf eine andere systemische onkologische Therapie. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und auch bei einem

Therapiewechsel weiterhin eingehalten. Die Patient:innen wurden somit in dem Arm ausgewertet, in den sie randomisiert wurden.

MSD wertet diese unerwünschten Ereignisse nachträglich aus und wählt hierbei einen konservativen Ansatz zur Zuordnung der möglichen unerwünschten Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten. Hierbei wurden die unerwünschten Ereignisse, die um das Datum des Therapieabbruchs der Studienmedikation beschrieben wurden, als unerwünschte Ereignisse/ Nebenwirkungen/ Komplikationen, die zum Therapieabbruch geführt haben, gewertet.

Des Weiteren wurden unerwünschte Ereignisse von CTEP/NRG nach CTCAE-Kriterien erfasst, sodass MSD eine Reihe von Programmier-/ Mapping-Schritten durchgeführt hat, um die unerwünschten Ereignisse im MedDRA-Format auswerten zu können.

Aufgrund dessen ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT) als hoch zu bewerten.

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

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

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

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

Tabelle 4-45: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 868 <sup>a</sup>		Paclitaxel + Carboplatin + Pembrolizumab (N <sup>b</sup> =391)		Paclitaxel + Carboplatin + Placebo (N <sup>b</sup> =388)		Paclitaxel + Carboplatin + Pembrolizumab vs. Paclitaxel + Carboplatin + Placebo		
Unerwünschte gesamt (SOC und PT) <sup>c</sup>	Ereignisse	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>d</sup> in Wochen [95 %-KI]	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>d</sup> in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio <sup>e</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>e,f</sup>	Adjustierter p- Wert <sup>g</sup>
	Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	258 (66,0)	12,0 [9,3; 14,7]	235 (60,6)	13,3 [10,3; 15,1]	1,11 [0,93; 1,32]	0,262	0,477
	Anämie	234 (59,8)	14,7 [11,9; 17,1]	220 (56,7)	15,1 [12,1; 18,1]	1,07 [0,89; 1,29]	0,474	n.s.
	Febrile Neutropenie	13 (3,3)	Nicht erreicht [-; -]	6 (1,5)	Nicht erreicht [-; -]	2,18 [0,83; 5,72]	0,115	n.s.
	Neutropenie	27 (6,9)	Nicht erreicht [-; -]	24 (6,2)	Nicht erreicht [-; -]	1,10 [0,63; 1,90]	0,746	n.s.
	Thrombozytopenie	17 (4,3)	Nicht erreicht [-; -]	14 (3,6)	Nicht erreicht [-; -]	1,15 [0,57; 2,34]	0,693	n.s.
	Herzerkrankungen	60 (15,3)	Nicht erreicht [-; -]	33 (8,5)	Nicht erreicht [-; -]	1,69 [1,10; 2,59]	0,016	0,095
	Palpitationen	11 (2,8)	Nicht erreicht [-; -]	4 (1,0)	Nicht erreicht [-; -]	2,64 [0,84; 8,29]	0,097	n.s.
	Sinustachykardie	13 (3,3)	Nicht erreicht [-; -]	11 (2,8)	Nicht erreicht [-; -]	1,02 [0,45; 2,30]	0,964	n.s.
	Tachykardie	13 (3,3)	Nicht erreicht [-; -]	7 (1,8)	Nicht erreicht [-; -]	1,78 [0,71; 4,48]	0,218	n.s.
	Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	26 (6,6)	Nicht erreicht [-; -]	23 (5,9)	Nicht erreicht [-; -]	0,97 [0,55; 1,70]	0,908	0,908
	Tinnitus	15 (3,8)	Nicht erreicht [-; -]	8 (2,1)	Nicht erreicht [-; -]	1,76 [0,75; 4,17]	0,196	n.s.
	Endokrine Erkrankungen	79 (20,2)	Nicht erreicht [-; -]	26 (6,7)	Nicht erreicht [-; -]	2,79 [1,79; 4,36]	< 0,001	< 0,001
	Hyperthyreose	32	Nicht erreicht	10	Nicht erreicht	2,82	0,004	0,012

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

Studie: KEYNOTE 868 <sup>a</sup>		Paclitaxel + Carboplatin + Pembrolizumab (N <sup>b</sup> =391)		Paclitaxel + Carboplatin + Placebo (N <sup>b</sup> =388)		Paclitaxel + Carboplatin + Pembrolizumab vs. Paclitaxel + Carboplatin + Placebo		
Unerwünschte gesamt (SOC und PT) <sup>c</sup>	Ereignisse	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>d</sup> in Wochen [95 %-KI]	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>d</sup> in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio <sup>e</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>e,f</sup>	Adjustierter p-Wert <sup>g</sup>
		(8,2)	[-; -]	(2,6)	[-; -]	[1,38; 5,77]		
Hypothyreose		54 (13,8)	Nicht erreicht [-; -]	15 (3,9)	Nicht erreicht [-; -]	3,32 [1,87; 5,90]	< 0,001	< 0,001
Augenerkrankungen		76 (19,4)	Nicht erreicht [-; -]	52 (13,4)	Nicht erreicht [-; -]	1,28 [0,90; 1,83]	0,172	0,382
Trockenes Auge		17 (4,3)	Nicht erreicht [-; -]	8 (2,1)	Nicht erreicht [-; -]	1,87 [0,80; 4,35]	0,148	n.s.
Sehen verschwommen		45 (11,5)	Nicht erreicht [-; -]	28 (7,2)	Nicht erreicht [-; -]	1,47 [0,92; 2,37]	0,111	n.s.
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		349 (89,3)	1,7 [1,0; 2,9]	325 (83,8)	2,0 [1,0; 3,0]	1,09 [0,94; 1,27]	0,258	0,477
Bauch aufgetrieben		19 (4,9)	Nicht erreicht [-; -]	20 (5,2)	Nicht erreicht [-; -]	0,79 [0,42; 1,50]	0,475	n.s.
Abdominalschmerz		68 (17,4)	Nicht erreicht [-; -]	55 (14,2)	Nicht erreicht [-; -]	1,10 [0,77; 1,58]	0,585	n.s.
Schmerzen Oberbauch		16 (4,1)	Nicht erreicht [-; -]	5 (1,3)	Nicht erreicht [-; -]	2,67 [0,97; 7,38]	0,057	n.s.
Verstopfung		184 (47,1)	58,3 [16,1; -]	162 (41,8)	Nicht erreicht [37,1; -]	1,10 [0,89; 1,35]	0,394	n.s.
Diarrhoe		165 (42,2)	Nicht erreicht [41,9; -]	138 (35,6)	Nicht erreicht [-; -]	1,11 [0,89; 1,40]	0,356	n.s.
Mundtrockenheit		26 (6,6)	Nicht erreicht [-; -]	10 (2,6)	Nicht erreicht [-; -]	2,21 [1,06; 4,61]	0,035	n.s.
Dyspepsie		25 (6,4)	Nicht erreicht [-; -]	17 (4,4)	Nicht erreicht [-; -]	1,41 [0,76; 2,61]	0,281	n.s.
Flatulenz		11 (2,8)	Nicht erreicht [-; -]	3 (0,8)	Nicht erreicht [-; -]	3,03 [0,84; 10,98]	0,092	n.s.
Gastroesophageale Refluxerkrankung		14 (3,6)	Nicht erreicht [-; -]	12 (3,1)	Nicht erreicht [-; -]	1,06 [0,49; 2,30]	0,882	n.s.

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

Studie: KEYNOTE 868 <sup>a</sup>		Paclitaxel + Carboplatin + Pembrolizumab (N <sup>b</sup> =391)		Paclitaxel + Carboplatin + Placebo (N <sup>b</sup> =388)		Paclitaxel + Carboplatin + Pembrolizumab vs. Paclitaxel + Carboplatin + Placebo		
Unerwünschte gesamt (SOC und PT) <sup>c</sup>	Ereignisse	Patient:innen mit Ereignis	Mediane Ereigniszeit <sup>d</sup> in Wochen [95 %-KI]	Patient:innen mit Ereignis	Mediane Ereigniszeit <sup>d</sup> in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio <sup>e</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>e,f</sup>	Adjustierter p-Wert <sup>g</sup>
		n (%)		n (%)				
Übelkeit		200 (51,2)	28,0 [14,0; 50,0]	178 (45,9)	56,0 [18,7; -]	1,10 [0,90; 1,35]	0,360	n.s.
Rektalblutung		14 (3,6)	Nicht erreicht [-; -]	8 (2,1)	Nicht erreicht [-; -]	1,31 [0,54; 3,16]	0,556	n.s.
Stomatitis		42 (10,7)	Nicht erreicht [-; -]	21 (5,4)	Nicht erreicht [-; -]	1,86 [1,10; 3,14]	0,021	n.s.
Zahnschmerzen		10 (2,6)	Nicht erreicht [-; -]	3 (0,8)	Nicht erreicht [-; -]	2,68 [0,73; 9,86]	0,139	n.s.
Erbrechen		83 (21,2)	Nicht erreicht [-; -]	50 (12,9)	Nicht erreicht [-; -]	1,62 [1,14; 2,30]	0,008	n.s.
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		322 (82,4)	4,0 [3,3; 5,7]	287 (74,0)	5,9 [3,4; 6,9]	1,18 [1,00; 1,38]	0,046	0,115
Asthenie		19 (4,9)	Nicht erreicht [-; -]	16 (4,1)	Nicht erreicht [-; -]	1,09 [0,56; 2,13]	0,800	n.s.
Brustkorbschmerz		10 (2,6)	Nicht erreicht [-; -]	6 (1,5)	Nicht erreicht [-; -]	1,59 [0,58; 4,38]	0,369	n.s.
Schüttelfrost		22 (5,6)	Nicht erreicht [-; -]	9 (2,3)	Nicht erreicht [-; -]	2,28 [1,05; 4,96]	0,038	n.s.
Erschöpfung		275 (70,3)	7,0 [6,0; 9,9]	248 (63,9)	9,1 [6,1; 12,1]	1,07 [0,90; 1,27]	0,430	n.s.
Schleimhautentzündung		15 (3,8)	Nicht erreicht [-; -]	7 (1,8)	Nicht erreicht [-; -]	1,87 [0,76; 4,63]	0,174	n.s.
Thoraxschmerz nicht kardialen Ursprungs		10 (2,6)	Nicht erreicht [-; -]	8 (2,1)	Nicht erreicht [-; -]	1,07 [0,42; 2,74]	0,884	n.s.
Peripheres Ödem		54 (13,8)	Nicht erreicht [-; -]	44 (11,3)	Nicht erreicht [-; -]	1,12 [0,75; 1,67]	0,587	n.s.
Schmerzen		27 (6,9)	Nicht erreicht [-; -]	21 (5,4)	Nicht erreicht [-; -]	1,18 [0,67; 2,10]	0,570	n.s.
Periphere Schwellung		11	Nicht erreicht	8	Nicht erreicht	1,25	0,638	n.s.

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

Studie: KEYNOTE 868 <sup>a</sup>		Paclitaxel + Carboplatin + Pembrolizumab (N <sup>b</sup> =391)		Paclitaxel + Carboplatin + Placebo (N <sup>b</sup> =388)		Paclitaxel + Carboplatin + Pembrolizumab vs. Paclitaxel + Carboplatin + Placebo		
Unerwünschte gesamt (SOC und PT) <sup>c</sup>	Ereignisse	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>d</sup> in Wochen [95 %-KI]	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>d</sup> in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio <sup>e</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>e,f</sup>	Adjustierter p-Wert <sup>g</sup>
		(2,8)	[-; -]	(2,1)	[-; -]	[0,50; 3,11]		
Fieber		33 (8,4)	Nicht erreicht [-; -]	13 (3,4)	Nicht erreicht [-; -]	2,20 [1,15; 4,20]	0,017	n.s.
Erkrankungen des Immunsystems		23 (5,9)	Nicht erreicht [-; -]	21 (5,4)	Nicht erreicht [-; -]	1,05 [0,58; 1,91]	0,866	0,908
Ueberempfindlichkeit		9 (2,3)	Nicht erreicht [-; -]	10 (2,6)	Nicht erreicht [-; -]	0,89 [0,36; 2,18]	0,794	n.s.
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		188 (48,1)	46,1 [35,6; 54,1]	131 (33,8)	71,1 [44,0; -]	1,27 [1,02; 1,59]	0,036	0,106
COVID-19		41 (10,5)	Nicht erreicht [-; -]	28 (7,2)	Nicht erreicht [-; -]	0,97 [0,59; 1,59]	0,909	n.s.
Follikulitis		12 (3,1)	Nicht erreicht [-; -]	10 (2,6)	Nicht erreicht [-; -]	1,09 [0,47; 2,55]	0,834	n.s.
Pneumonie		12 (3,1)	Nicht erreicht [-; -]	3 (0,8)	Nicht erreicht [-; -]	2,97 [0,83; 10,67]	0,095	n.s.
Sinusitis		16 (4,1)	Nicht erreicht [-; -]	5 (1,3)	Nicht erreicht [-; -]	2,39 [0,86; 6,63]	0,093	n.s.
Hautinfektion		10 (2,6)	Nicht erreicht [-; -]	5 (1,3)	Nicht erreicht [-; -]	1,67 [0,56; 4,96]	0,353	n.s.
Infektion der oberen Atemwege		14 (3,6)	Nicht erreicht [-; -]	13 (3,4)	Nicht erreicht [96,6; -]	0,69 [0,32; 1,51]	0,357	n.s.
Harnwegsinfekt		60 (15,3)	Nicht erreicht [-; -]	45 (11,6)	Nicht erreicht [-; -]	1,18 [0,80; 1,75]	0,397	n.s.
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen		132 (33,8)	Nicht erreicht [83,4; -]	89 (22,9)	Nicht erreicht [-; -]	1,41 [1,07; 1,84]	0,013	0,095
Kontusion		14 (3,6)	Nicht erreicht [-; -]	13 (3,4)	Nicht erreicht [-; -]	0,98 [0,46; 2,10]	0,967	n.s.
Sturz		44 (11,3)	Nicht erreicht [-; -]	26 (6,7)	Nicht erreicht [-; -]	1,48 [0,91; 2,41]	0,117	n.s.

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

Studie: KEYNOTE 868 <sup>a</sup>		Paclitaxel + Carboplatin + Pembrolizumab (N <sup>b</sup> =391)		Paclitaxel + Carboplatin + Placebo (N <sup>b</sup> =388)		Paclitaxel + Carboplatin + Pembrolizumab vs. Paclitaxel + Carboplatin + Placebo		
Unerwünschte gesamt (SOC und PT) <sup>c</sup>	Ereignisse	Patient:innen mit Ereignis	Mediane Ereigniszeit <sup>d</sup> in Wochen [95 %-KI]	Patient:innen mit Ereignis	Mediane Ereigniszeit <sup>d</sup> in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio <sup>e</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>e,f</sup>	Adjustierter p-Wert <sup>g</sup>
		n (%)		n (%)				
	Infusionsbedingte Reaktion	60 (15,3)	Nicht erreicht [-; -]	56 (14,4)	Nicht erreicht [-; -]	1,05 [0,73; 1,52]	0,777	n.s.
	Untersuchungen	292 (74,7)	8,9 [6,1; 9,1]	265 (68,3)	9,0 [6,1; 11,7]	1,06 [0,90; 1,25]	0,485	0,746
	Alaninaminotransferase erhöht	72 (18,4)	Nicht erreicht [-; -]	39 (10,1)	Nicht erreicht [-; -]	1,65 [1,11; 2,44]	0,013	n.s.
	Aspartataminotransferase erhöht	61 (15,6)	Nicht erreicht [-; -]	27 (7,0)	Nicht erreicht [-; -]	2,02 [1,28; 3,19]	0,003	n.s.
	Alkalische Phosphatase im Blut erhöht	60 (15,3)	Nicht erreicht [-; -]	47 (12,1)	Nicht erreicht [-; -]	1,11 [0,75; 1,64]	0,592	n.s.
	Bilirubin im Blut erhöht	12 (3,1)	Nicht erreicht [-; -]	7 (1,8)	Nicht erreicht [-; -]	1,42 [0,56; 3,65]	0,462	n.s.
	Kreatinin im Blut erhöht	76 (19,4)	Nicht erreicht [-; -]	36 (9,3)	Nicht erreicht [-; -]	1,85 [1,24; 2,76]	0,003	n.s.
	Glukose im Blut erhöht	13 (3,3)	Nicht erreicht [-; -]	13 (3,4)	Nicht erreicht [-; -]	0,90 [0,41; 1,96]	0,788	n.s.
	Magnesium im Blut erniedrigt	14 (3,6)	Nicht erreicht [-; -]	12 (3,1)	Nicht erreicht [-; -]	1,08 [0,50; 2,34]	0,848	n.s.
	Thyreotropin im Blut erhöht	29 (7,4)	Nicht erreicht [-; -]	13 (3,4)	Nicht erreicht [-; -]	1,83 [0,95; 3,55]	0,073	n.s.
	Haemoglobin erniedrigt	13 (3,3)	Nicht erreicht [-; -]	11 (2,8)	Nicht erreicht [-; -]	1,19 [0,53; 2,66]	0,671	n.s.
	Lymphozytenzahl erniedrigt	94 (24,0)	Nicht erreicht [-; -]	75 (19,3)	Nicht erreicht [-; -]	1,20 [0,88; 1,62]	0,250	n.s.
	Neutrophilenzahl erniedrigt	111 (28,4)	Nicht erreicht [-; -]	114 (29,4)	Nicht erreicht [-; -]	0,93 [0,71; 1,20]	0,569	n.s.
	Thrombozytenzahl vermindert	131 (33,5)	Nicht erreicht [-; -]	102 (26,3)	Nicht erreicht [-; -]	1,27 [0,98; 1,64]	0,073	n.s.
	Gewicht erniedrigt	41	Nicht erreicht	34	Nicht erreicht	1,07	0,773	n.s.

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

Studie: KEYNOTE 868 <sup>a</sup>		Paclitaxel + Carboplatin + Pembrolizumab (N <sup>b</sup> =391)		Paclitaxel + Carboplatin + Placebo (N <sup>b</sup> =388)		Paclitaxel + Carboplatin + Pembrolizumab vs. Paclitaxel + Carboplatin + Placebo		
Unerwünschte gesamt (SOC und PT) <sup>c</sup>	Ereignisse	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>d</sup> in Wochen [95 %-KI]	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>d</sup> in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio <sup>e</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>e,f</sup>	Adjustierter p-Wert <sup>g</sup>
		(10,5)	[-; -]	(8,8)	[-; -]	[0,68; 1,69]		
Gewicht erhöht		23 (5,9)	Nicht erreicht [-; -]	12 (3,1)	Nicht erreicht [-; -]	1,34 [0,66; 2,74]	0,420	n.s.
Leukozytenzahl erniedrigt		137 (35,0)	Nicht erreicht [-; -]	134 (34,5)	Nicht erreicht [-; -]	0,96 [0,76; 1,22]	0,747	n.s.
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		260 (66,5)	12,0 [7,1; 14,0]	240 (61,9)	11,9 [8,9; 14,9]	1,04 [0,87; 1,24]	0,665	0,757
Appetit vermindert		88 (22,5)	Nicht erreicht [-; -]	89 (22,9)	Nicht erreicht [-; -]	0,93 [0,69; 1,25]	0,631	n.s.
Dehydratation		23 (5,9)	Nicht erreicht [-; -]	23 (5,9)	Nicht erreicht [-; -]	0,91 [0,51; 1,62]	0,745	n.s.
Hyperkalzaemie		18 (4,6)	Nicht erreicht [-; -]	14 (3,6)	Nicht erreicht [-; -]	1,17 [0,58; 2,37]	0,657	n.s.
Hyperglykaemie		93 (23,8)	Nicht erreicht [-; -]	71 (18,3)	Nicht erreicht [-; -]	1,20 [0,88; 1,64]	0,243	n.s.
Hyperkaliaemie		13 (3,3)	Nicht erreicht [-; -]	18 (4,6)	Nicht erreicht [-; -]	0,63 [0,31; 1,30]	0,211	n.s.
Hypalbuminaemie		56 (14,3)	Nicht erreicht [-; -]	38 (9,8)	Nicht erreicht [-; -]	1,34 [0,89; 2,03]	0,166	n.s.
Hypokalzaemie		32 (8,2)	Nicht erreicht [-; -]	30 (7,7)	Nicht erreicht [-; -]	0,97 [0,59; 1,60]	0,910	n.s.
Hypoglykaemie		6 (1,5)	Nicht erreicht [-; -]	13 (3,4)	Nicht erreicht [-; -]	0,35 [0,13; 0,93]	0,035	n.s.
Hypokaliämie		62 (15,9)	Nicht erreicht [-; -]	76 (19,6)	Nicht erreicht [-; -]	0,71 [0,51; 1,00]	0,049	n.s.
Hypomagnesiaemie		82 (21,0)	Nicht erreicht [-; -]	67 (17,3)	Nicht erreicht [-; -]	1,12 [0,81; 1,55]	0,496	n.s.
Hyponatriaemie		58 (14,8)	Nicht erreicht [-; -]	36 (9,3)	Nicht erreicht [-; -]	1,46 [0,96; 2,21]	0,079	n.s.



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

Studie: KEYNOTE 868 <sup>a</sup>			Paclitaxel + Carboplatin + Pembrolizumab (N <sup>b</sup> =391)		Paclitaxel + Carboplatin + Placebo (N <sup>b</sup> =388)		Paclitaxel + Carboplatin + Pembrolizumab vs. Paclitaxel + Carboplatin + Placebo		
Unerwünschte gesamt (SOC und PT) <sup>c</sup>	Ereignisse	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>d</sup> in Wochen [95 %-KI]	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>d</sup> in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio <sup>e</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>e,f</sup>	Adjustierter p-Wert <sup>g</sup>	
Skelettmuskulatur-, Knochenerkrankungen	Bindegewebs- und	278 (71,1)	4,0 [3,3; 8,3]	259 (66,8)	6,0 [3,3; 8,0]	1,05 [0,89; 1,25]	0,570	0,757	
Arthralgie		128 (32,7)	Nicht erreicht [-; -]	140 (36,1)	Nicht erreicht [-; -]	0,79 [0,62; 1,01]	0,062	n.s.	
Rueckenschmerzen		52 (13,3)	Nicht erreicht [-; -]	49 (12,6)	Nicht erreicht [-; -]	0,87 [0,58; 1,29]	0,476	n.s.	
Knochenschmerzen		38 (9,7)	Nicht erreicht [-; -]	37 (9,5)	Nicht erreicht [-; -]	0,99 [0,63; 1,56]	0,979	n.s.	
Muskelspasmen		29 (7,4)	Nicht erreicht [-; -]	20 (5,2)	Nicht erreicht [-; -]	1,24 [0,69; 2,20]	0,471	n.s.	
Muskelschwäche		40 (10,2)	Nicht erreicht [-; -]	23 (5,9)	Nicht erreicht [-; -]	1,67 [0,99; 2,79]	0,052	n.s.	
Myalgie		79 (20,2)	Nicht erreicht [-; -]	70 (18,0)	Nicht erreicht [-; -]	1,10 [0,79; 1,51]	0,575	n.s.	
Schmerz in einer Extremität		64 (16,4)	Nicht erreicht [-; -]	48 (12,4)	Nicht erreicht [-; -]	1,27 [0,87; 1,85]	0,218	n.s.	
Erkrankungen des Nervensystems		344 (88,0)	3,4 [3,1; 4,1]	325 (83,8)	4,1 [3,3; 6,0]	1,06 [0,91; 1,24]	0,435	0,724	
Schwindel		72 (18,4)	Nicht erreicht [-; -]	62 (16,0)	Nicht erreicht [-; -]	1,04 [0,74; 1,46]	0,834	n.s.	
Dysgeusie		41 (10,5)	Nicht erreicht [-; -]	43 (11,1)	Nicht erreicht [-; -]	0,93 [0,61; 1,43]	0,750	n.s.	
Kopfschmerzen		73 (18,7)	Nicht erreicht [-; -]	48 (12,4)	Nicht erreicht [-; -]	1,36 [0,94; 1,97]	0,099	n.s.	
Hypoaesthesia		11 (2,8)	Nicht erreicht [-; -]	13 (3,4)	Nicht erreicht [-; -]	0,80 [0,36; 1,79]	0,586	n.s.	
Periphere Neuropathie		135 (34,5)	Nicht erreicht [-; -]	116 (29,9)	Nicht erreicht [-; -]	1,17 [0,91; 1,50]	0,225	n.s.	
Paraesthesia		40	Nicht erreicht	38	Nicht erreicht	1,02	0,925	n.s.	

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

Studie: KEYNOTE 868 <sup>a</sup>		Paclitaxel + Carboplatin + Pembrolizumab (N <sup>b</sup> =391)		Paclitaxel + Carboplatin + Placebo (N <sup>b</sup> =388)		Paclitaxel + Carboplatin + Pembrolizumab vs. Paclitaxel + Carboplatin + Placebo		
Unerwünschte gesamt (SOC und PT) <sup>c</sup>	Ereignisse	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>d</sup> in Wochen [95 %-KI]	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>d</sup> in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio <sup>e</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>e,f</sup>	Adjustierter p-Wert <sup>g</sup>
		(10,2)	[-; -]	(9,8)	[-; -]	[0,65; 1,59]		
	Periphere motorische Neuropathie	13 (3,3)	Nicht erreicht [-; -]	6 (1,5)	Nicht erreicht [-; -]	2,11 [0,80; 5,55]	0,131	n.s.
	Periphere sensorische Neuropathie	146 (37,3)	Nicht erreicht [-; -]	158 (40,7)	Nicht erreicht [-; -]	0,88 [0,70; 1,10]	0,247	n.s.
	Syndrom der ruhelosen Beine	12 (3,1)	Nicht erreicht [-; -]	9 (2,3)	Nicht erreicht [-; -]	1,34 [0,56; 3,17]	0,509	n.s.
	Synkope	16 (4,1)	Nicht erreicht [-; -]	16 (4,1)	Nicht erreicht [-; -]	0,94 [0,47; 1,89]	0,865	n.s.
	Geschmacksstörung	14 (3,6)	Nicht erreicht [-; -]	10 (2,6)	Nicht erreicht [-; -]	1,33 [0,59; 2,99]	0,497	n.s.
	Tremor	12 (3,1)	Nicht erreicht [-; -]	4 (1,0)	Nicht erreicht [-; -]	2,83 [0,91; 8,81]	0,072	n.s.
	Psychiatrische Erkrankungen	101 (25,8)	Nicht erreicht [103,7; -]	85 (21,9)	Nicht erreicht [-; -]	1,08 [0,81; 1,44]	0,605	0,757
	Angst	41 (10,5)	Nicht erreicht [-; -]	31 (8,0)	Nicht erreicht [-; -]	1,20 [0,75; 1,93]	0,438	n.s.
	Depression	14 (3,6)	Nicht erreicht [-; -]	11 (2,8)	Nicht erreicht [-; -]	1,07 [0,48; 2,37]	0,873	n.s.
	Schlaflosigkeit	53 (13,6)	Nicht erreicht [103,7; -]	44 (11,3)	Nicht erreicht [-; -]	1,07 [0,71; 1,60]	0,760	n.s.
	Erkrankungen der Nieren und Harnwege	107 (27,4)	Nicht erreicht [-; -]	71 (18,3)	Nicht erreicht [-; -]	1,39 [1,03; 1,88]	0,032	0,106
	Akute Nierenverletzung	12 (3,1)	Nicht erreicht [-; -]	4 (1,0)	Nicht erreicht [-; -]	2,42 [0,77; 7,58]	0,130	n.s.
	Dysurie	25 (6,4)	Nicht erreicht [-; -]	18 (4,6)	Nicht erreicht [-; -]	1,20 [0,65; 2,22]	0,559	n.s.
	Haematurie	15 (3,8)	Nicht erreicht [-; -]	11 (2,8)	Nicht erreicht [-; -]	1,20 [0,55; 2,63]	0,645	n.s.

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

Studie: KEYNOTE 868 <sup>a</sup>		Paclitaxel + Carboplatin + Pembrolizumab (N <sup>b</sup> =391)		Paclitaxel + Carboplatin + Placebo (N <sup>b</sup> =388)		Paclitaxel + Carboplatin + Pembrolizumab vs. Paclitaxel + Carboplatin + Placebo		
Unerwünschte gesamt (SOC und PT) <sup>c</sup>	Ereignisse	Patient:innen mit Ereignis	Mediane Ereigniszeit <sup>d</sup> in Wochen [95 %-KI]	Patient:innen mit Ereignis	Mediane Ereigniszeit <sup>d</sup> in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio <sup>e</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>e,f</sup>	Adjustierter p-Wert <sup>g</sup>
		n (%)		n (%)				
Harndrang		15 (3,8)	Nicht erreicht [-; -]	10 (2,6)	Nicht erreicht [-; -]	1,28 [0,57; 2,88]	0,552	n.s.
Pollakisurie		25 (6,4)	Nicht erreicht [-; -]	14 (3,6)	Nicht erreicht [-; -]	1,65 [0,86; 3,18]	0,135	n.s.
Harninkontinenz		26 (6,6)	Nicht erreicht [-; -]	17 (4,4)	Nicht erreicht [-; -]	1,27 [0,68; 2,35]	0,455	n.s.
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse		67 (17,1)	Nicht erreicht [-; -]	53 (13,7)	Nicht erreicht [-; -]	1,08 [0,75; 1,55]	0,681	0,757
Beckenschmerz		10 (2,6)	Nicht erreicht [-; -]	14 (3,6)	Nicht erreicht [-; -]	0,59 [0,26; 1,34]	0,206	n.s.
Vaginaler Ausfluss		10 (2,6)	Nicht erreicht [-; -]	9 (2,3)	Nicht erreicht [-; -]	0,99 [0,40; 2,45]	0,979	n.s.
Vaginale Blutung		24 (6,1)	Nicht erreicht [-; -]	22 (5,7)	Nicht erreicht [-; -]	0,90 [0,50; 1,62]	0,734	n.s.
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		188 (48,1)	38,0 [20,0; -]	150 (38,7)	54,1 [39,0; -]	1,26 [1,01; 1,56]	0,037	0,106
Husten		69 (17,6)	Nicht erreicht [-; -]	55 (14,2)	Nicht erreicht [-; -]	1,04 [0,73; 1,49]	0,821	n.s.
Dyspnoe		97 (24,8)	Nicht erreicht [-; -]	72 (18,6)	Nicht erreicht [-; -]	1,32 [0,97; 1,80]	0,074	n.s.
Nasenbluten		12 (3,1)	Nicht erreicht [-; -]	9 (2,3)	Nicht erreicht [-; -]	1,26 [0,53; 3,00]	0,603	n.s.
Nasale Kongestion		14 (3,6)	Nicht erreicht [-; -]	11 (2,8)	Nicht erreicht [-; -]	0,99 [0,44; 2,23]	0,985	n.s.
Schmerzen im Oropharynx		14 (3,6)	Nicht erreicht [-; -]	15 (3,9)	Nicht erreicht [-; -]	0,75 [0,36; 1,58]	0,452	n.s.
Pleuraerguss		10 (2,6)	Nicht erreicht [-; -]	3 (0,8)	Nicht erreicht [-; -]	2,75 [0,74; 10,16]	0,129	n.s.
Lungenembolie		17	Nicht erreicht	13	Nicht erreicht	1,20	0,627	n.s.

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

Studie: KEYNOTE 868 <sup>a</sup>		Paclitaxel + Carboplatin + Pembrolizumab (N <sup>b</sup> =391)		Paclitaxel + Carboplatin + Placebo (N <sup>b</sup> =388)		Paclitaxel + Carboplatin + Pembrolizumab vs. Paclitaxel + Carboplatin + Placebo		
Unerwünschte gesamt (SOC und PT) <sup>c</sup>	Ereignisse	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>d</sup> in Wochen [95 %-KI]	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>d</sup> in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio <sup>e</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>e,f</sup>	Adjustierter p-Wert <sup>g</sup>
		(4,3)	[-; -]	(3,4)	[-; -]	[0,58; 2,48]		
Allergische Rhinitis		14 (3,6)	Nicht erreicht [-; -]	6 (1,5)	Nicht erreicht [-; -]	2,10 [0,80; 5,50]	0,131	n.s.
Rhinorrhoe		12 (3,1)	Nicht erreicht [-; -]	13 (3,4)	Nicht erreicht [-; -]	0,82 [0,37; 1,82]	0,632	n.s.
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes		301 (77,0)	3,1 [3,1; 3,6]	260 (67,0)	3,2 [3,1; 5,7]	1,22 [1,03; 1,44]	0,019	0,095
Alopezie		215 (55,0)	6,1 [4,1; 11,1]	223 (57,5)	5,9 [3,3; 12,1]	0,93 [0,77; 1,13]	0,475	0,542
Dermatitis akneiform		12 (3,1)	Nicht erreicht [-; -]	9 (2,3)	Nicht erreicht [-; -]	1,13 [0,47; 2,71]	0,790	0,790
Trockene Haut		33 (8,4)	Nicht erreicht [-; -]	20 (5,2)	Nicht erreicht [-; -]	1,45 [0,83; 2,54]	0,193	0,258
Juckreiz		72 (18,4)	Nicht erreicht [-; -]	46 (11,9)	Nicht erreicht [-; -]	1,46 [1,01; 2,11]	0,047	0,075
Ausschlag		63 (16,1)	Nicht erreicht [-; -]	36 (9,3)	Nicht erreicht [-; -]	1,61 [1,07; 2,43]	0,023	0,047
Ausschlag makulo-papuloes		56 (14,3)	Nicht erreicht [-; -]	23 (5,9)	Nicht erreicht [-; -]	2,33 [1,43; 3,79]	< 0,001	0,003
Gefäßerkrankungen		133 (34,0)	Nicht erreicht [94,1; -]	119 (30,7)	Nicht erreicht [-; -]	1,06 [0,83; 1,36]	0,645	0,757
Embolie		14 (3,6)	Nicht erreicht [-; -]	8 (2,1)	Nicht erreicht [-; -]	1,50 [0,62; 3,61]	0,364	n.s.
Spülung		20 (5,1)	Nicht erreicht [-; -]	11 (2,8)	Nicht erreicht [-; -]	1,80 [0,86; 3,75]	0,119	n.s.
Hitzewallung		23 (5,9)	Nicht erreicht [-; -]	20 (5,2)	Nicht erreicht [-; -]	1,09 [0,60; 1,99]	0,774	n.s.
Hypertonie		62 (15,9)	Nicht erreicht [-; -]	62 (16,0)	Nicht erreicht [-; -]	0,91 [0,64; 1,30]	0,621	n.s.

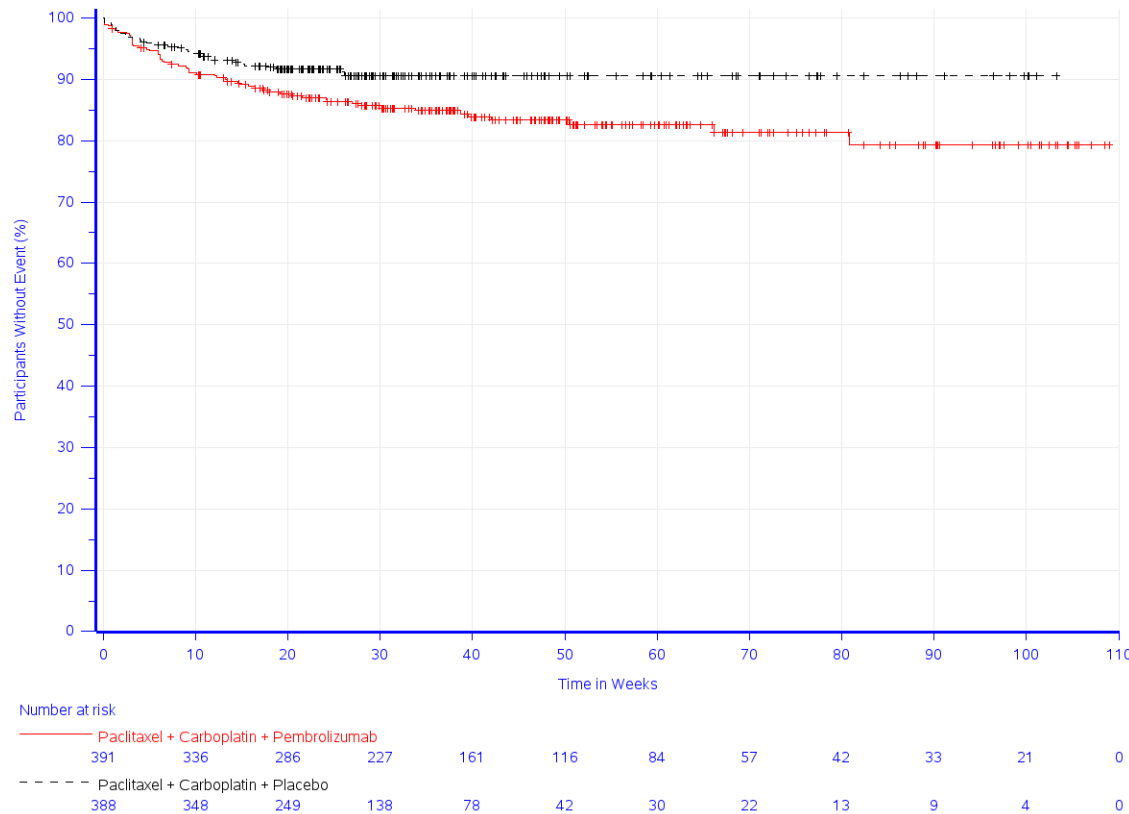
Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie: KEYNOTE 868 <sup>a</sup>		Paclitaxel + Carboplatin + Pembrolizumab (N <sup>b</sup> =391)		Paclitaxel + Carboplatin + Placebo (N <sup>b</sup> =388)		Paclitaxel + Carboplatin + Pembrolizumab vs. Paclitaxel + Carboplatin + Placebo		
Unerwünschte gesamt (SOC und PT) <sup>c</sup>	Ereignisse	Patient:innen mit Ereignis	Mediane Ereigniszeit <sup>d</sup> in Wochen [95 %-KI]	Patient:innen mit Ereignis	Mediane Ereigniszeit <sup>d</sup> in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio <sup>e</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>e,f</sup>	Adjustierter p-Wert <sup>g</sup>
		n (%)		n (%)				
Hypotonie		11 (2,8)	Nicht erreicht [-; -]	18 (4,6)	Nicht erreicht [-; -]	0,56 [0,27; 1,20]	0,137	n.s.

a: Datenschnitt: 18. August 2023  
 b: Anzahl der Patient:innen: All-Participants-as-Treated Population  
 c: Eine Systemorganklasse oder ein spezifisches unerwünschtes Ereignis werden dargestellt, wenn Ereignisse bei mindestens 10 % der Patient:innen in einem Studienarm ODER Ereignisse bei mindestens 10 Patient:innen und bei mindestens 1 % der Patient:innen in einem Studienarm auftreten  
 d: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten  
 e: Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Efron's Methode des tie handling mit Behandlung als Kovariate  
 f: Zweiseitiger p-Wert mittels Wald-Test  
 g: Adjustierter p-Wert für Unerwünschte Ereignisse auf SOC-Ebene anhand der FDR Methodik, bzw. auf Ebene der PT anhand der Double FDR (dfDR) Methodik. Nicht Signifikant (n.s.) wird für PT berichtet, wenn die übergeordnete SOC das Kriterium für den p-Wert im ersten Schritt der dfDR Methode nicht erfüllt. Der adjustierte p-Wert kann Hinweise auf falsch-positive (signifikante) Ergebnisse des nominalen p-Wertes geben und kann somit den Einfluss des multiplen Testens kontrollieren  
 COVID-19: Coronavirus Disease 2019; FDR: False Discovery Rate; KI: Konfidenzintervall; n.s.: nicht signifikant (adjustierter p-Wert ≥ 0,05); PT: Preferred Terms; SOC: Systemorganklasse

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

In der Studie KEYNOTE 868 zeigt sich für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) in der SOC Herzerkrankungen (Abbildung 20) zwischen den Studienarmen ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel (HR [95 %-KI]: 1,69 [1,10; 2,59];  $p = 0,016$ ;  $p_{adj} = 0,095$ ). Innerhalb der SOC zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied in den darin eingeschlossenen PT (Tabelle 4-45).



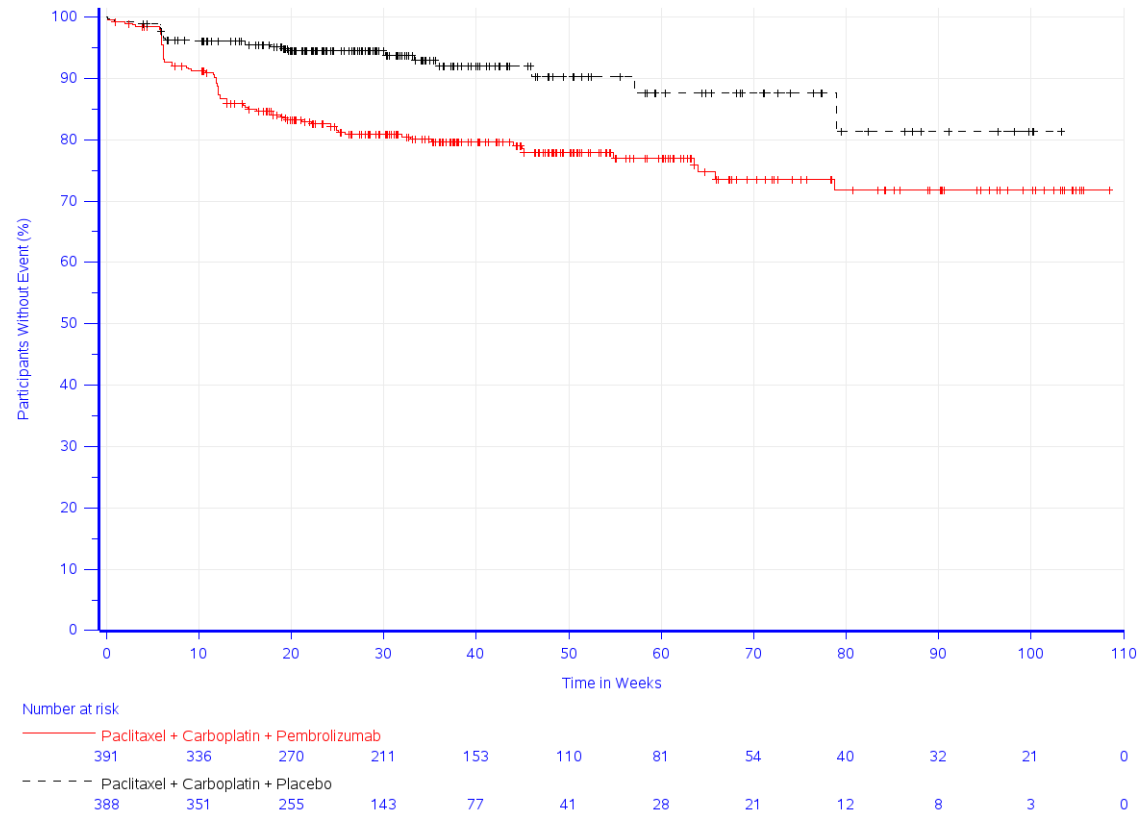
Study: KEYNOTE 868 (Database Cutoff Date: 18AUG2023)  
Adverse Event - System Organ Class: Cardiac disorders

Abbildung 20: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Herzerkrankungen für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 868

In der Studie KEYNOTE 868 zeigt sich für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) in der SOC Endokrine Erkrankungen (Abbildung 21) zwischen den Studienarmen ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel (HR [95 %-KI]: 2,79 [1,79; 4,36];  $p < 0,001$ ;  $p_{\text{adj}} < 0,001$ ). Innerhalb der SOC zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich folgender PT (Tabelle 4-45):

- Hyperthyreose (HR [95 %-KI]: 2,82 [1,38; 5,77];  $p = 0,004$ ;  $p_{\text{adj}} = 0,012$ ) (Abbildung 22)
- Hypothyreose (HR [95 %-KI]: 3,32 [1,87; 5,90];  $p < 0,001$ ;  $p_{\text{adj}} < 0,001$ ) (Abbildung 23)

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



Study: KEYNOTE 868 (Database Cutoff Date: 18AUG2023)  
 Adverse Event - System Organ Class: Endocrine disorders

Abbildung 21: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Endokrine Erkrankungen für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 868



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

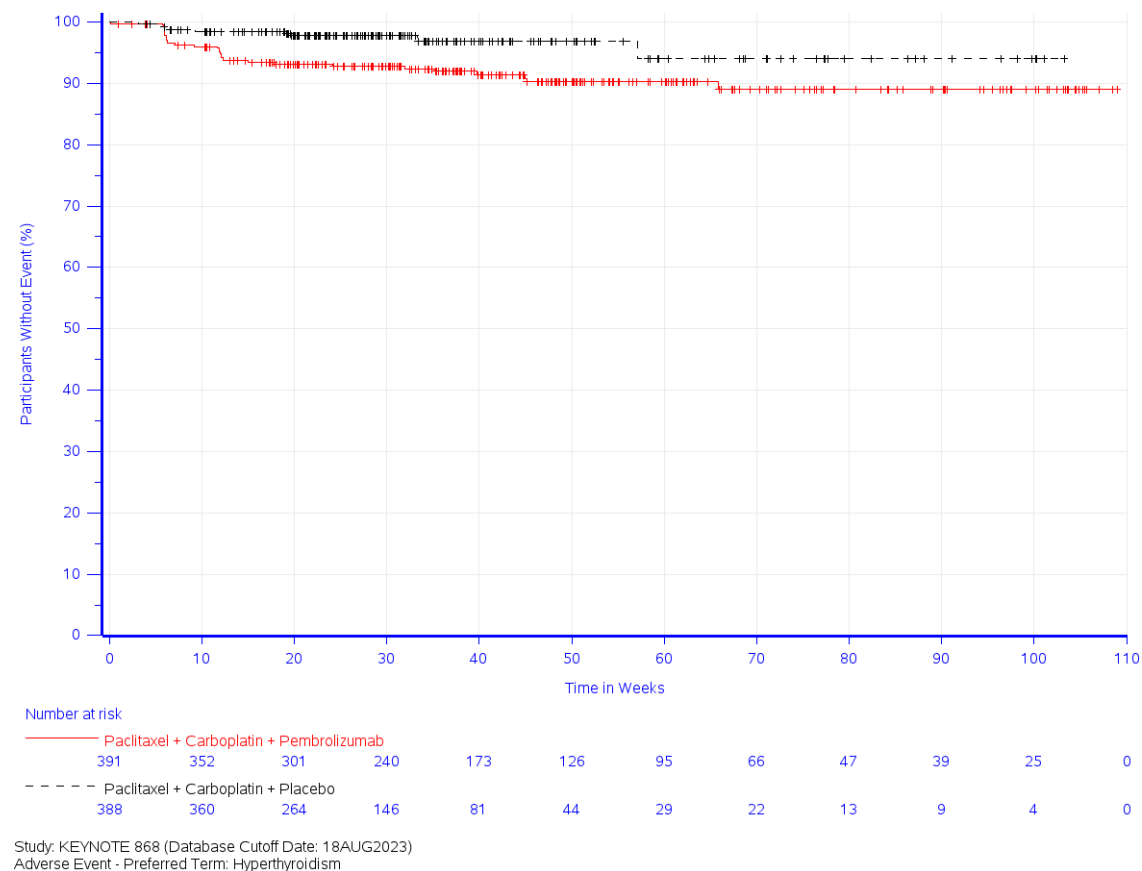


Abbildung 22: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Hyperthyreose für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 868

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

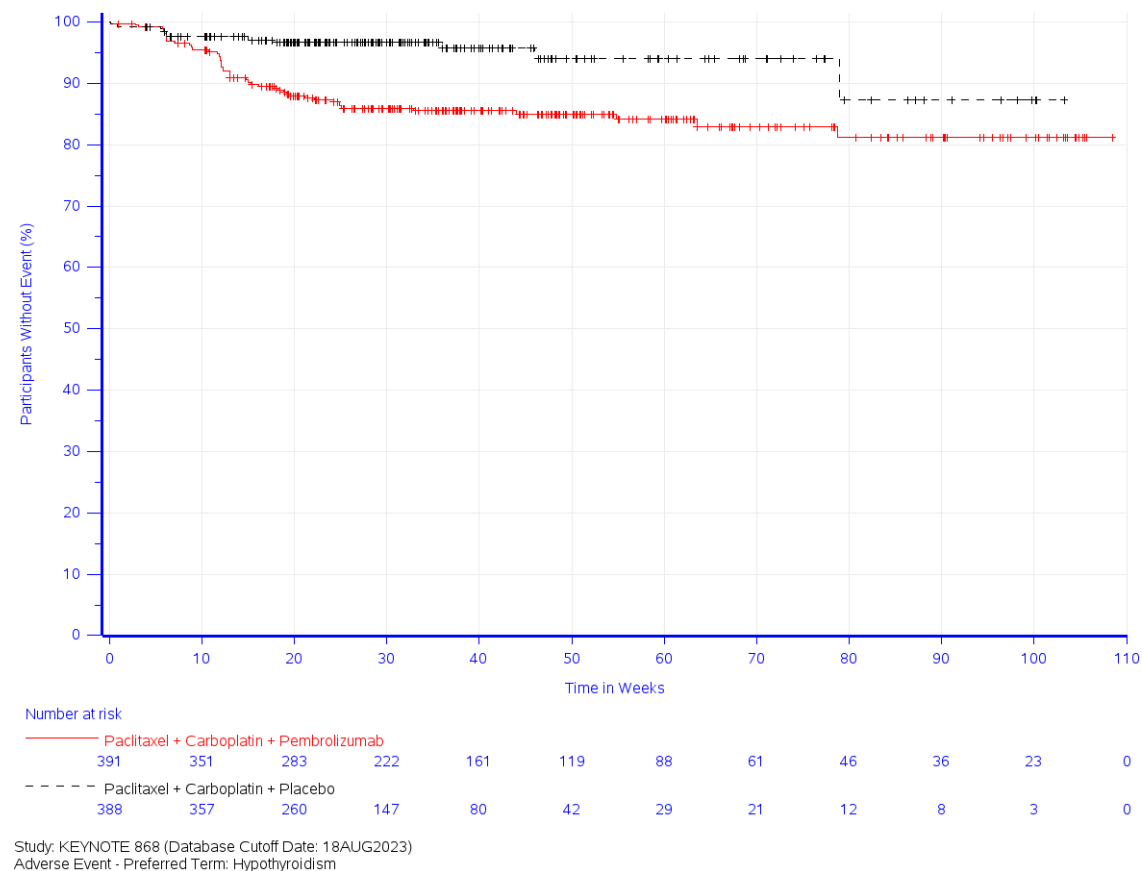


Abbildung 23: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Hypothyreose für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 868

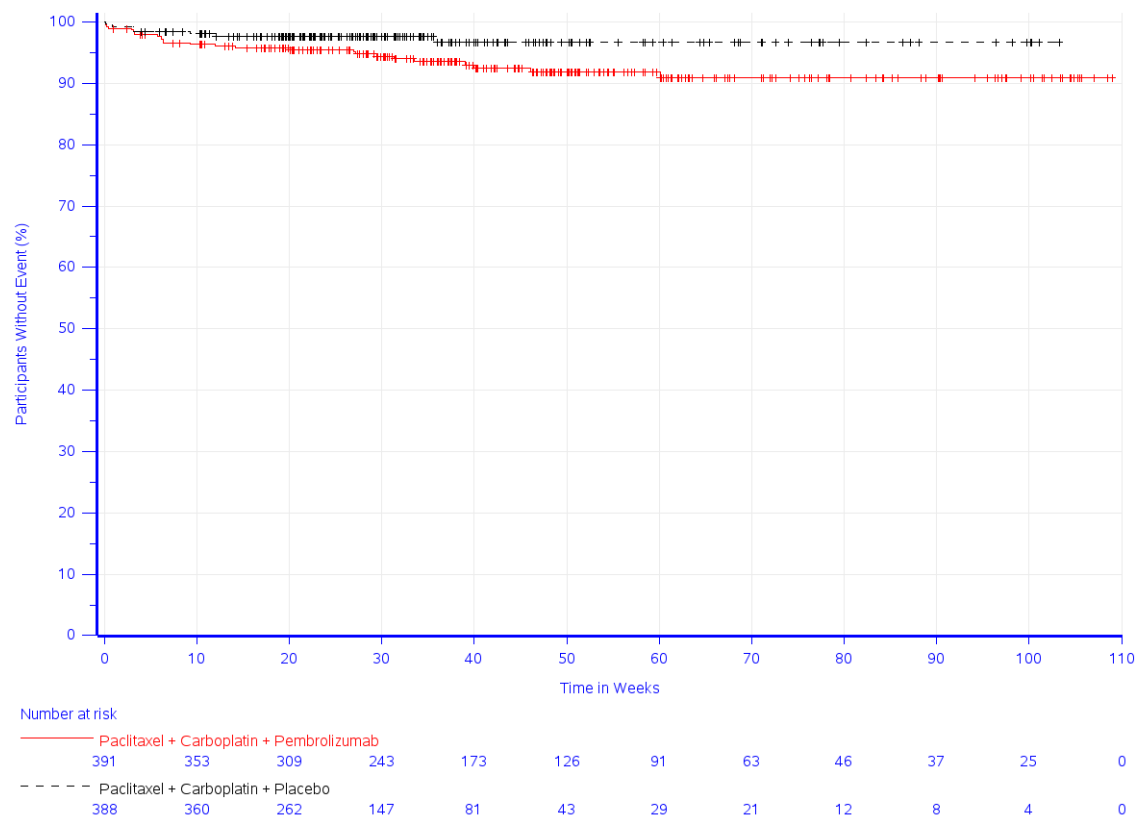
---

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

In der Studie KEYNOTE 868 zeigt sich für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) in der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts zwischen den Studienarmen kein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 1,09 [0,94; 1,27];  $p = 0,258$ ;  $p_{\text{adj}} = 0,477$ ). Innerhalb der SOC zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich folgender PT (Tabelle 4-45):

- Mundtrockenheit (HR [95 %-KI]: 2,21 [1,06; 4,61];  $p = 0,035$ ;  $p_{\text{adj}} = \text{n. s.}$ ) (Abbildung 24)
- Stomatitis (HR [95 %-KI]: 1,86 [1,10; 3,14];  $p = 0,021$ ;  $p_{\text{adj}} = \text{n. s.}$ ) (Abbildung 25)
- Erbrechen (HR [95 %-KI]: 1,62 [1,14; 2,30];  $p = 0,008$ ;  $p_{\text{adj}} = \text{n. s.}$ ) (Abbildung 26)

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



Study: KEYNOTE 868 (Database Cutoff Date: 18AUG2023)  
 Adverse Event - Preferred Term: Dry mouth

Abbildung 24: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Mundtrockenheit für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 868

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

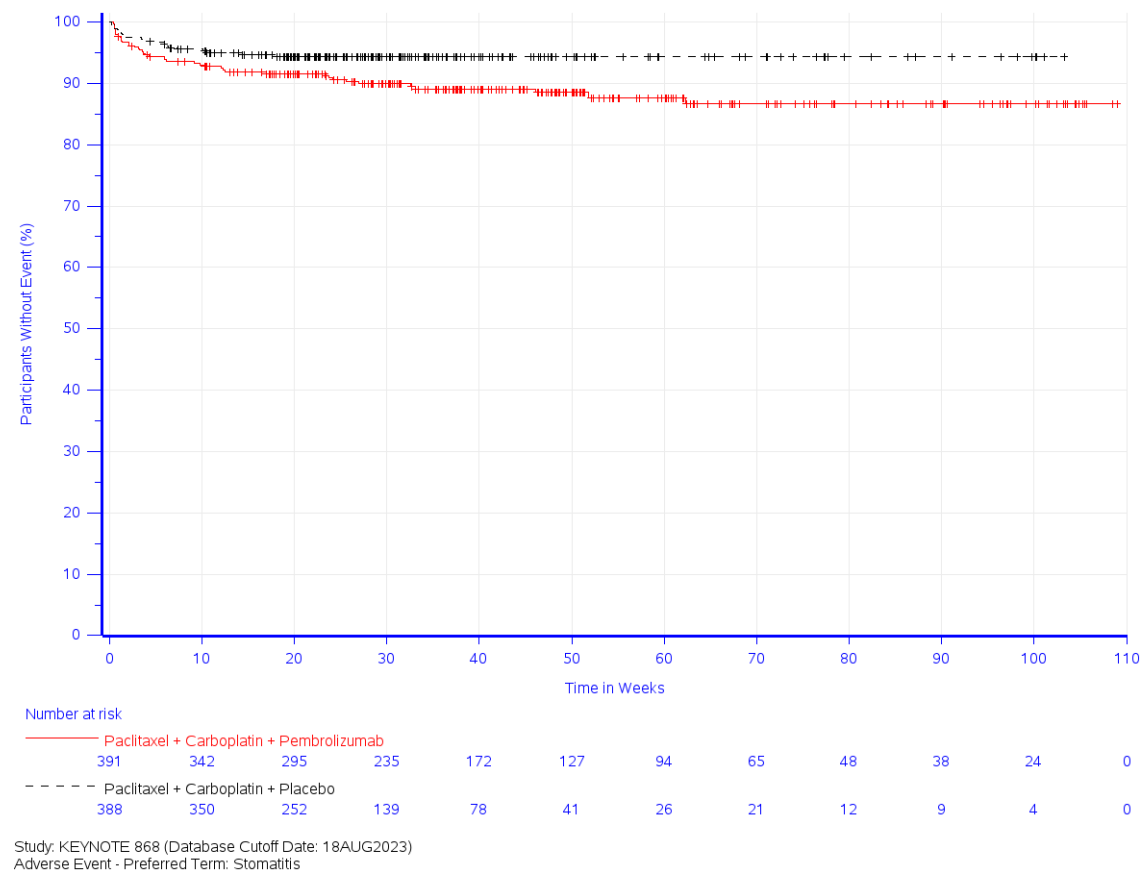


Abbildung 25: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Stomatitis für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 868

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

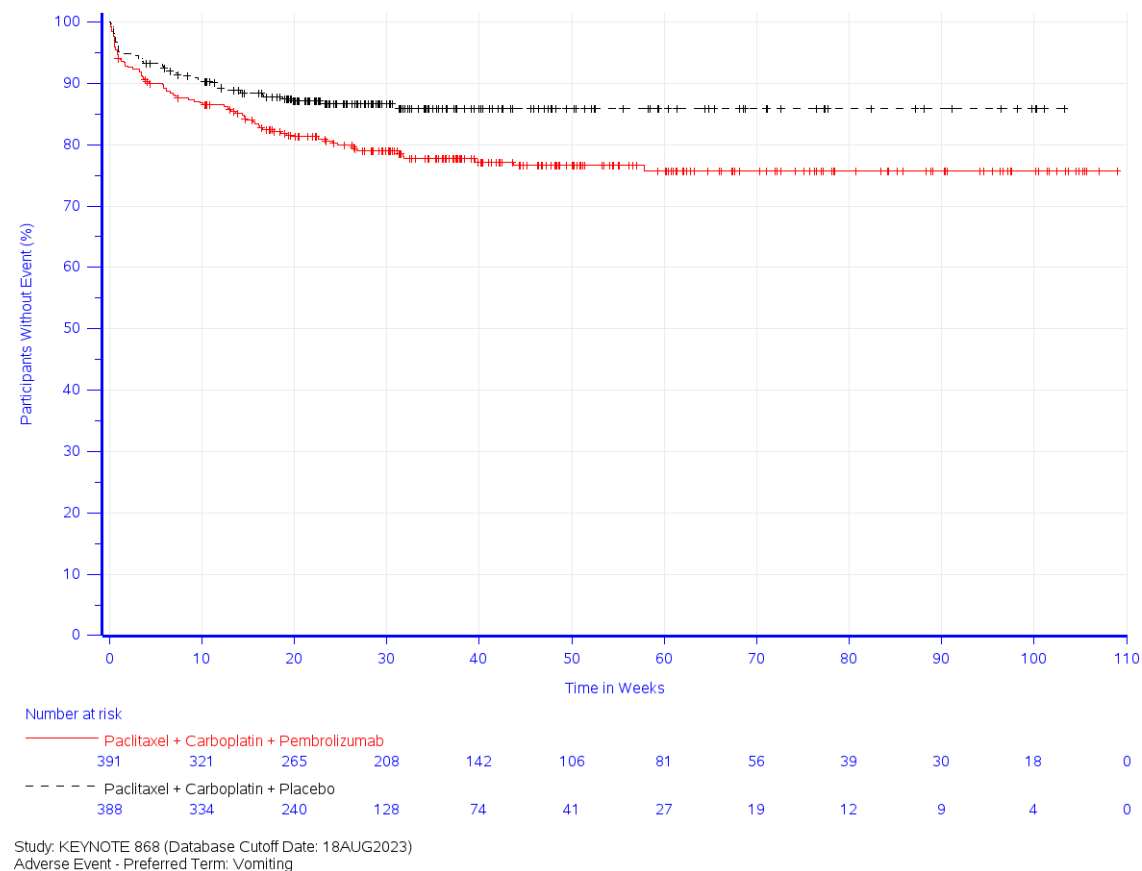


Abbildung 26: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Erbrechen für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 868

---

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

In der Studie KEYNOTE 868 zeigt sich für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) in der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (Abbildung 27) zwischen den Studienarmen ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel (HR [95 %-KI]: 1,18 [1,00; 1,38];  $p = 0,046$ ;  $p_{\text{adj}} = 0,115$ ). Innerhalb der SOC zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich folgender PT (Tabelle 4-45):

- Schüttelfrost (HR [95 %-KI]: 2,28 [1,05; 4,96];  $p = 0,038$ ;  $p_{\text{adj}} = \text{n. s.}$ ) (Abbildung 28)
- Pyrexie (HR [95 %-KI]: 2,20 [1,15; 4,20];  $p = 0,017$ ;  $p_{\text{adj}} = \text{n. s.}$ ) (Abbildung 29)

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

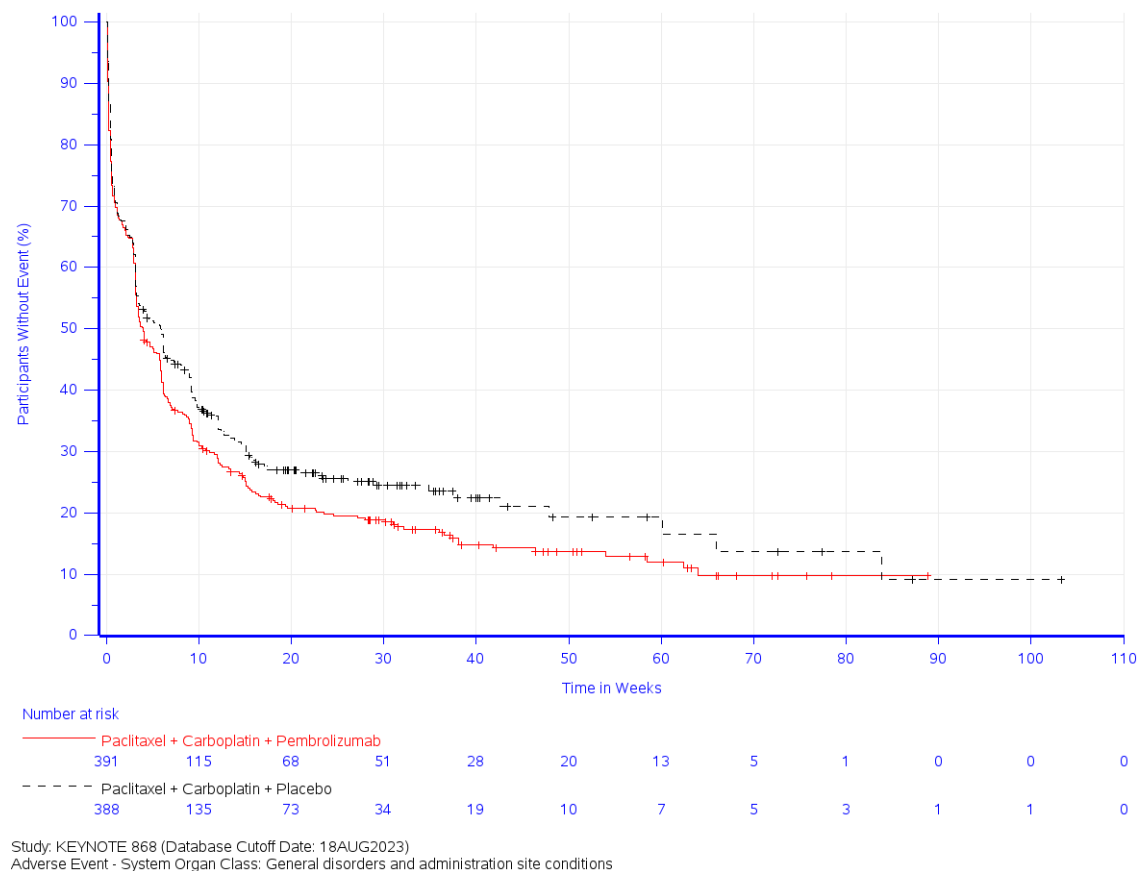


Abbildung 27: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 868



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

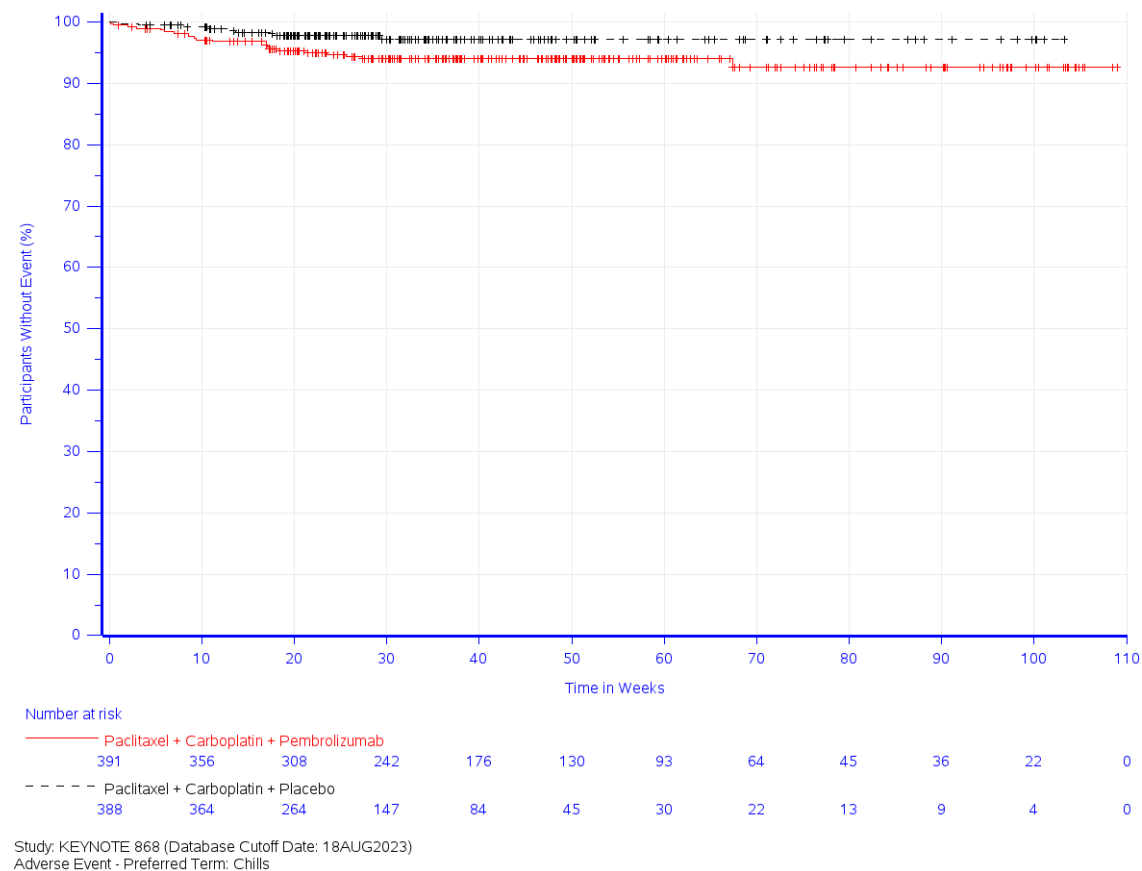


Abbildung 28: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Schüttelfrost für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 868

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

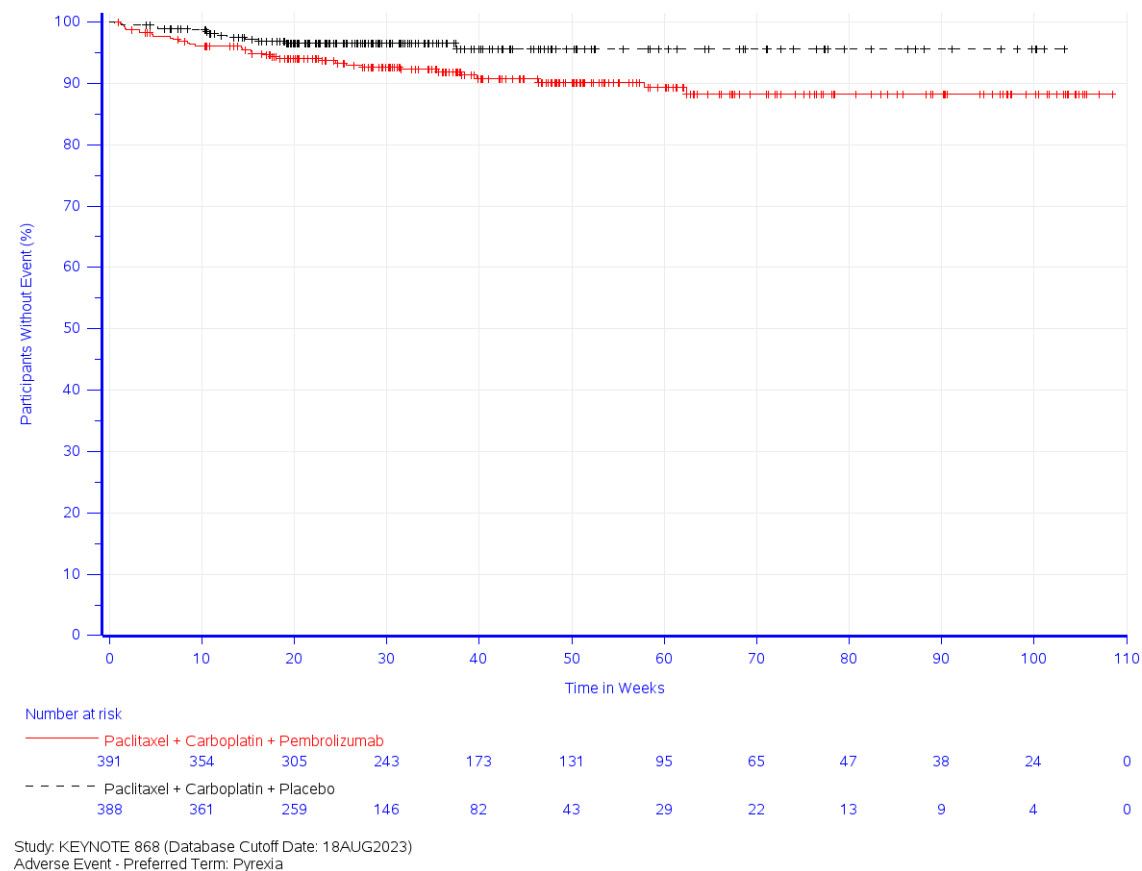
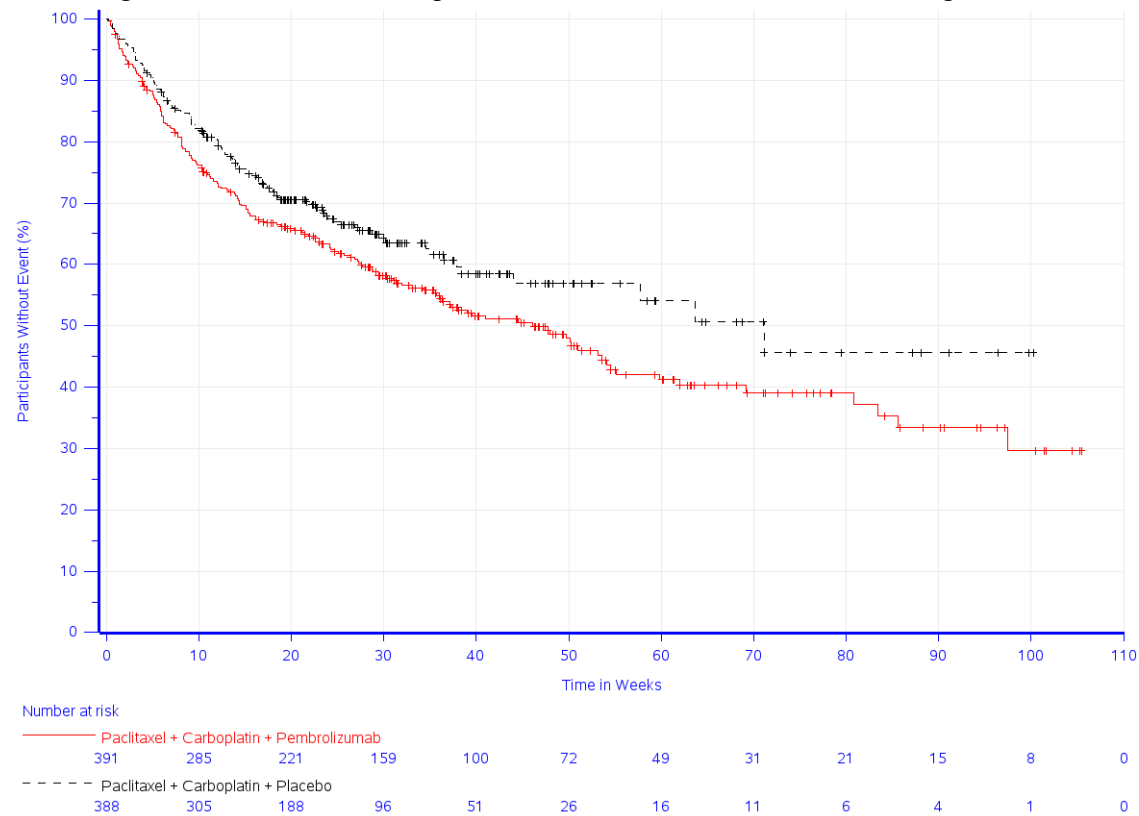


Abbildung 29: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Pyrexie für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 868

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

In der Studie KEYNOTE 868 zeigt sich für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) in der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen (Abbildung 30) zwischen den Studienarmen ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel (HR [95 %-KI]: 1,27 [1,02; 1,59];  $p = 0,036$ ;  $p_{adj} = 0,106$ ). Innerhalb der SOC zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied in den darin eingeschlossenen PT (Tabelle 4-45).

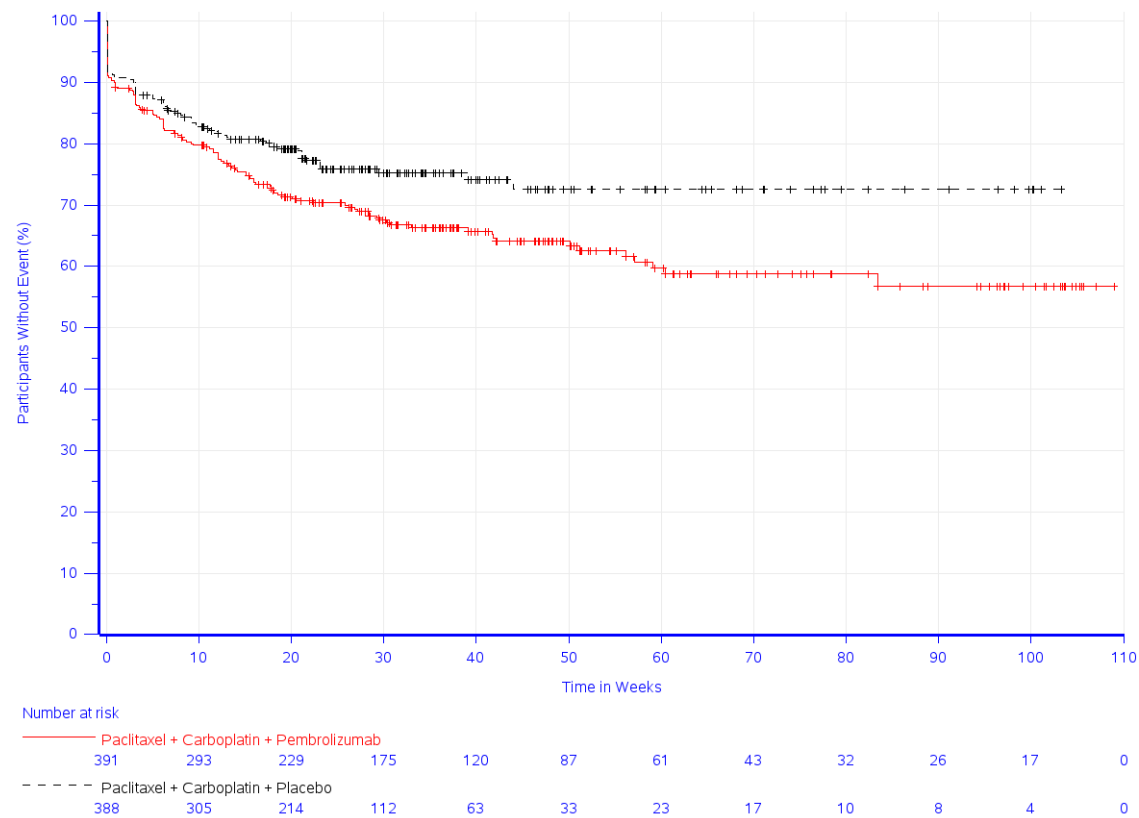


Study: KEYNOTE 868 (Database Cutoff Date: 18AUG2023)  
Adverse Event - System Organ Class: Infections and infestations

Abbildung 30: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 868

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

In der Studie KEYNOTE 868 zeigt sich für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) in der SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (Abbildung 31) zwischen den Studienarmen ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel (HR [95 %-KI]: 1,41 [1,07; 1,84];  $p = 0,013$ ;  $p_{adj} = 0,095$ ). Innerhalb der SOC zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied in den darin eingeschlossenen PT (Tabelle 4-45).



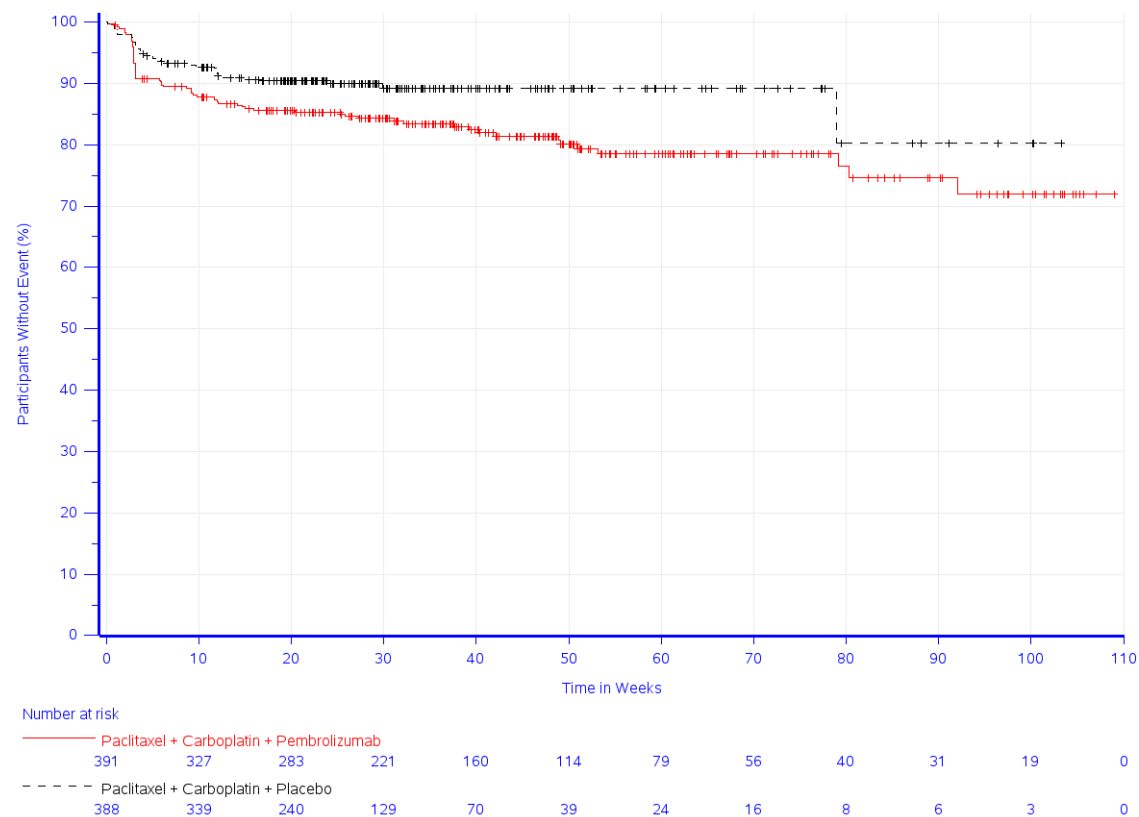
Study: KEYNOTE 868 (Database Cutoff Date: 18AUG2023)  
 Adverse Event - System Organ Class: Injury, poisoning and procedural complications

Abbildung 31: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 868

In der Studie KEYNOTE 868 zeigt sich für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) in der SOC Untersuchungen zwischen den Studienarmen kein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 1,06 [0,90; 1,25];  $p = 0,485$ ;  $p_{\text{adj}} = 0,746$ ). Innerhalb der SOC zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich folgender PT (Tabelle 4-45):

- Alaninaminotransferase erhöht (HR [95 %-KI]: 1,65 [1,11; 2,44];  $p = 0,013$ ;  $p_{\text{adj}} = \text{n. s.}$ ) (Abbildung 32)
- Aspartataminotransferase erhöht (HR [95 %-KI]: 2,02 [1,28; 3,19];  $p = 0,003$ ;  $p_{\text{adj}} = \text{n. s.}$ ) (Abbildung 33)
- Kreatinin im Blut erhöht (HR [95 %-KI]: 1,85 [1,24; 2,76];  $p = 0,003$ ;  $p_{\text{adj}} = \text{n. s.}$ ) (Abbildung 34)

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



Study: KEYNOTE 868 (Database Cutoff Date: 18AUG2023)  
 Adverse Event - Preferred Term: Alanine aminotransferase increased

Abbildung 32: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Alaninaminotransferase erhöht für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 868

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

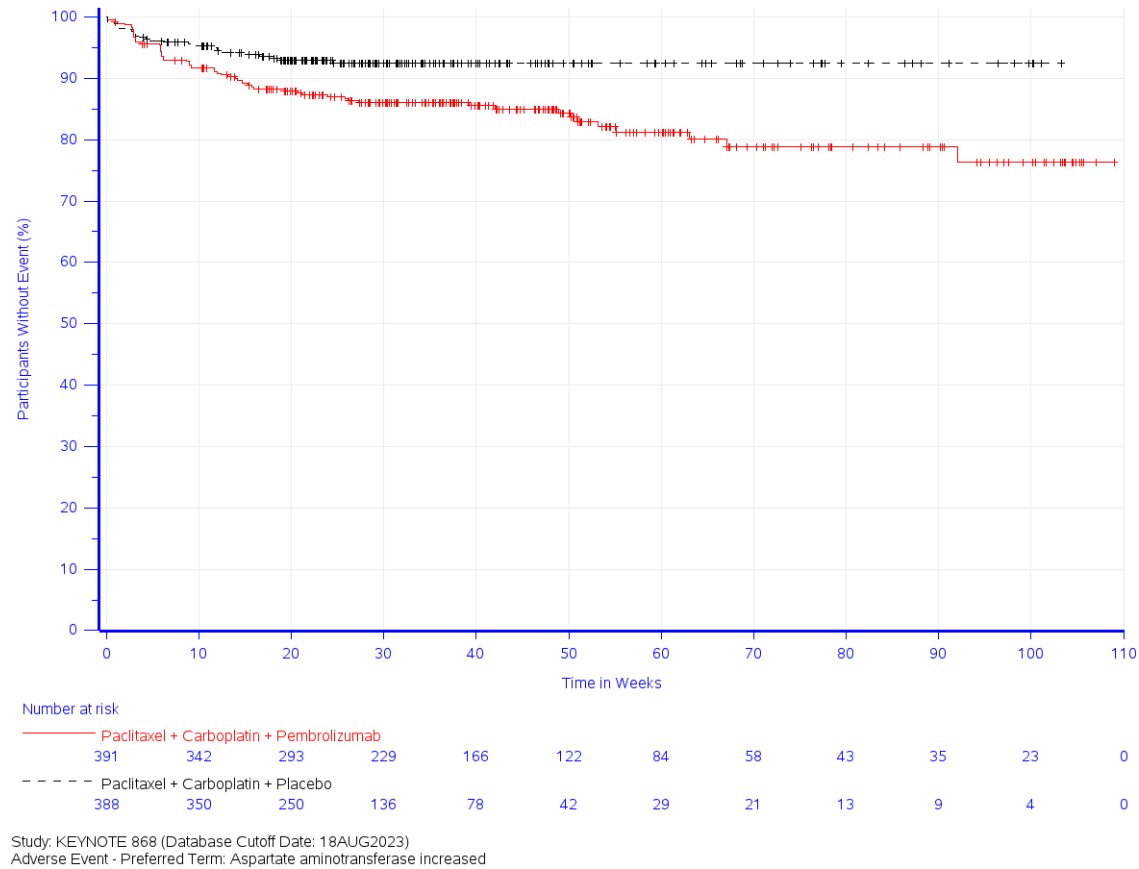


Abbildung 33: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Aspartataminotransferase erhöht für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 868

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

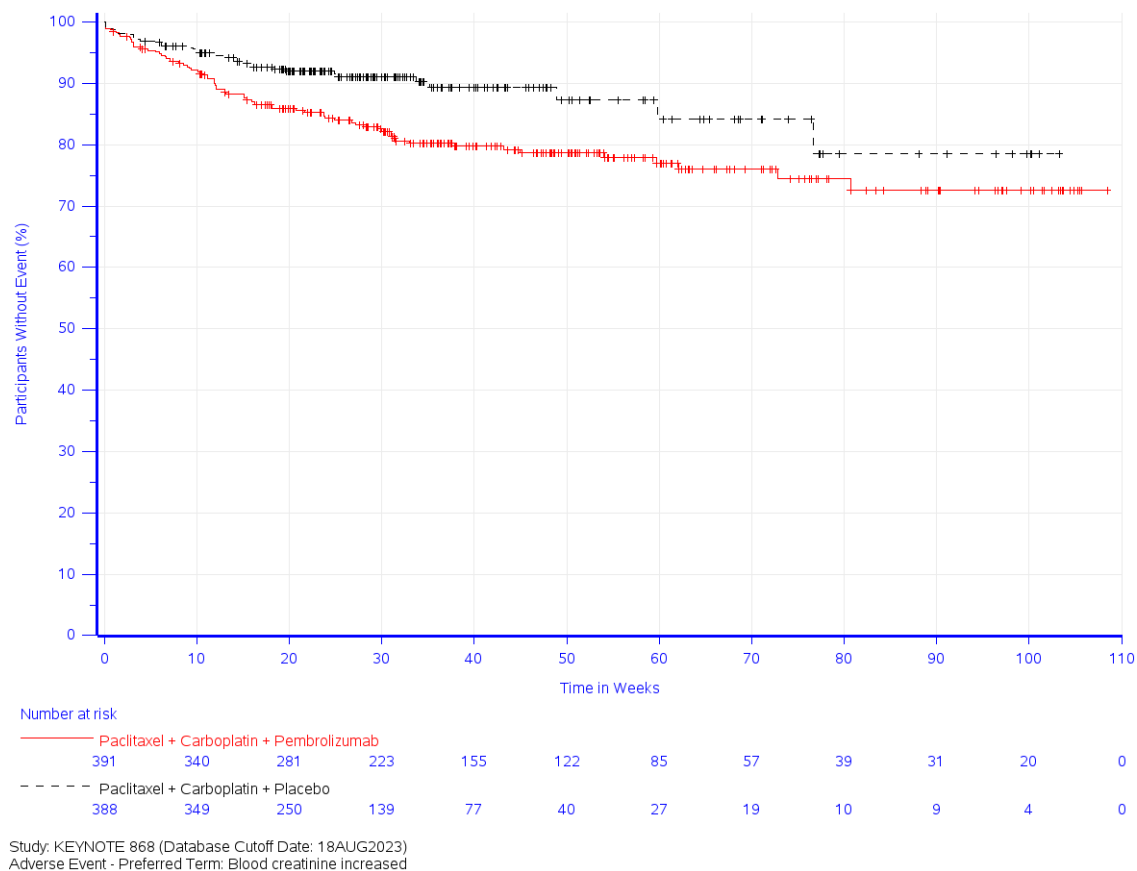


Abbildung 34: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Kreatinin im Blut erhöht für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 868



---

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

In der Studie KEYNOTE 868 zeigt sich für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) in der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen zwischen den Studienarmen kein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 1,04 [0,87; 1,24];  $p = 0,665$ ;  $p_{\text{adj}} = 0,757$ ). Innerhalb der SOC zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich folgender PT (Tabelle 4-45):

- Hypoglykämie (HR [95 %-KI]: 0,35 [0,13; 0,93];  $p = 0,035$ ;  $p_{\text{adj}} = \text{n. s.}$ ) (Abbildung 35)
- Hypokaliämie (HR [95 %-KI]: 0,71 [0,51; 1,00];  $p = 0,049$ ;  $p_{\text{adj}} = \text{n. s.}$ ) (Abbildung 36)

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

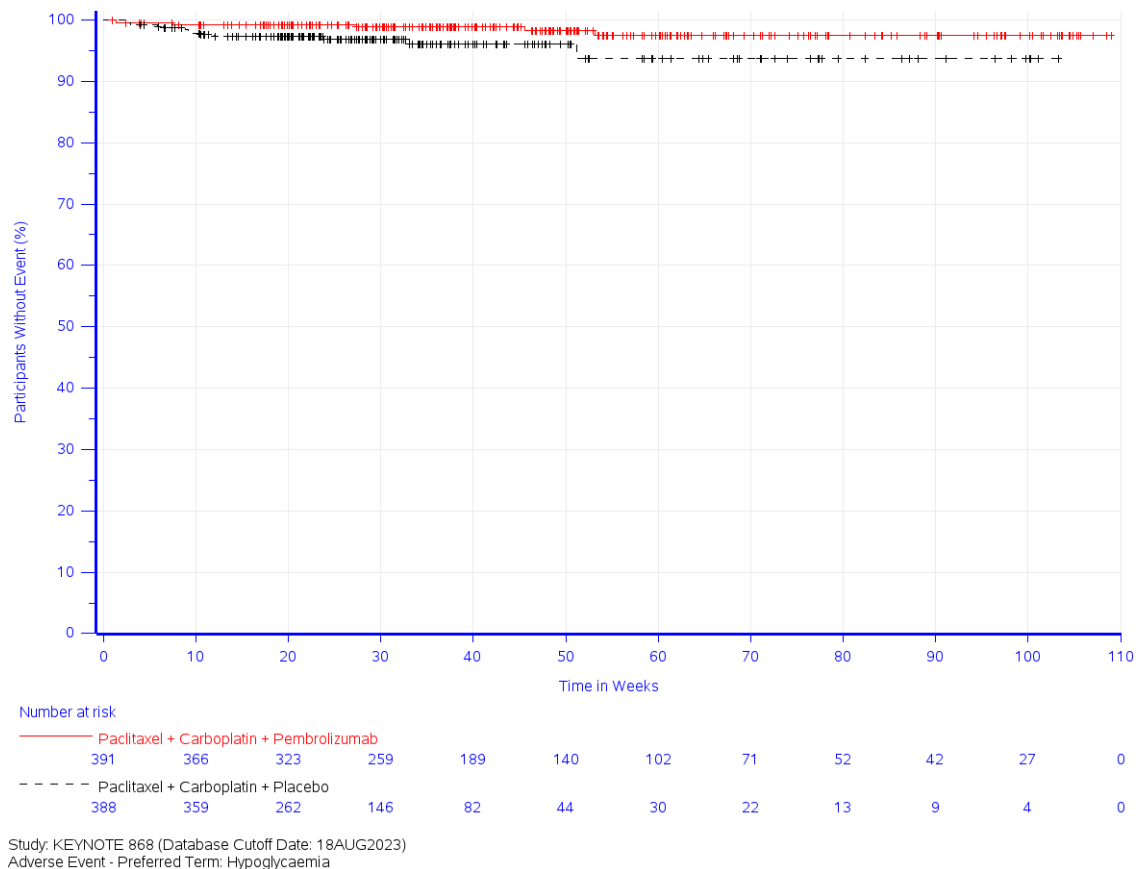


Abbildung 35: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Hypoglykämie für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 868

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

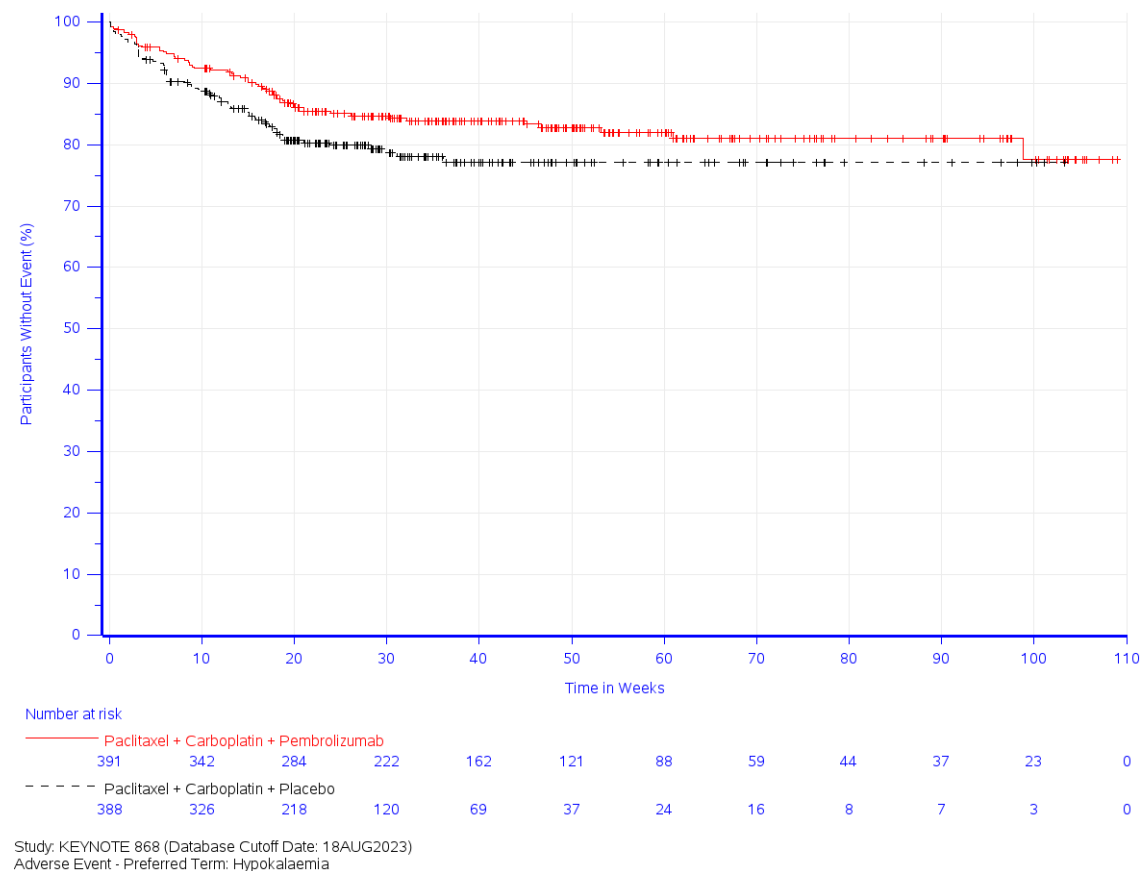
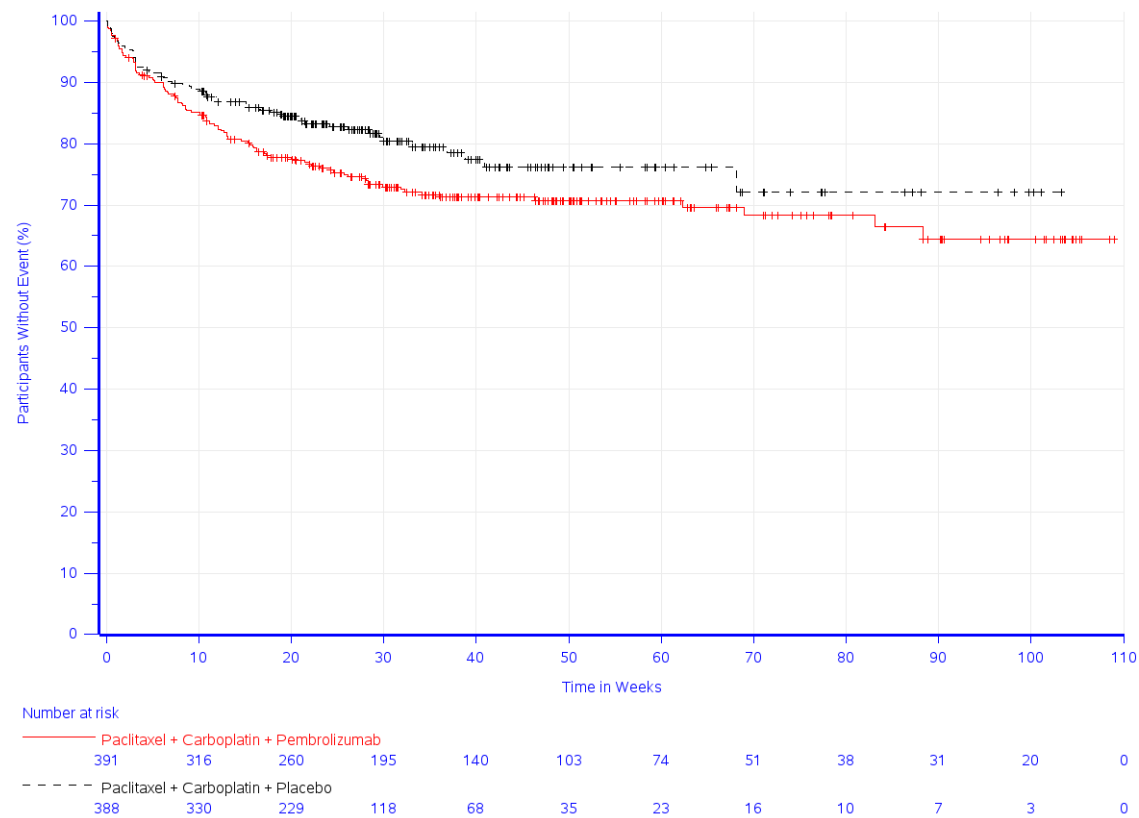


Abbildung 36: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Hypokaliämie für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 868

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

In der Studie KEYNOTE 868 zeigt sich für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) in der SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege (Abbildung 37) zwischen den Studienarmen ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel (HR [95 %-KI]: 1,39 [1,03; 1,88];  $p = 0,032$ ;  $p_{adj} = 0,106$ ). Innerhalb der SOC zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied in den darin eingeschlossenen PT (Tabelle 4-45).

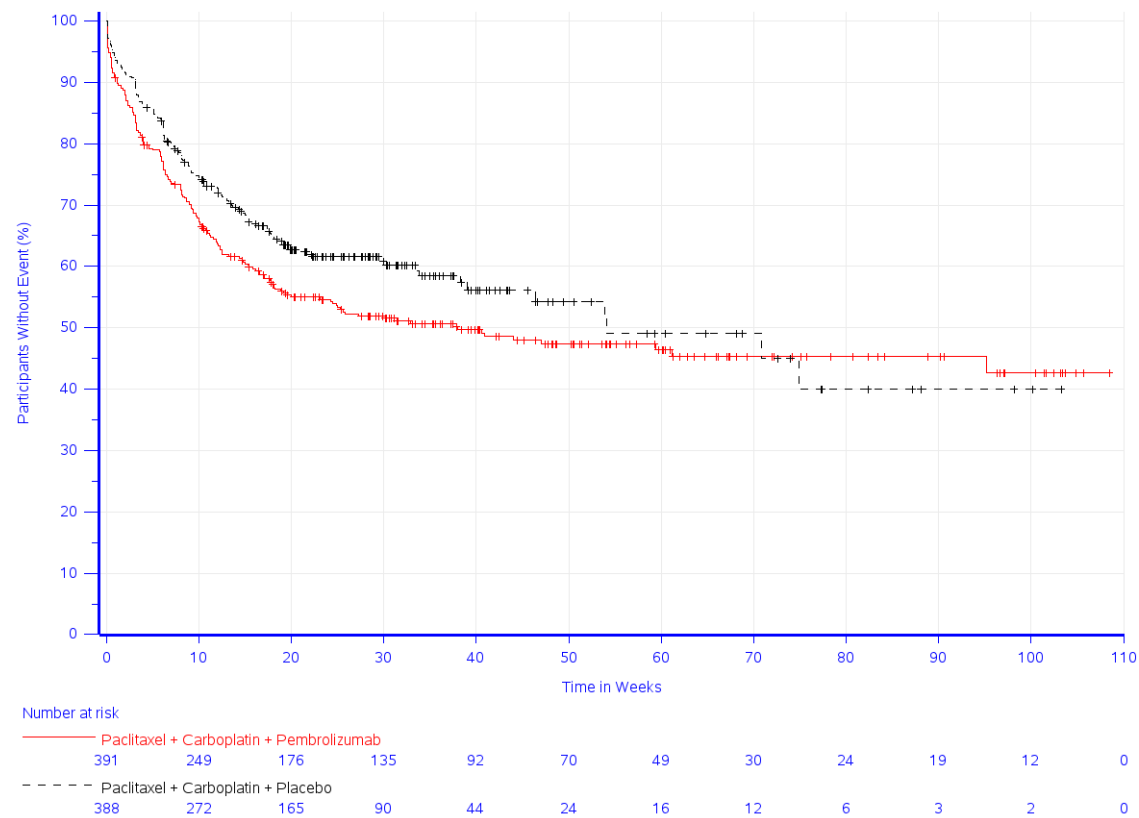


Study: KEYNOTE 868 (Database Cutoff Date: 18AUG2023)  
 Adverse Event - System Organ Class: Renal and urinary disorders

Abbildung 37: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 868

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

In der Studie KEYNOTE 868 zeigt sich für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) in der SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (Abbildung 38) zwischen den Studienarmen ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel (HR [95 %-KI]: 1,26 [1,01; 1,56];  $p = 0,037$ ;  $p_{adj} = 0,106$ ). Innerhalb der SOC zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied in den darin eingeschlossenen PT (Tabelle 4-45).



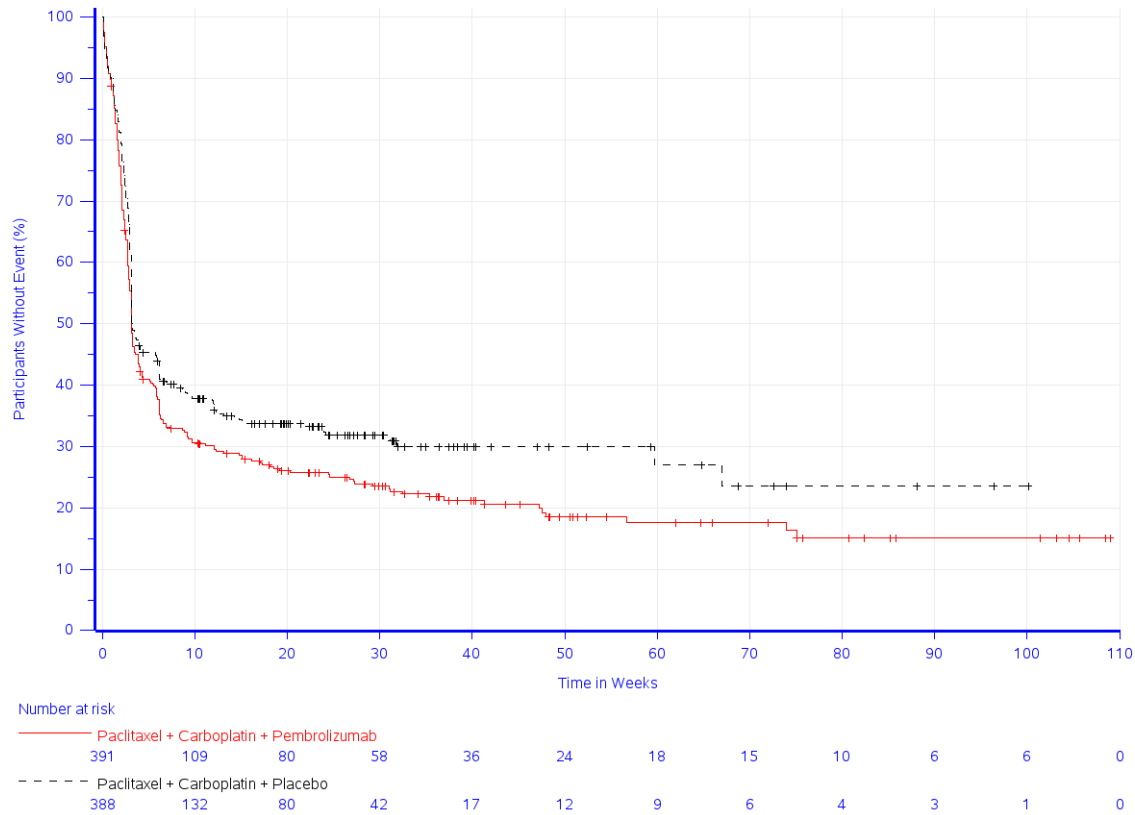
Study: KEYNOTE 868 (Database Cutoff Date: 18AUG2023)  
 Adverse Event - System Organ Class: Respiratory, thoracic and mediastinal disorders

Abbildung 38: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 868

In der Studie KEYNOTE 868 zeigt sich für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) in der SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (Abbildung 39) zwischen den Studienarmen ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel (HR [95 %-KI]: 1,22 [1,03; 1,44];  $p = 0,019$ ;  $p_{\text{adj}} = 0,095$ ). Innerhalb der SOC zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich folgender PT (Tabelle 4-45):

- Juckreiz (HR [95 %-KI]: 1,46 [1,01; 2,11];  $p = 0,047$ ;  $p_{\text{adj}} = 0,075$ ) (Abbildung 40)
- Ausschlag (HR [95 %-KI]: 1,61 [1,07; 2,43];  $p = 0,023$ ;  $p_{\text{adj}} = 0,047$ ) (Abbildung 41)
- Ausschlag makulo-papulös (HR [95 %-KI]: 2,33 [1,43; 3,79];  $p < 0,001$ ;  $p_{\text{adj}} = 0,003$ ) (Abbildung 42)

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



Study: KEYNOTE 868 (Database Cutoff Date: 18AUG2023)  
 Adverse Event - System Organ Class: Skin and subcutaneous tissue disorders

Abbildung 39: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 868

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

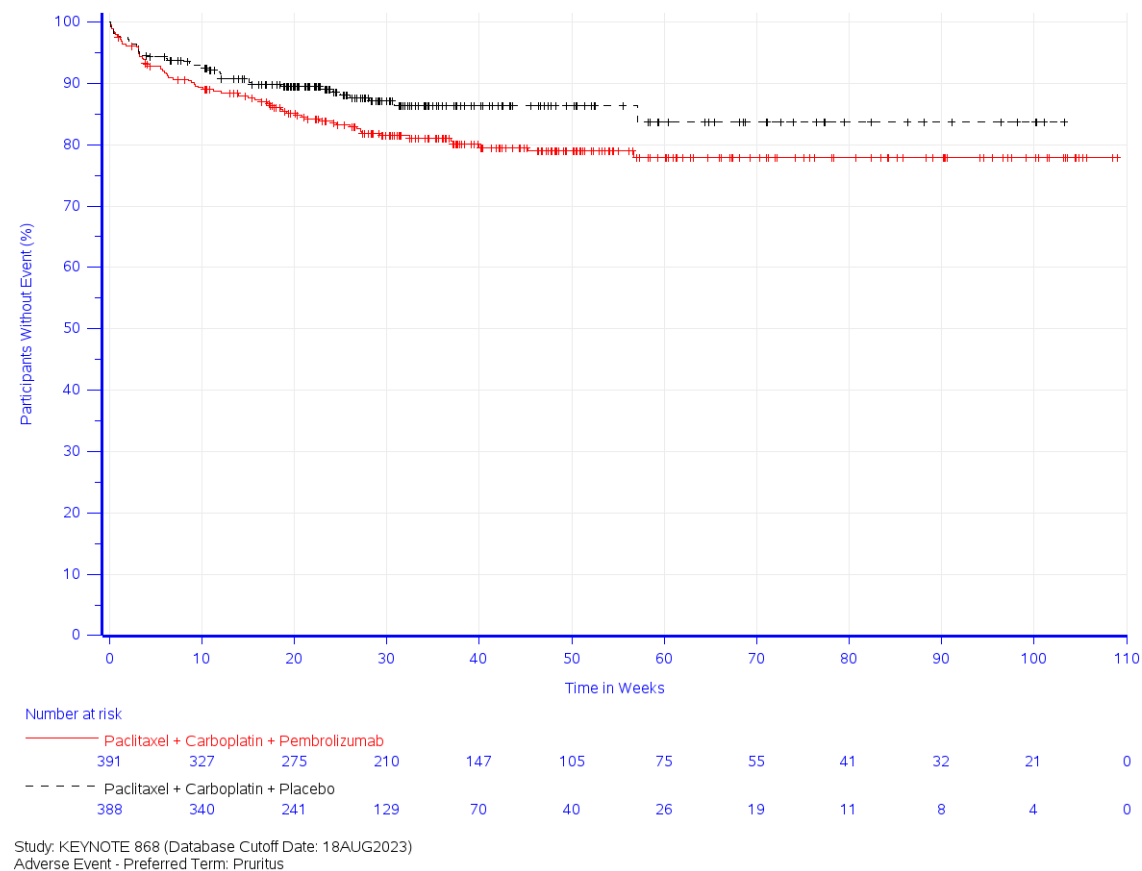


Abbildung 40: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Juckreiz für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 868



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

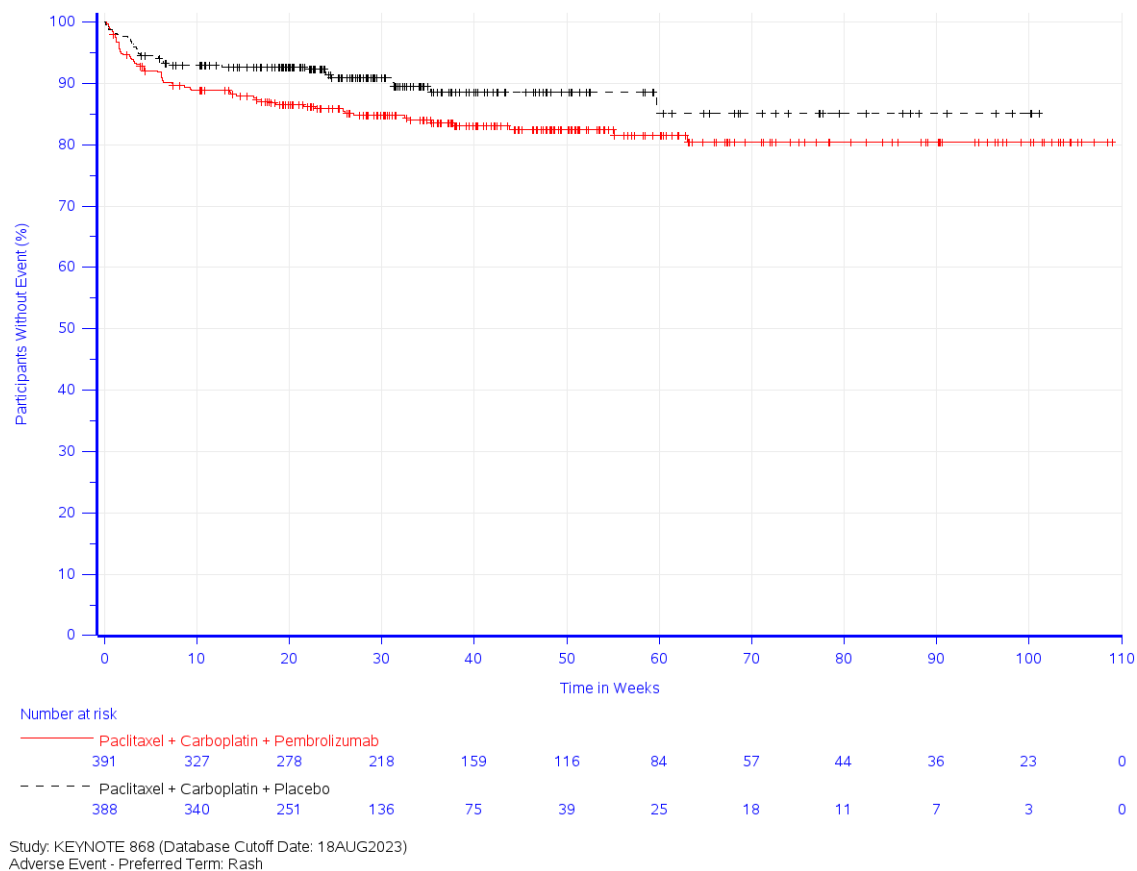
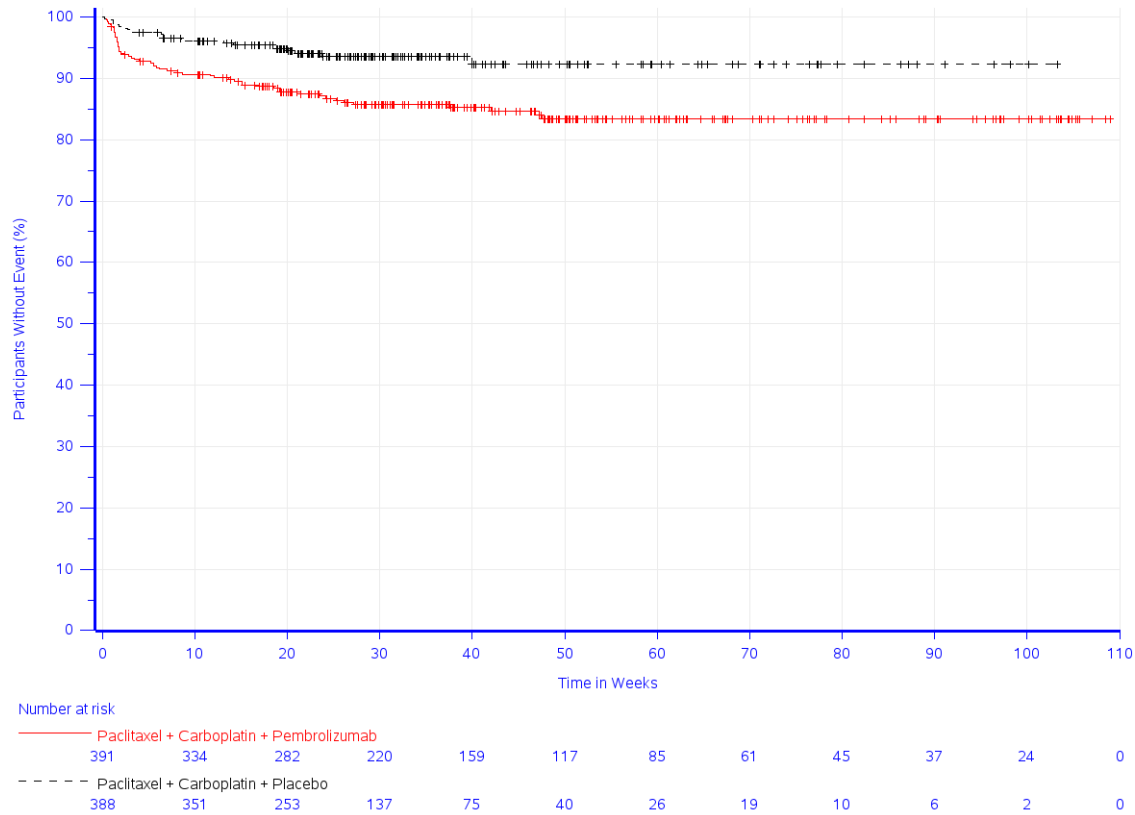


Abbildung 41: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Ausschlag für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 868

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



Study: KEYNOTE 868 (Database Cutoff Date: 18AUG2023)  
 Adverse Event - Preferred Term: Rash maculo-papular

Abbildung 42: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Ausschlag makulo-papulös für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 868

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

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

Tabelle 4-46: Ergebnisse für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 868 <sup>a</sup>	Paclitaxel + Carboplatin + Pembrolizumab (N <sup>b</sup> =391)		Paclitaxel + Carboplatin + Placebo (N <sup>b</sup> =388)		Paclitaxel + Carboplatin + Pembrolizumab vs. Paclitaxel + Carboplatin + Placebo				
	Schwerwiegende (SOC und PT) <sup>c</sup>	unerwünschte Ereignisse	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>d</sup> in Wochen [95 %-KI]	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>d</sup> in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio <sup>e</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>e,f</sup>	Adjustierter p-Wert <sup>g</sup>
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems			29 (7,4)	Nicht erreicht [-; -]	24 (6,2)	Nicht erreicht [-; -]	1,17 [0,68; 2,02]	0,561	0,561
Anämie			16 (4,1)	Nicht erreicht [-; -]	16 (4,1)	Nicht erreicht [-; -]	0,94 [0,47; 1,88]	0,861	n.s.
Febrile Neutropenie			11 (2,8)	Nicht erreicht [-; -]	5 (1,3)	Nicht erreicht [-; -]	2,21 [0,77; 6,37]	0,141	n.s.
Herzerkrankungen			15 (3,8)	Nicht erreicht [-; -]	7 (1,8)	Nicht erreicht [-; -]	1,87 [0,76; 4,63]	0,174	0,239
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts			30 (7,7)	Nicht erreicht [-; -]	20 (5,2)	Nicht erreicht [-; -]	1,34 [0,76; 2,36]	0,318	0,349
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort			14 (3,6)	Nicht erreicht [-; -]	4 (1,0)	Nicht erreicht [-; -]	3,25 [1,07; 9,90]	0,038	0,084
Infektionen und parasitäre Erkrankungen			39 (10,0)	Nicht erreicht [-; -]	19 (4,9)	Nicht erreicht [-; -]	1,88 [1,08; 3,27]	0,024	0,067
Harnwegsinfekt			10 (2,6)	Nicht erreicht [-; -]	6 (1,5)	Nicht erreicht [-; -]	1,64 [0,59; 4,51]	0,340	n.s.
Untersuchungen			31 (7,9)	Nicht erreicht [-; -]	11 (2,8)	Nicht erreicht [-; -]	2,63 [1,32; 5,24]	0,006	0,064
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen			24 (6,1)	Nicht erreicht [-; -]	12 (3,1)	Nicht erreicht [-; -]	1,79 [0,89; 3,60]	0,101	0,159
Erkrankungen des Nervensystems			26 (6,6)	Nicht erreicht [-; -]	11 (2,8)	Nicht erreicht [-; -]	2,29 [1,13; 4,64]	0,021	0,067
Erkrankungen der Nieren und Harnwege			14 (3,6)	Nicht erreicht [-; -]	7 (1,8)	Nicht erreicht [-; -]	1,76 [0,71; 4,38]	0,225	0,275
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und			28	Nicht erreicht	10	Nicht erreicht	2,54	0,012	0,064

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

Studie: KEYNOTE 868 <sup>a</sup>			Paclitaxel + Carboplatin + Pembrolizumab (N <sup>b</sup> =391)		Paclitaxel + Carboplatin + Placebo (N <sup>b</sup> =388)		Paclitaxel + Carboplatin + Pembrolizumab vs. Paclitaxel + Carboplatin + Placebo		
Schwerwiegende (SOC und PT) <sup>c</sup>	unerwünschte	Ereignisse	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>d</sup> in Wochen [95 %-KI]	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>d</sup> in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio <sup>e</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>e,f</sup>	Adjustierter p-Wert <sup>g</sup>
Mediastinums			(7,2)	[-; -]	(2,6)	[-; -]	[1,23; 5,25]		
Gefäßerkrankungen			16 (4,1)	Nicht erreicht [-; -]	6 (1,5)	Nicht erreicht [-; -]	2,60 [1,02; 6,66]	0,046	0,084

a: Datenschnitt: 18. August 2023  
b: Anzahl der Patient:innen: All-Participants-as-Treated Population  
c: Eine Systemorganklasse oder ein spezifisches unerwünschtes Ereignis werden dargestellt, wenn Ereignisse bei mindestens 5 % der Patient:innen in einem Studienarm ODER Ereignisse bei mindestens 10 Patient:innen und bei mindestens 1 % der Patient:innen in einem Studienarm auftreten  
d: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten  
e: Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Efron's Methode des tie handling mit Behandlung als Kovariate  
f: Zweiseitiger p-Wert mittels Wald-Test  
g: Adjustierter p-Wert für Unerwünschte Ereignisse auf SOC-Ebene anhand der FDR Methodik, bzw. auf Ebene der PT anhand der Double FDR (dfDR) Methodik. Nicht Signifikant (n.s.) wird für PT berichtet, wenn die übergeordnete SOC das Kriterium für den p-Wert im ersten Schritt der dfDR Methode nicht erfüllt. Der adjustierte p-Wert kann Hinweise auf falsch-positive (signifikante) Ergebnisse des nominalen p-Wertes geben und kann somit den Einfluss des multiplen Testens kontrollieren  
FDR: False Discovery Rate; KI: Konfidenzintervall; n.s.: nicht signifikant (adjustierter p-Wert ≥ 0,05); PT: Preferred Terms; SOC: Systemorganklasse

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

In der Studie KEYNOTE 868 zeigt sich für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) in der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (Abbildung 43) zwischen den Studienarmen ein signifikanter Unterschied zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel (HR [95 %-KI]: 3,25 [1,07; 9,90]; p = 0,038; p<sub>adj</sub> = 0,084). Innerhalb der SOC zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied in den darin eingeschlossenen PT (Tabelle 4-46).

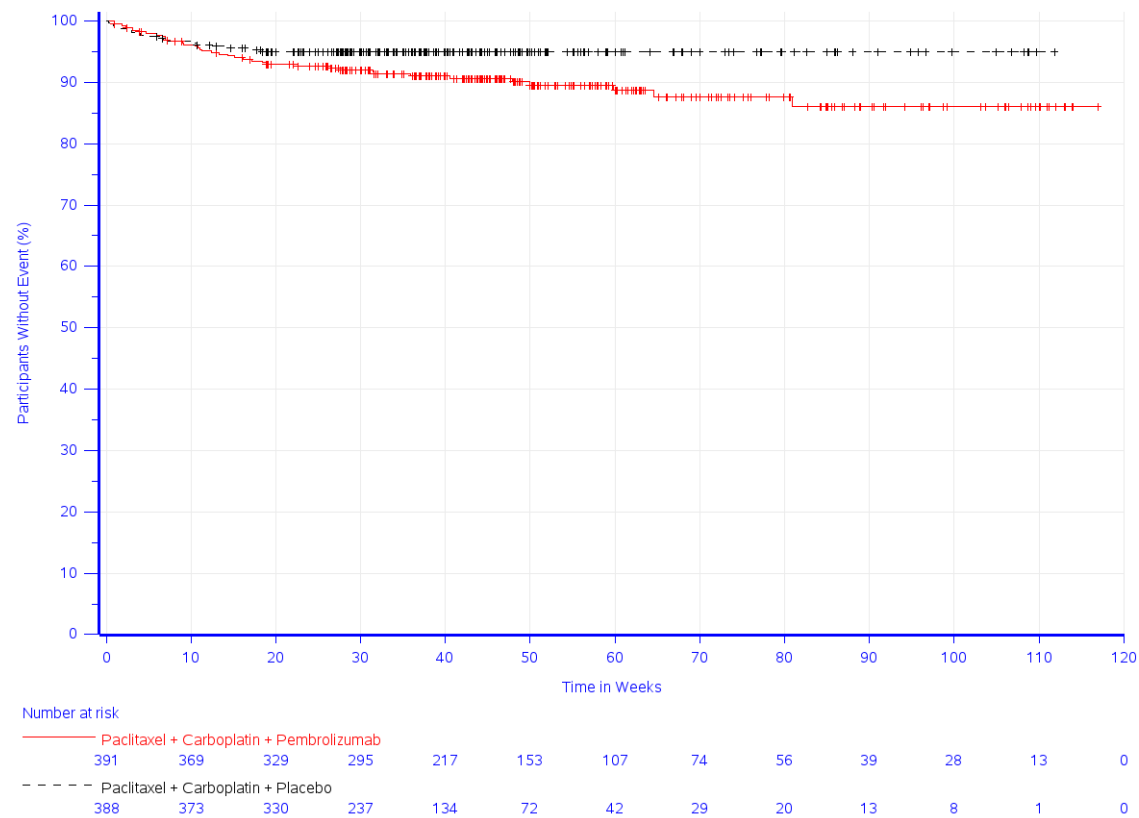


Study: KEYNOTE 868 (Database Cutoff Date: 18AUG2023)  
 Serious Adverse Event - System Organ Class: General disorders and administration site conditions

Abbildung 43: 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 gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 868

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

In der Studie KEYNOTE 868 zeigt sich für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) in der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen (Abbildung 44) zwischen den Studienarmen ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel (HR [95 %-KI]: 1,88 [1,08; 3,27];  $p = 0,024$ ;  $p_{adj} = 0,067$ ). Innerhalb der SOC zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied in den darin eingeschlossenen PT (Tabelle 4-46).

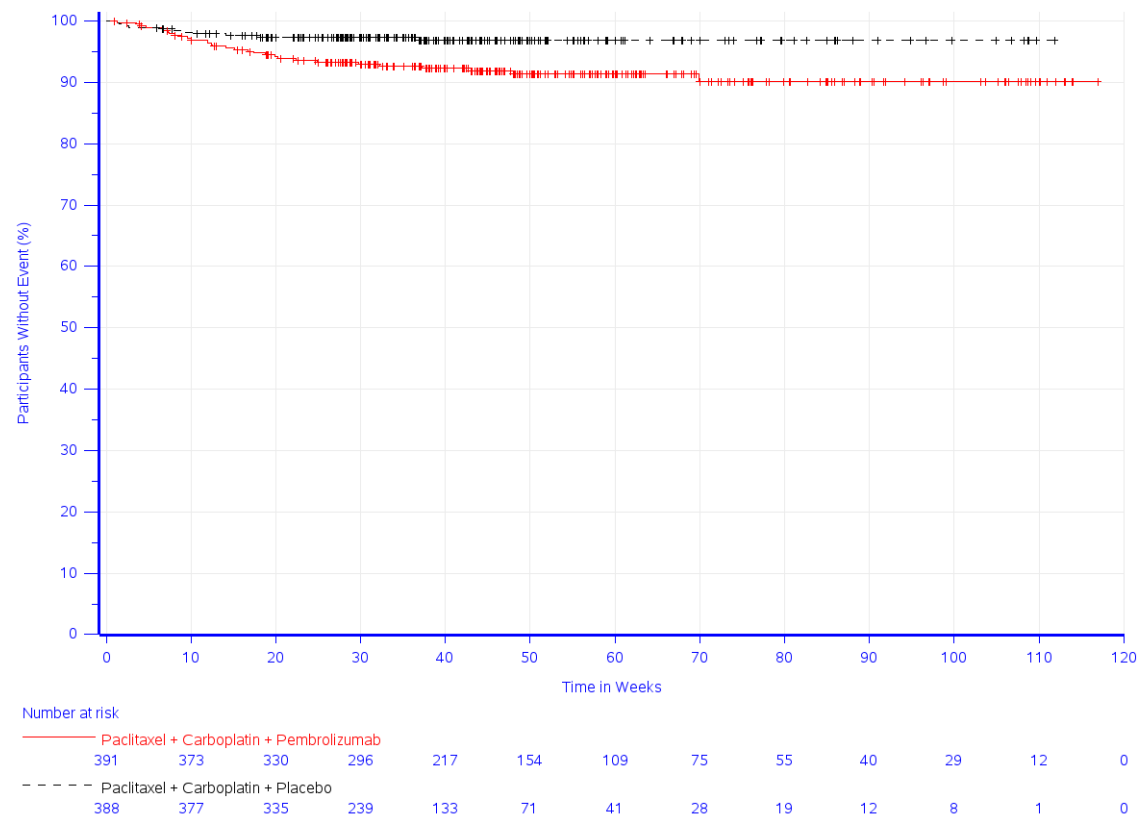


Study: KEYNOTE 868 (Database Cutoff Date: 18AUG2023)  
 Serious Adverse Event - System Organ Class: Infections and Infestations

Abbildung 44: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 868

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

In der Studie KEYNOTE 868 zeigt sich für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) in der SOC Untersuchungen (Abbildung 45) zwischen den Studienarmen ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel (HR [95 %-KI]: 2,63 [1,32; 5,24];  $p = 0,006$ ;  $p_{adj} = 0,064$ ). Innerhalb der SOC zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied in den darin eingeschlossenen PT (Tabelle 4-46).

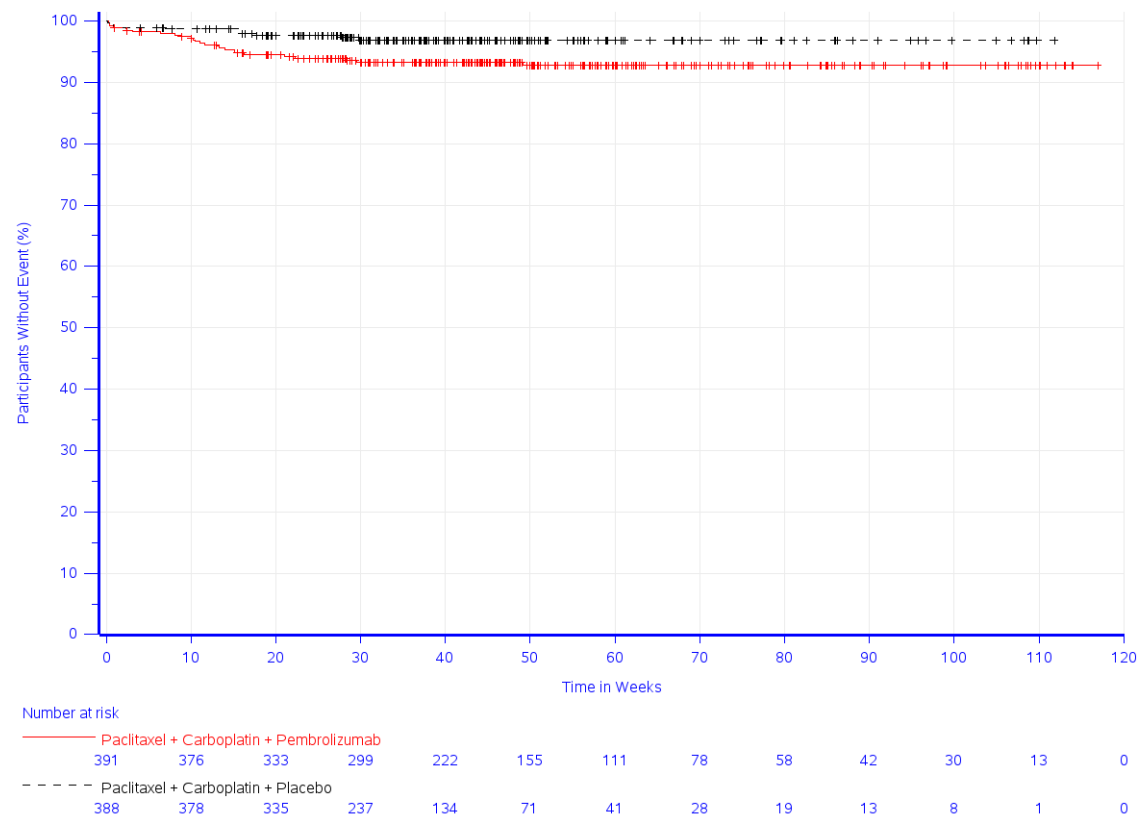


Study: KEYNOTE 868 (Database Cutoff Date: 18AUG2023)  
 Serious Adverse Event - System Organ Class: Investigations

Abbildung 45: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Untersuchungen für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 868

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

In der Studie KEYNOTE 868 zeigt sich für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) in der SOC Erkrankungen des Nervensystems (Abbildung 46) zwischen den Studienarmen ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel (HR [95 %-KI]: 2,29 [1,13; 4,64];  $p = 0,021$ ;  $p_{adj} = 0,067$ ). Innerhalb der SOC zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied in den darin eingeschlossenen PT (Tabelle 4-46).



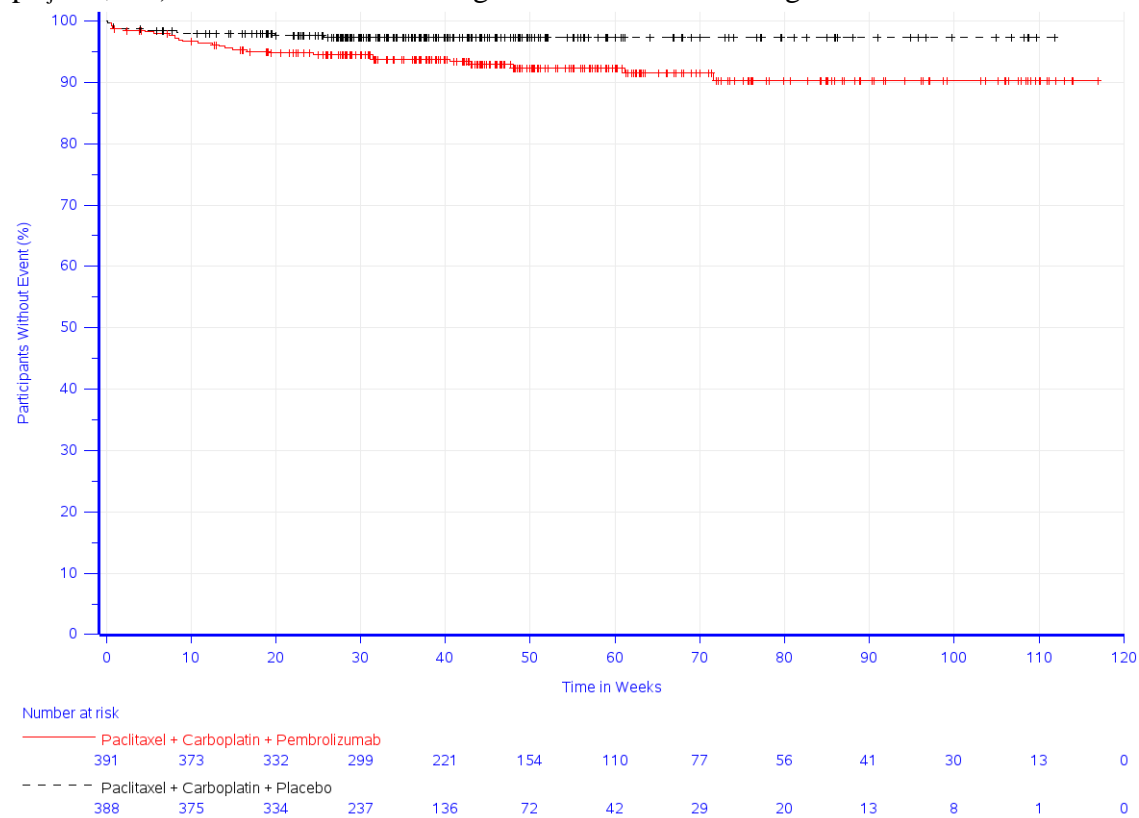
Study: KEYNOTE 868 (Database Cutoff Date: 18AUG2023)  
 Serious Adverse Event - System Organ Class: Nervous system disorders

Abbildung 46: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Erkrankungen des Nervensystems für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 868



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

In der Studie KEYNOTE 868 zeigt sich für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) in der SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (Abbildung 47) zwischen den Studienarmen ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel (HR [95 %-KI]: 2,54 [1,23; 5,25];  $p = 0,012$ ;  $p_{adj} = 0,064$ ). Innerhalb der SOC zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied in den darin eingeschlossenen PT (Tabelle 4-46).



Study: KEYNOTE 868 (Database Cutoff Date: 18AUG2023)  
 Serious Adverse Event - System Organ Class: Respiratory, thoracic and mediastinal disorders

Abbildung 47: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 868

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

In der Studie KEYNOTE 868 zeigt sich für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) in der SOC Gefäßerkrankungen (Abbildung 48) zwischen den Studienarmen ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel (HR [95 %-KI]: 2,60 [1,02; 6,66];  $p = 0,046$ ;  $p_{adj} = 0,084$ ). Innerhalb der SOC zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied in den darin eingeschlossenen PT (Tabelle 4-46).

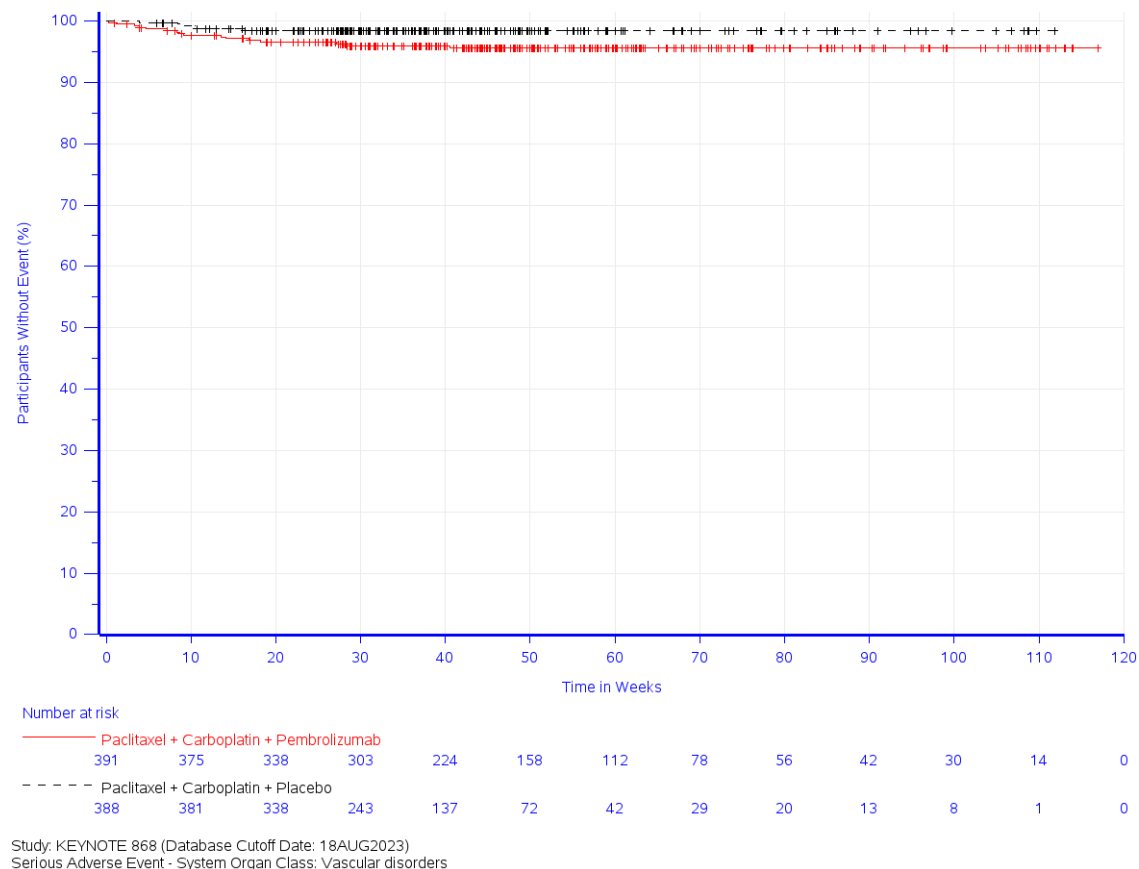


Abbildung 48: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Gefäßerkrankungen für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 868

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

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

Tabelle 4-47: Ergebnisse für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 868 <sup>a</sup>	Paclitaxel + Carboplatin + Pembrolizumab (N <sup>b</sup> =391)		Paclitaxel + Carboplatin + Placebo (N <sup>b</sup> =388)		Paclitaxel + Carboplatin + Pembrolizumab vs. Paclitaxel + Carboplatin + Placebo		
	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>d</sup> in Wochen [95 %-KI]	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>d</sup> in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio <sup>e</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>e,f</sup>	Adjustierter p-Wert <sup>g</sup>
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) <sup>c</sup>							
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	87 (22,3)	Nicht erreicht [-; -]	55 (14,2)	Nicht erreicht [-; -]	1,58 [1,13; 2,21]	0,008	0,084
Anämie	66 (16,9)	Nicht erreicht [-; -]	45 (11,6)	Nicht erreicht [-; -]	1,43 [0,98; 2,10]	0,063	n.s.
Febrile Neutropenie	13 (3,3)	Nicht erreicht [-; -]	5 (1,3)	Nicht erreicht [-; -]	2,61 [0,93; 7,33]	0,068	n.s.
Neutropenie	18 (4,6)	Nicht erreicht [-; -]	10 (2,6)	Nicht erreicht [-; -]	1,77 [0,82; 3,84]	0,148	n.s.
Herzerkrankungen	15 (3,8)	Nicht erreicht [-; -]	8 (2,1)	Nicht erreicht [-; -]	1,58 [0,66; 3,77]	0,305	0,445
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	37 (9,5)	Nicht erreicht [-; -]	25 (6,4)	Nicht erreicht [-; -]	1,23 [0,74; 2,06]	0,428	0,468
Diarrhoe	10 (2,6)	Nicht erreicht [-; -]	5 (1,3)	Nicht erreicht [-; -]	1,56 [0,52; 4,64]	0,427	n.s.
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	19 (4,9)	Nicht erreicht [-; -]	13 (3,4)	Nicht erreicht [-; -]	1,33 [0,65; 2,70]	0,434	0,468
Erschöpfung	6 (1,5)	Nicht erreicht [-; -]	10 (2,6)	Nicht erreicht [-; -]	0,57 [0,21; 1,57]	0,275	n.s.
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	52 (13,3)	Nicht erreicht [-; -]	23 (5,9)	Nicht erreicht [-; -]	1,89 [1,15; 3,10]	0,012	0,084
Harnwegsinfekt	15 (3,8)	Nicht erreicht [-; -]	9 (2,3)	Nicht erreicht [-; -]	1,51 [0,66; 3,46]	0,333	n.s.
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	12 (3,1)	Nicht erreicht [-; -]	7 (1,8)	Nicht erreicht [-; -]	1,56 [0,61; 4,00]	0,350	0,445
Untersuchungen	108	Nicht erreicht	82	Nicht erreicht	1,22	0,171	0,384

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

Studie: KEYNOTE 868 <sup>a</sup>	Paclitaxel + Carboplatin + Pembrolizumab (N <sup>b</sup> =391)		Paclitaxel + Carboplatin + Placebo (N <sup>b</sup> =388)		Paclitaxel + Carboplatin + Pembrolizumab vs. Paclitaxel + Carboplatin + Placebo		
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) <sup>c</sup>	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>d</sup> in Wochen [95 %-KI]	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>d</sup> in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio <sup>e</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>e,f</sup>	Adjustierter p-Wert <sup>g</sup>
	(27,6)	[-; -]	(21,1)	[-; -]	[0,92; 1,63]		
Lymphozytenzahl erniedrigt	27 (6,9)	Nicht erreicht [-; -]	19 (4,9)	Nicht erreicht [-; -]	1,37 [0,76; 2,46]	0,299	n.s.
Neutrophilenzahl erniedrigt	55 (14,1)	Nicht erreicht [-; -]	56 (14,4)	Nicht erreicht [-; -]	0,95 [0,65; 1,37]	0,770	n.s.
Thrombozytenzahl vermindert	19 (4,9)	Nicht erreicht [-; -]	9 (2,3)	Nicht erreicht [-; -]	1,96 [0,89; 4,35]	0,096	n.s.
Leukozytenzahl erniedrigt	36 (9,2)	Nicht erreicht [-; -]	30 (7,7)	Nicht erreicht [-; -]	1,18 [0,73; 1,91]	0,505	n.s.
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	45 (11,5)	Nicht erreicht [-; -]	28 (7,2)	Nicht erreicht [-; -]	1,35 [0,84; 2,17]	0,219	0,384
Hyperglykaemie	13 (3,3)	Nicht erreicht [-; -]	2 (0,5)	Nicht erreicht [-; -]	4,89 [1,09; 21,94]	0,038	n.s.
Hypokaliämie	14 (3,6)	Nicht erreicht [-; -]	14 (3,6)	Nicht erreicht [-; -]	0,89 [0,42; 1,87]	0,757	n.s.
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	19 (4,9)	Nicht erreicht [-; -]	17 (4,4)	Nicht erreicht [-; -]	0,94 [0,49; 1,82]	0,854	0,854
Erkrankungen des Nervensystems	41 (10,5)	Nicht erreicht [-; -]	27 (7,0)	Nicht erreicht [-; -]	1,38 [0,85; 2,25]	0,196	0,384
Synkope	16 (4,1)	Nicht erreicht [-; -]	16 (4,1)	Nicht erreicht [-; -]	0,94 [0,47; 1,89]	0,865	n.s.
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	21 (5,4)	Nicht erreicht [-; -]	8 (2,1)	Nicht erreicht [-; -]	2,10 [0,92; 4,77]	0,078	0,217
Akute Nierenverletzung	12 (3,1)	Nicht erreicht [-; -]	4 (1,0)	Nicht erreicht [-; -]	2,42 [0,77; 7,58]	0,130	n.s.
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	31 (7,9)	Nicht erreicht [-; -]	15 (3,9)	Nicht erreicht [-; -]	1,85 [0,99; 3,44]	0,052	0,183
Dyspnoe	11 (2,8)	Nicht erreicht [-; -]	1 (0,3)	Nicht erreicht [-; -]	10,20 [1,31; 79,25]	0,026	n.s.

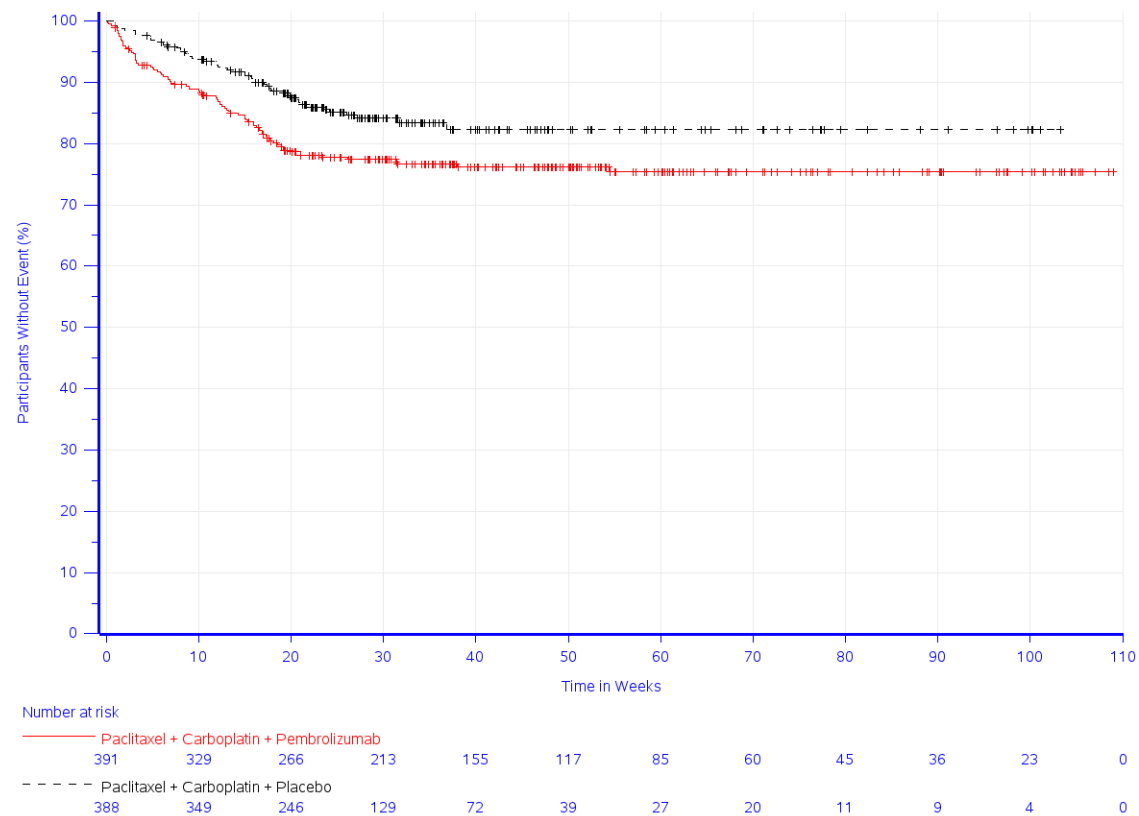
Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie: KEYNOTE 868 <sup>a</sup>	Paclitaxel + Carboplatin + Pembrolizumab (N <sup>b</sup> =391)		Paclitaxel + Carboplatin + Placebo (N <sup>b</sup> =388)		Paclitaxel + Carboplatin + Pembrolizumab vs. Paclitaxel + Carboplatin + Placebo		
	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>d</sup> in Wochen [95 %-KI]	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>d</sup> in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio <sup>e</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>e,f</sup>	Adjustierter p-Wert <sup>g</sup>
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) <sup>c</sup>							
Lungenembolie	12 (3,1)	Nicht erreicht [-; -]	10 (2,6)	Nicht erreicht [-; -]	1,09 [0,47; 2,55]	0,834	n.s.
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	16 (4,1)	Nicht erreicht [-; -]	5 (1,3)	Nicht erreicht [-; -]	2,90 [1,06; 7,96]	0,039	0,181
Gefäßerkrankungen	37 (9,5)	Nicht erreicht [-; -]	27 (7,0)	Nicht erreicht [-; -]	1,27 [0,77; 2,10]	0,341	0,445
Hypertonie	22 (5,6)	Nicht erreicht [-; -]	20 (5,2)	Nicht erreicht [-; -]	1,01 [0,55; 1,87]	0,964	n.s.

a: Datenschnitt: 18. August 2023  
 b: Anzahl der Patient:innen: All-Participants-as-Treated Population  
 c: Eine Systemorganklasse oder ein spezifisches unerwünschtes Ereignis werden dargestellt, wenn Ereignisse bei mindestens 5 % der Patient:innen in einem Studienarm ODER Ereignisse bei mindestens 10 Patient:innen und bei mindestens 1 % der Patient:innen in einem Studienarm auftreten  
 d: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten  
 e: Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Efron's Methode des tie handling mit Behandlung als Kovariate  
 f: Zweiseitiger p-Wert mittels Wald-Test  
 g: Adjustierter p-Wert für Unerwünschte Ereignisse auf SOC-Ebene anhand der FDR Methodik, bzw. auf Ebene der PT anhand der Double FDR (dFDR) Methodik. Nicht Signifikant (n.s.) wird für PT berichtet, wenn die übergeordnete SOC das Kriterium für den p-Wert im ersten Schritt der dFDR Methode nicht erfüllt. Der adjustierte p-Wert kann Hinweise auf falsch-positive (signifikante) Ergebnisse des nominalen p-Wertes geben und kann somit den Einfluss des multiplen Testens kontrollieren  
 CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; FDR: False Discovery Rate; KI: Konfidenzintervall; n.s.: nicht signifikant (adjustierter p-Wert ≥ 0,05); PT: Preferred Terms; SOC: Systemorganklasse

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

In der Studie KEYNOTE 868 zeigt sich für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) in der SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (Abbildung 49) zwischen den Studienarmen ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel (HR [95 %-KI]: 1,58 [1,13; 2,21];  $p = 0,008$ ;  $p_{adj} = 0,084$ ). Innerhalb der SOC zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied in den darin eingeschlossenen PT (Tabelle 4-47).

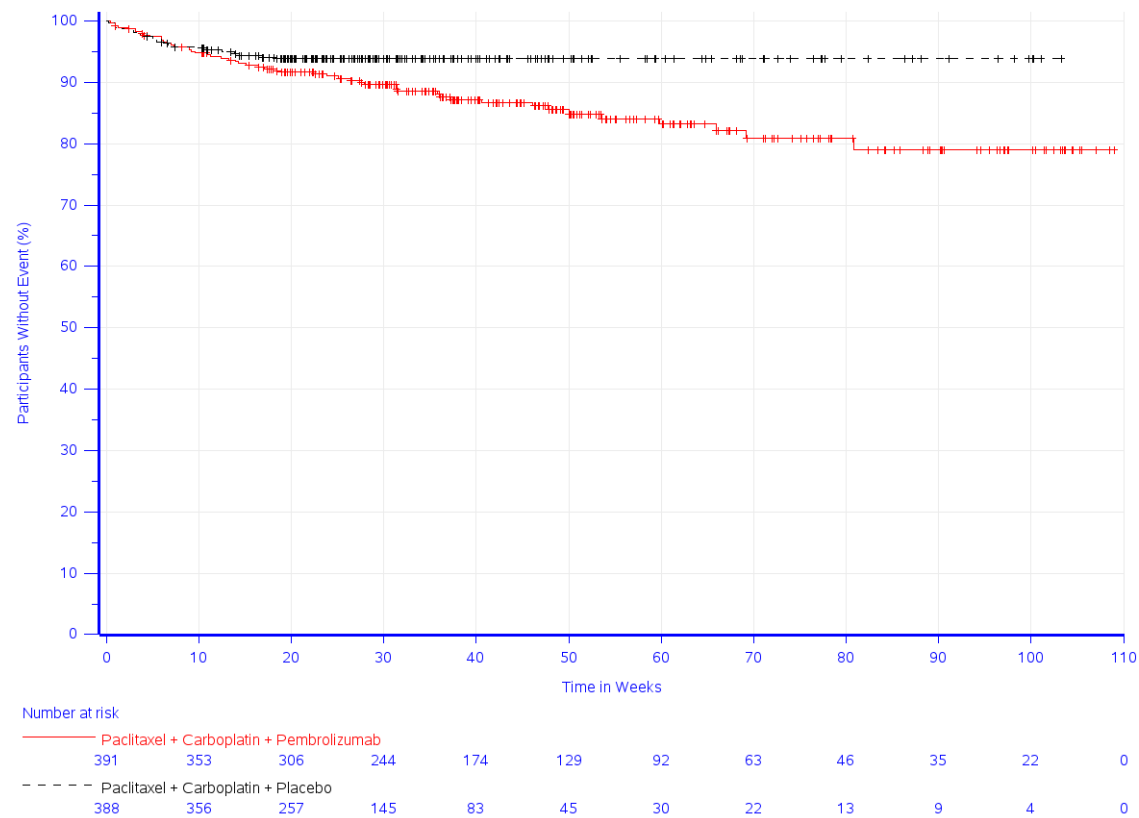


Study: KEYNOTE 868 (Database Cutoff Date: 18AUG2023)  
 Severe Adverse Event (CTCAE-Grade 3-5) - System Organ Class: Blood and lymphatic system disorders

Abbildung 49: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 868

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

In der Studie KEYNOTE 868 zeigt sich für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) in der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen (Abbildung 50) zwischen den Studienarmen ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel (HR [95 %-KI]: 1,89 [1,15; 3,10];  $p = 0,012$ ;  $p_{adj} = 0,084$ ). Innerhalb der SOC zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied in den darin eingeschlossenen PT (Tabelle 4-47).



Study: KEYNOTE 868 (Database Cutoff Date: 18AUG2023)  
 Severe Adverse Event (CTCAE-Grade 3-5) - System Organ Class: Infections and infestations

Abbildung 50: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 868

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

In der Studie KEYNOTE 868 zeigt sich für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) in der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen zwischen den Studienarmen kein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 1,35 [0,84; 2,17]; p = 0,219; p<sub>adj</sub> = 0,384). Innerhalb der SOC zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich folgender PT (Tabelle 4-47):

- **Hyperglykämie (HR [95 %-KI]: 4,89 [1,09; 21,94]; p = 0,038; p<sub>adj</sub> = n. s.) (Abbildung 51)**



Study: KEYNOTE 868 (Database Cutoff Date: 18AUG2023)  
 Severe Adverse Event (CTCAE-Grade 3-5) - Preferred Term: Hyperglycaemia

Abbildung 51: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Hyperglykämie für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 868



---

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

In der Studie KEYNOTE 868 zeigt sich für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) in der SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums zwischen den Studienarmen kein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 1,85 [0,99; 3,44];  $p = 0,052$ ;  $p_{\text{adj}} = 0,183$ ). Innerhalb der SOC zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich folgender PT (Tabelle 4-47):

- Dyspnoe (HR [95 %-KI]: 10,20 [1,31; 79,25];  $p = 0,026$ ;  $p_{\text{adj}} = \text{n. s.}$ ) (Abbildung 52)

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

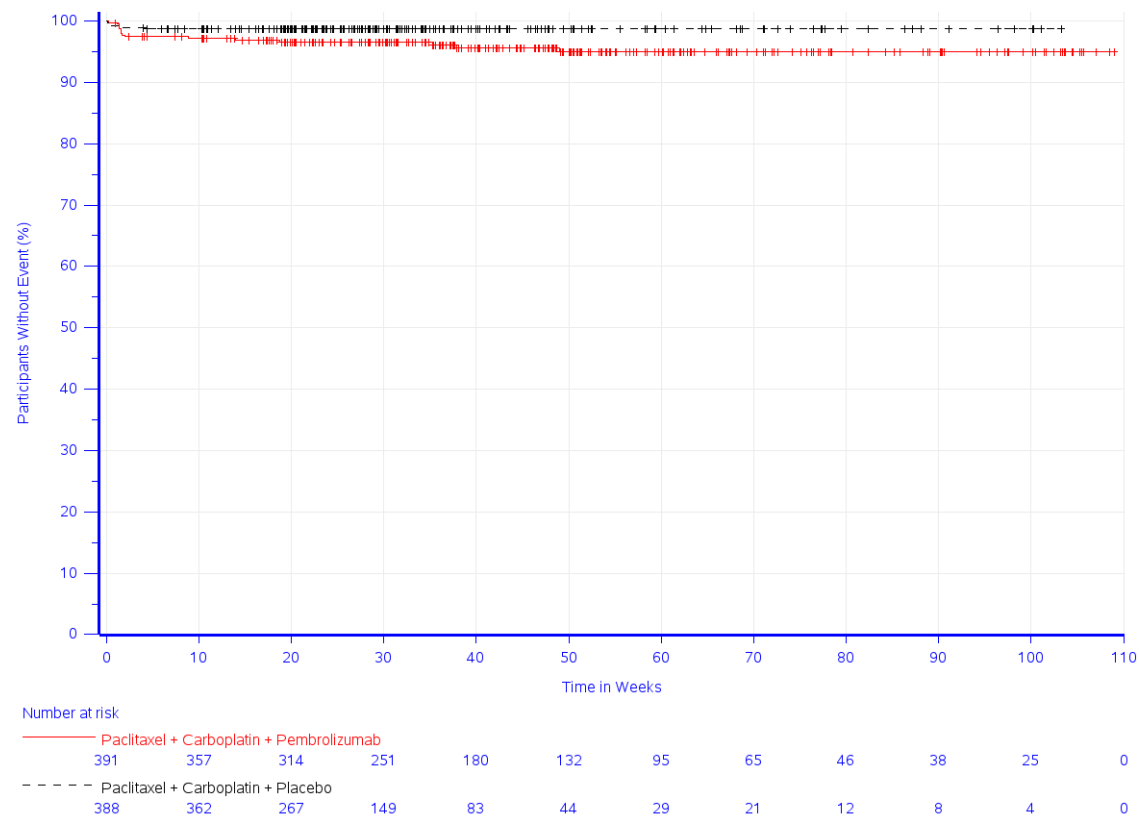


Study: KEYNOTE 868 (Database Cutoff Date: 18AUG2023)  
 Severe Adverse Event (CTCAE-Grade 3-5) - Preferred Term: Dyspnoea

Abbildung 52: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Dyspnoe für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 868

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

In der Studie KEYNOTE 868 zeigt sich für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) in der SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (Abbildung 53) zwischen den Studienarmen ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel (HR [95 %-KI]: 2,90 [1,06; 7,96];  $p = 0,039$ ;  $p_{adj} = 0,181$ ). Innerhalb der SOC zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied in den darin eingeschlossenen PT (Tabelle 4-47).



Study: KEYNOTE 868 (Database Cutoff Date: 18AUG2023)  
 Severe Adverse Event (CTCAE-Grade 3-5) - System Organ Class: Skin and subcutaneous tissue disorders

Abbildung 53: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 868

**Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse/ Nebenwirkungen/ Komplikationen (SOC und PT)**

Tabelle 4-48: Ergebnisse für den Endpunkt Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse/ Nebenwirkungen/ Komplikationen (SOC und PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 868 <sup>a</sup>	Patient:innen mit Ereignis n (%)	
	Paclitaxel + Carboplatin + Pembrolizumab (N <sup>d</sup> = 391)	Paclitaxel + Carboplatin + Placebo (N <sup>d</sup> = 388)
<b>Therapieabbruch aufgrund von Unerwünschten Ereignissen/ Nebenwirkungen/ Komplikationen<sup>b,c</sup></b>		
Patient:innen mit mindestens einem unerwünschten Ereignis	64 (16,4)	26 (6,7)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	26 (6,6)	10 (2,6)
Anämie	21 (5,4)	10 (2,6)
Neutropenie	4 (1,0)	0 (0,0)
Thrombozytopenie	2 (0,5)	1 (0,3)
Febrile Neutropenie	2 (0,5)	0 (0,0)
Haemolyse	1 (0,3)	0 (0,0)
Herzerkrankungen	6 (1,5)	3 (0,8)
Bradykardie	1 (0,3)	2 (0,5)
Vorhofflimmern	1 (0,3)	1 (0,3)
Sinustachykardie	2 (0,5)	0 (0,0)
Myokardinfarkt	1 (0,3)	0 (0,0)
Palpitationen	1 (0,3)	0 (0,0)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	0 (0,0)	1 (0,3)
Vertigo	0 (0,0)	1 (0,3)
Endokrine Erkrankungen	5 (1,3)	0 (0,0)
Nebenniereninsuffizienz	2 (0,5)	0 (0,0)
Hypothyreose	2 (0,5)	0 (0,0)
Hypophysitis	1 (0,3)	0 (0,0)
Raumforderung der Schilddrüse	1 (0,3)	0 (0,0)
Augenerkrankungen	2 (0,5)	1 (0,3)
Augenerkrankung	0 (0,0)	1 (0,3)
Traenensekretion verstaerkt	1 (0,3)	0 (0,0)
Mouches volantes	1 (0,3)	0 (0,0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	31 (7,9)	10 (2,6)
Diarrhoe	13 (3,3)	8 (2,1)
Abdominalschmerz	6 (1,5)	3 (0,8)
Verstopfung	8 (2,0)	1 (0,3)
Übelkeit	6 (1,5)	3 (0,8)
Erbrechen	4 (1,0)	3 (0,8)
Stomatitis	4 (1,0)	0 (0,0)
Analinkontinenz	1 (0,3)	2 (0,5)
Mundschmerzen	2 (0,5)	1 (0,3)
Bauch aufgetrieben	2 (0,5)	0 (0,0)
Kolitis	2 (0,5)	0 (0,0)
Dyspepsie	2 (0,5)	0 (0,0)
Abdominale Beschwerden	0 (0,0)	1 (0,3)
Schmerzen Oberbauch	1 (0,3)	0 (0,0)
Analentzündung	1 (0,3)	0 (0,0)
Aszites	1 (0,3)	0 (0,0)
Mundtrockenheit	1 (0,3)	0 (0,0)
Duodenalperforation	1 (0,3)	0 (0,0)
Ulkus duodeni	1 (0,3)	0 (0,0)
Flatulenz	1 (0,3)	0 (0,0)
Gastritis	1 (0,3)	0 (0,0)
Zahnfleischbluten	0 (0,0)	1 (0,3)
Glossodynie	1 (0,3)	0 (0,0)
Haematochezie	1 (0,3)	0 (0,0)
Hiatushernie	1 (0,3)	0 (0,0)

Studie: KEYNOTE 868 <sup>a</sup>	Patient:innen mit Ereignis n (%)	
	Paclitaxel + Carboplatin + Pembrolizumab (N <sup>d</sup> = 391)	Paclitaxel + Carboplatin + Placebo (N <sup>d</sup> = 388)
<b>Therapieabbruch aufgrund von Unerwünschten Ereignissen/ Nebenwirkungen/ Komplikationen<sup>b,c</sup></b>		
Ileus	1 (0,3)	0 (0,0)
Immunvermittelte Enterokolitis	1 (0,3)	0 (0,0)
Pankreatitis	1 (0,3)	0 (0,0)
Rektalblutung	1 (0,3)	0 (0,0)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	21 (5,4)	8 (2,1)
Erschöpfung	12 (3,1)	6 (1,5)
Peripheres Ödem	4 (1,0)	1 (0,3)
Asthenie	3 (0,8)	0 (0,0)
Fieber	3 (0,8)	0 (0,0)
Schüttelfrost	2 (0,5)	0 (0,0)
Lokalisiertes Oedem	1 (0,3)	0 (0,0)
Thoraxschmerz nicht kardialen Ursprungs	1 (0,3)	0 (0,0)
Schmerzen	1 (0,3)	0 (0,0)
Physische Dekonditionierung	0 (0,0)	1 (0,3)
Ulkus	1 (0,3)	0 (0,0)
Leber- und Gallenerkrankungen	1 (0,3)	0 (0,0)
Cholezystitis	1 (0,3)	0 (0,0)
Erkrankungen des Immunsystems	0 (0,0)	1 (0,3)
Ueberempfindlichkeit	0 (0,0)	1 (0,3)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	23 (5,9)	6 (1,5)
Harnwegsinfekt	7 (1,8)	1 (0,3)
Pneumonie	5 (1,3)	0 (0,0)
COVID-19	3 (0,8)	1 (0,3)
Candida-Infektion	1 (0,3)	1 (0,3)
Nasopharyngitis	1 (0,3)	1 (0,3)
Abdominelle Infektion	0 (0,0)	1 (0,3)
Oralabszess	0 (0,0)	1 (0,3)
Bakteriaemie	1 (0,3)	0 (0,0)
Zellulitis	0 (0,0)	1 (0,3)
Clostridium difficile-Infektion	1 (0,3)	0 (0,0)
Enzephalitis	1 (0,3)	0 (0,0)
Enzephalomyelitis	1 (0,3)	0 (0,0)
Augeninfektion	1 (0,3)	0 (0,0)
Meningitis	1 (0,3)	0 (0,0)
Sepsis	1 (0,3)	0 (0,0)
Sinusitis	1 (0,3)	0 (0,0)
Infektion der oberen Atemwege	1 (0,3)	0 (0,0)
Urosepsis	1 (0,3)	0 (0,0)
Vaginalinfektion	1 (0,3)	0 (0,0)
Neuritis vestibularis	1 (0,3)	0 (0,0)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	7 (1,8)	2 (0,5)
Sturz	2 (0,5)	2 (0,5)
Infusionsbedingte Reaktion	4 (1,0)	0 (0,0)
Fraktur der Hüfte	1 (0,3)	0 (0,0)
Strahlenbedingte Proktitis	1 (0,3)	0 (0,0)
Hautabschuerfung	1 (0,3)	0 (0,0)
Untersuchungen	38 (9,7)	10 (2,6)
Leukozytenzahl erniedrigt	11 (2,8)	6 (1,5)
Lymphozytenzahl erniedrigt	10 (2,6)	4 (1,0)
Thrombozytenzahl vermindert	8 (2,0)	6 (1,5)
Neutrophilenzahl erniedrigt	10 (2,6)	3 (0,8)
Kreatinin im Blut erhöht	11 (2,8)	2 (0,5)
Aspartataminotransferase erhöht	10 (2,6)	1 (0,3)
Alaninaminotransferase erhöht	9 (2,3)	1 (0,3)
Alkalische Phosphatase im Blut erhöht	5 (1,3)	1 (0,3)
Gewicht erniedrigt	5 (1,3)	1 (0,3)
Bilirubin im Blut erhöht	3 (0,8)	1 (0,3)

Studie: KEYNOTE 868 <sup>a</sup>	Patient:innen mit Ereignis n (%)	
	Paclitaxel + Carboplatin + Pembrolizumab (N <sup>d</sup> = 391)	Paclitaxel + Carboplatin + Placebo (N <sup>d</sup> = 388)
<b>Therapieabbruch aufgrund von Unerwünschten Ereignissen/ Nebenwirkungen/ Komplikationen<sup>b,c</sup></b>		
Bikarbonat im Blut erniedrigt	3 (0,8)	0 (0,0)
Magnesium im Blut erniedrigt	2 (0,5)	1 (0,3)
Troponin T erhöht	3 (0,8)	0 (0,0)
Phosphor im Blut erniedrigt	1 (0,3)	1 (0,3)
Kalium im Blut erniedrigt	2 (0,5)	0 (0,0)
Gewicht erhöht	2 (0,5)	0 (0,0)
Aktivierte partielle Thromboplastinzeit verlängert	1 (0,3)	0 (0,0)
Amylase erhöht	1 (0,3)	0 (0,0)
Aspartataminotransferase	1 (0,3)	0 (0,0)
Chlorid im Blut erniedrigt	1 (0,3)	0 (0,0)
Milchsäure im Blut erhöht	1 (0,3)	0 (0,0)
Natrium im Blut erniedrigt	1 (0,3)	0 (0,0)
Blutharnstoff erhöht	1 (0,3)	0 (0,0)
Natriuretisches Peptid Typ B erhöht	1 (0,3)	0 (0,0)
Haemoglobin erniedrigt	1 (0,3)	0 (0,0)
Herzfrequenz unregelmässig	1 (0,3)	0 (0,0)
International normalised ratio erhöht	1 (0,3)	0 (0,0)
Sauerstoffsättigung erniedrigt	1 (0,3)	0 (0,0)
Troponin I erhöht	1 (0,3)	0 (0,0)
Troponin erhöht	1 (0,3)	0 (0,0)
Weisses Blutbild	0 (0,0)	1 (0,3)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	24 (6,1)	7 (1,8)
Hypokaliämie	9 (2,3)	2 (0,5)
Hypomagnesiämie	9 (2,3)	0 (0,0)
Hyponatriämie	7 (1,8)	2 (0,5)
Appetit vermindert	5 (1,3)	3 (0,8)
Hypalbuminämie	6 (1,5)	2 (0,5)
Hyperglykämie	4 (1,0)	2 (0,5)
Dehydratation	3 (0,8)	2 (0,5)
Hypokalzämie	2 (0,5)	2 (0,5)
Hyperkalzämie	1 (0,3)	1 (0,3)
Hypophosphatämie	1 (0,3)	1 (0,3)
Hyperphosphatämie	2 (0,5)	0 (0,0)
Azidose	1 (0,3)	0 (0,0)
Diabetische Ketoazidose	1 (0,3)	0 (0,0)
Schlechtes Gedeihen	0 (0,0)	1 (0,3)
Hyperkalzämie	1 (0,3)	0 (0,0)
Hypoglykämie	1 (0,3)	0 (0,0)
Hypophagie	0 (0,0)	1 (0,3)
Metabolische Azidose	1 (0,3)	0 (0,0)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	15 (3,8)	7 (1,8)
Arthralgie	7 (1,8)	2 (0,5)
Muskelschwäche	4 (1,0)	2 (0,5)
Rueckenschmerzen	2 (0,5)	3 (0,8)
Schmerz in einer Extremität	4 (1,0)	1 (0,3)
Myalgie	1 (0,3)	2 (0,5)
Arthritis	1 (0,3)	1 (0,3)
Muskelrigidität	1 (0,3)	0 (0,0)
Erkrankungen des Nervensystems	24 (6,1)	13 (3,4)
Periphere Neuropathie	4 (1,0)	7 (1,8)
Periphere sensorische Neuropathie	7 (1,8)	2 (0,5)
Schwindel	3 (0,8)	3 (0,8)
Kopfschmerzen	4 (1,0)	0 (0,0)
Gleichgewichtsstörung	3 (0,8)	0 (0,0)
Paraesthesie	1 (0,3)	1 (0,3)
Periphere motorische Neuropathie	2 (0,5)	0 (0,0)
Krampfanfall	2 (0,5)	0 (0,0)

Studie: KEYNOTE 868 <sup>a</sup>	Patient:innen mit Ereignis n (%)	
	Paclitaxel + Carboplatin + Pembrolizumab (N <sup>d</sup> = 391)	Paclitaxel + Carboplatin + Placebo (N <sup>d</sup> = 388)
<b>Therapieabbruch aufgrund von Unerwünschten Ereignissen/ Nebenwirkungen/ Komplikationen<sup>b,c</sup></b>		
Synkope	2 (0,5)	0 (0,0)
Geschmacksstoerung	2 (0,5)	0 (0,0)
Schaedigung des Plexus brachialis	1 (0,3)	0 (0,0)
Brennen	0 (0,0)	1 (0,3)
Kognitive Stoerung	1 (0,3)	0 (0,0)
Dysarthrie	1 (0,3)	0 (0,0)
Dyskinesie	1 (0,3)	0 (0,0)
Enzephalopathie	1 (0,3)	0 (0,0)
Guillain-Barré-Syndrom	1 (0,3)	0 (0,0)
Hemiparese	1 (0,3)	0 (0,0)
Hypoaesthesie	1 (0,3)	0 (0,0)
Erinnerungsvermoegen eingeschraenkt	1 (0,3)	0 (0,0)
Periphere sensomotorische Neuropathie	1 (0,3)	0 (0,0)
Polyneuropathie	1 (0,3)	0 (0,0)
Tremor	1 (0,3)	0 (0,0)
Psychiatrische Erkrankungen	6 (1,5)	3 (0,8)
Schlaflosigkeit	3 (0,8)	1 (0,3)
Verwirrheitszustand	1 (0,3)	1 (0,3)
Agitiertheit	1 (0,3)	0 (0,0)
Angst	0 (0,0)	1 (0,3)
Depression	1 (0,3)	0 (0,0)
Desorientiertheit	1 (0,3)	0 (0,0)
Halluzination	0 (0,0)	1 (0,3)
Gemuetszustand veraendert	1 (0,3)	0 (0,0)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	13 (3,3)	3 (0,8)
Akute Nierenverletzung	5 (1,3)	0 (0,0)
Dysurie	2 (0,5)	1 (0,3)
Harninkontinenz	1 (0,3)	1 (0,3)
Harnretention	1 (0,3)	1 (0,3)
Chronische Nierenerkrankung	1 (0,3)	0 (0,0)
Haematurie	1 (0,3)	0 (0,0)
Hydronephrose	1 (0,3)	0 (0,0)
Harndrang	1 (0,3)	0 (0,0)
Proteinurie	1 (0,3)	0 (0,0)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	4 (1,0)	1 (0,3)
Perinealer Ausschlag	1 (0,3)	0 (0,0)
Vaginale Blutung	0 (0,0)	1 (0,3)
Vaginapolyp	1 (0,3)	0 (0,0)
Vulvovaginale Entzuendung	1 (0,3)	0 (0,0)
Vulvovaginaler Pruritus	1 (0,3)	0 (0,0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	13 (3,3)	3 (0,8)
Dyspnoe	6 (1,5)	1 (0,3)
Husten	3 (0,8)	0 (0,0)
Pneumonitis	2 (0,5)	1 (0,3)
Lungenembolie	1 (0,3)	1 (0,3)
Belastungsdyspnoe	2 (0,5)	0 (0,0)
Hypoxie	2 (0,5)	0 (0,0)
Pleuraerguss	1 (0,3)	0 (0,0)
Hustensyndrom der oberen Atemwege	1 (0,3)	0 (0,0)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	19 (4,9)	6 (1,5)
Alopezie	5 (1,3)	2 (0,5)
Ausschlag	4 (1,0)	2 (0,5)
Juckreiz	3 (0,8)	1 (0,3)
Ausschlag makulo-papuloes	4 (1,0)	0 (0,0)
Dekubitalgeschwuer	1 (0,3)	1 (0,3)
Dermatitis akneiform	1 (0,3)	0 (0,0)
Trockene Haut	1 (0,3)	0 (0,0)

Studie: KEYNOTE 868 <sup>a</sup>	Patient:innen mit Ereignis n (%)	
	Paclitaxel + Carboplatin + Pembrolizumab (N <sup>d</sup> = 391)	Paclitaxel + Carboplatin + Placebo (N <sup>d</sup> = 388)
<b>Therapieabbruch aufgrund von Unerwünschten Ereignissen/ Nebenwirkungen/ Komplikationen<sup>b,c</sup></b>		
Palmar-plantares Erythrodyssaesthesiesyndrom	1 (0,3)	0 (0,0)
Makuloeser Ausschlag	1 (0,3)	0 (0,0)
Ausschlag mit Juckreiz	0 (0,0)	1 (0,3)
Hauterkrankung	1 (0,3)	0 (0,0)
Hautreizung	0 (0,0)	1 (0,3)
Hautulkus	1 (0,3)	0 (0,0)
Stauungsdermatitis	1 (0,3)	0 (0,0)
Gefäßerkrankungen	9 (2,3)	2 (0,5)
Hypertonie	4 (1,0)	1 (0,3)
Hypotonie	2 (0,5)	1 (0,3)
Tiefe Venenthrombose	1 (0,3)	0 (0,0)
Embolie	1 (0,3)	0 (0,0)
Hypovolaemischer Schock	1 (0,3)	0 (0,0)
Vaskulitis	1 (0,3)	0 (0,0)
<p>a: Datenschnitt: 18. August 2023</p> <p>b: Eine SOC oder ein spezifisches unerwünschtes Ereignis erscheint nur, wenn die Inzidenz in einem Studienarm &gt; 0 % ist</p> <p>c: Der Endpunkt Therapieabbruch aufgrund Unerwünschter Ereignisse/ Nebenwirkungen/ Komplikationen umfasst Unerwünschte Ereignisse, die innerhalb von +/- 30 Tagen um das Datum des Therapieabbruchs beobachtet wurden, für die Patient:innen, die einen Therapieabbruch aufgrund Unerwünschter Ereignisse/ Nebenwirkungen/ Komplikationen aufweisen (erfasst in der Case Report Form zur Patient:innendisposition)</p> <p>d: Anzahl der Patient:innen: All-Participants-as-Treated Population</p> <p>COVID-19: Coronavirus Disease 2019; PT: Preferred Terms; SOC: Systemorganklasse</p>		

In der Studie KEYNOTE 868 brachen im Pembrolizumab-Arm 16,4 % und im Kontrollarm 6,7 % der Patient:innen die Therapie wegen unerwünschter Ereignisse/ Nebenwirkungen/ Komplikationen (SOC und PT) ab. Die häufigsten SOC, auf deren Basis die Unterschiede zwischen den Studienarmen beruhen, waren Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (7,9 % vs. 2,6 %), Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (6,6 % vs. 2,6 %) und Untersuchungen (9,7 % vs. 2,6 %). In beiden Behandlungsarmen waren die PT Anämie sowie Durchfall die am häufigsten vorkommenden unerwünschter Ereignisse/ Nebenwirkungen/ Komplikationen, die zum Therapieabbruch führten (Tabelle 4-48).

### Fazit zu den Nebenwirkungen

Das bei Patient:innen in der Studie KEYNOTE 868 beobachtete Sicherheitsprofil von Pembrolizumab stimmt in der Gesamtschau mit dem (bereits in der Fachinformation ausgewiesenen) bekannten Sicherheitsprofil von Pembrolizumab überein. Es wurden keine neuen Sicherheitssignale beobachtet, die Nebenwirkungen sind in der Ärzteschaft bekannt und gut behandelbar. Diese abschließende Bewertung umfasst auch die Subgruppenanalysen der Endpunktkategorie Nebenwirkungen. Eine Auswertung der Schweren Unerwünschten Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) getrennt nach CTCAE-Graden zeigt, dass der Großteil der aufgetretenen schweren unerwünschten Ereignisse (226 im Pembrolizumab-Arm bzw. 169 im Kontrollarm) dem CTCAE-Grad 3 zuzuordnen ist. 26 bzw. 21 der aufgetretenen schweren unerwünschten Ereignisse waren unerwünschte Ereignisse des CTCAE-Grads 4. Im Pembrolizumab-Arm traten 6 und im Kontrollarm ein schweres unerwünschtes Ereignis des CTCAE-Grads 5 auf. Somit ist der Großteil der schweren unerwünschten Ereignisse, die in die Ereigniszeitanalyse zu den Schweren Unerwünschten Ereignissen eingeflossen sind, dem



CTCAE-Grad 3 zuzuordnen. Damit zeigt sich, dass die zusätzliche Auswertung der einzelnen CTCAE-Grade bei der Betrachtung der Effekte der schweren unerwünschten Ereignisse berücksichtigt werden sollte.

#### 4.3.1.3.1.3.3 Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI) - RCT

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

Tabelle 4-49: Operationalisierung des Endpunkts Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI)

Studie	Operationalisierung
KEYNOTE 868	<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></p> <p>Die Zeit bis zum Auftreten eines schwerwiegenden AEOSI ist definiert als die Zeit von der ersten Dosis der Studienmedikation bis zum Auftreten des ersten schwerwiegenden AEOSI.</p> <p><u>Schwere AEOSI (CTCAE-Grad 3-5)</u></p> <p>Die Zeit bis zum Auftreten eines schweren AEOSI (CTCAE-Grad 3-5) ist definiert als die Zeit von der ersten Dosis der Studienmedikation bis zum Auftreten des ersten schweren AEOSI nach CTCAE-Grad 3-5 (Version 5.0).</p> <p>Patient:innen ohne unerwünschte Ereignisse werden 30 Tage bzw. ohne schwerwiegende unerwünschte Ereignisse 90 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation, oder dem Zeitpunkt des letzten Studienkontakts oder dem Zeitpunkt des Datenschnitts oder dem Todeszeitpunkt zensiert, je nachdem, was zuerst eintritt.</p> <p>Die AEOSI wurden anhand einer prädefinierten Liste von PT ermittelt. Diese Liste wird kontinuierlich anhand wachsender Sicherheitsdaten zu Pembrolizumab aktualisiert. Eine Auflistung dieser PT liegt dem Anhang 4-G bei. In der Studie wurde für die Auswertung der AEOSI die Version 25.1 der Liste verwendet.</p> <p>Für die Auswertungen wird der Datenschnitt des Regulatory Update Reports (18. August 2023) verwendet.</p> <p>Alle Auswertungen erfolgen auf Grundlage der APaT-Population und werden gemäß Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA, Version 26.1) kodiert. Die MedDRA-Begriffe ‚Progression einer Neubildung‘, ‚Progression einer bösartigen Neubildung‘ und ‚Progression einer Erkrankung‘ werden ausgeschlossen.</p>
<p>AEOSI: Adverse Events of Special Interest; APaT: All-Participants-as-Treated; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT: Preferred Term; SOC: Systemorganklasse</p>	

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

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

Tabelle 4-50: 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
KEYNOTE 868						
Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI)						
Schwerwiegende AEOSI	hoch	ja	ja	ja	nein	hoch
Schwere AEOSI (CTCAE-Grad 3-5)	hoch	ja	ja	ja	nein	hoch
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.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für die Studie KEYNOTE 868 als hoch eingestuft.

Da es sich bei der Studie KEYNOTE 868 um eine doppelblinde Studie handelt, erfolgte die Erhebung der Endpunkte 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. Von einer adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips ist auszugehen. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung wurden nicht identifiziert. Bei den sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Faktoren ist zu bemerken, dass eine Entblindung der Prüfärzt:innen und Patient:innen zum 03. Februar 2023 stattgefunden hat. Weitere Gründe für eine Entblindung waren eine Infektion mit COVID-19 oder ein Progress. Nach der Entblindung erfolgte bei einigen Patient:innen, auch ohne Progress, ein Wechsel auf eine andere systemische onkologische Therapie. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und auch bei einem Therapiewechsel weiterhin eingehalten. Die Patient:innen wurden somit in dem Arm ausgewertet, in den sie randomisiert wurden.

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

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

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

Tabelle 4-51: Ergebnisse für den Endpunkt Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 868 <sup>a</sup>	Paclitaxel + Carboplatin + Pembrolizumab			Paclitaxel + Carboplatin + Placebo			Paclitaxel + Carboplatin + Pembrolizumab vs. Paclitaxel + Carboplatin + Placebo	
	Patient:innen mit Ereignis N <sup>b</sup>	Mediane Ereigniszeit <sup>c</sup> in Wochen [95 %-KI]	Mediane Ereigniszeit <sup>c</sup> in Wochen [95 %-KI]	Patient:innen mit Ereignis N <sup>b</sup>	Mediane Ereigniszeit <sup>c</sup> in Wochen [95 %-KI]	Mediane Ereigniszeit <sup>c</sup> in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] <sup>d</sup>	p-Wert <sup>d,e</sup>
Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse	391 18 (4,6)	Nicht erreicht [-; -]	Nicht erreicht [-; -]	388 9 (2,3)	Nicht erreicht [-; -]	Nicht erreicht [-; -]	1,85 [0,83; 4,13]	0,134
Schwere AEOSI (CTCAE-Grad 3-5)	391 38 (9,7)	Nicht erreicht [-; -]	Nicht erreicht [-; -]	388 16 (4,1)	Nicht erreicht [-; -]	Nicht erreicht [-; -]	2,13 [1,19; 3,84]	0,012

a: Datenschnitt: 18. August 2023  
b: Anzahl der Patient:innen: All-Participants-as-Treated Population  
c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten  
d: Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Efron's Methode des tie handling mit Behandlung als Kovariate  
e: Zweiseitiger p-Wert mittels Wald-Test  
AEOSI: Adverse Events of Special Interest; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; KI: Konfidenzintervall

**Schwerwiegende AEOSI**

In der Studie KEYNOTE 868 zeigt sich hinsichtlich der Zeit bis zum ersten Auftreten eines schwerwiegenden AEOSI kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Behandlungsarmen (HR [95 %-KI]: 1,85 [0,83; 4,13]; p = 0,134). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wurde jeweils nicht erreicht (Tabelle 4-51; Abbildung 54).

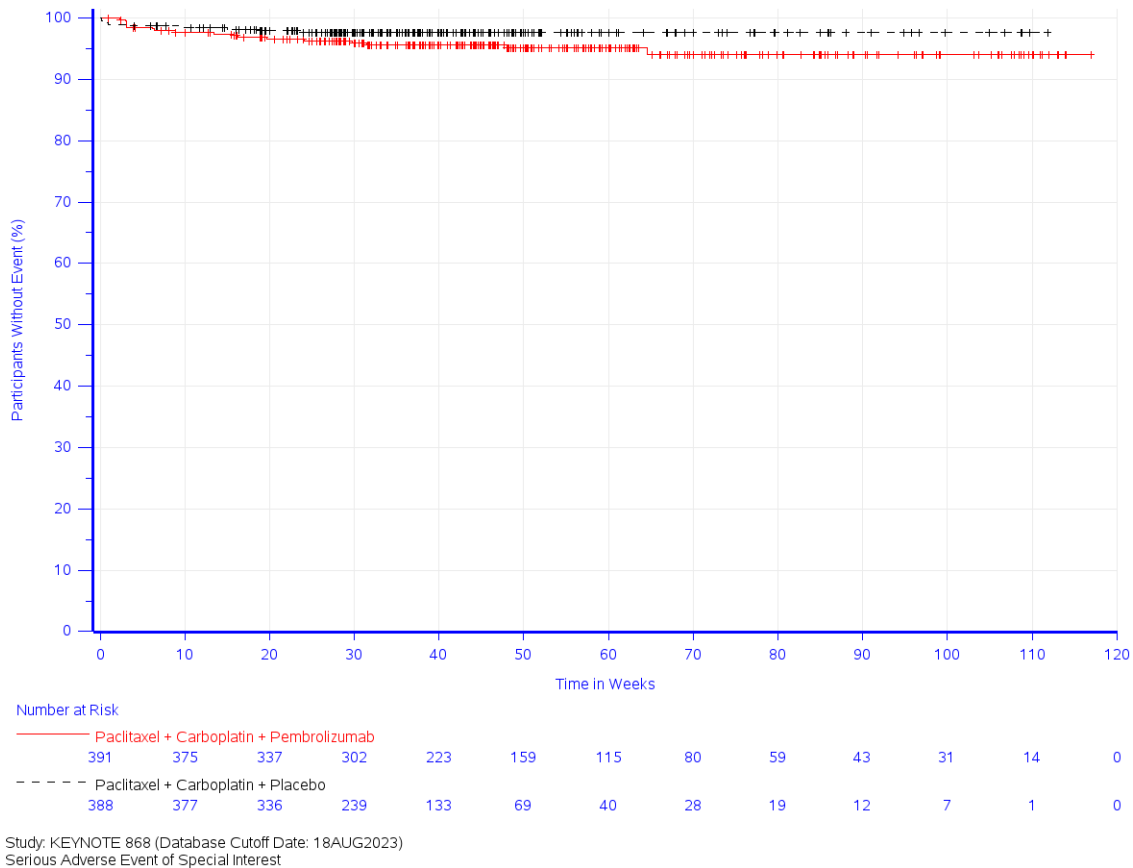


Abbildung 54: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schwerwiegende AEOSI der Studie KEYNOTE 868

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

In der Studie KEYNOTE 868 zeigt sich hinsichtlich der Zeit bis zum ersten Auftreten eines schweren AEOSI (CTCAE-Grad 3-5) ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel (HR [95 %-KI]: 2,13 [1,19; 3,84];  $p = 0,012$ ). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wurde jeweils nicht erreicht (Tabelle 4-51; Abbildung 55).

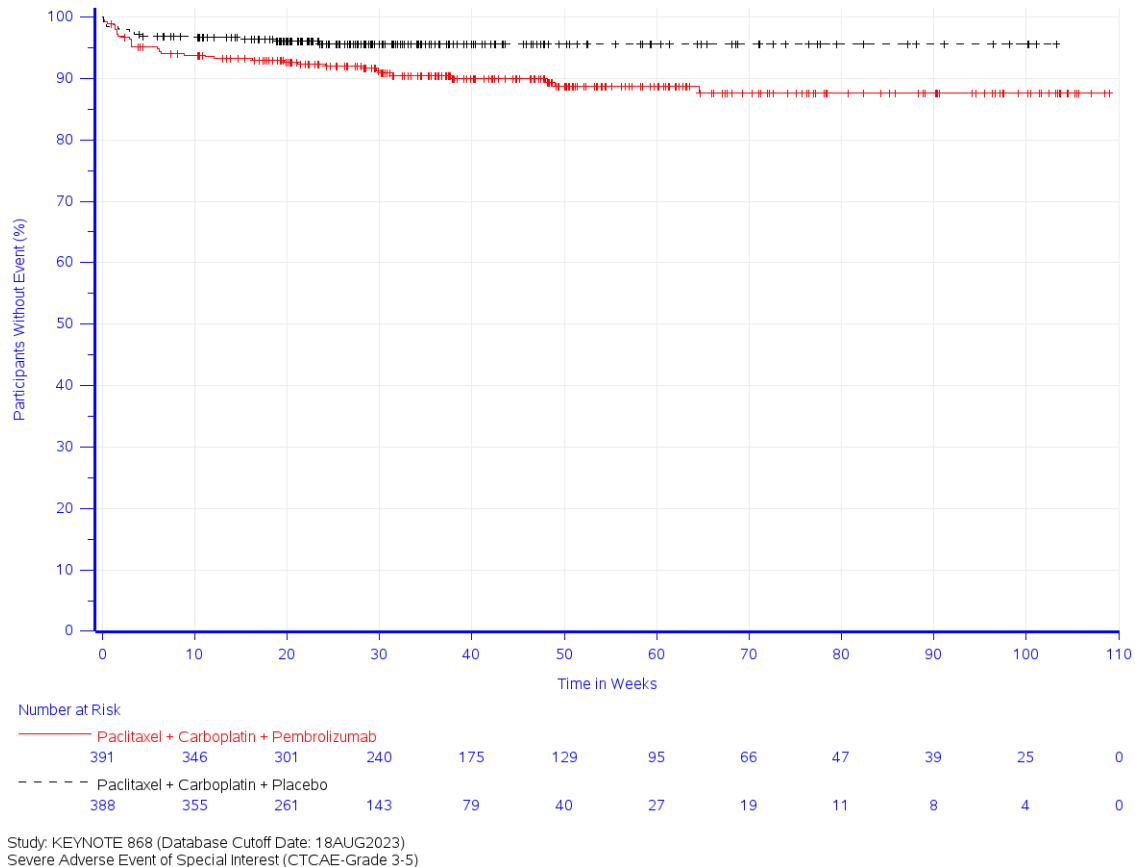


Abbildung 55: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schwere AEOSI (CTCAE-Grad 3-5) der Studie KEYNOTE 868

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

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

#### 4.3.1.3.2 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.

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.

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

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

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

Tabelle 4-52 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

Endpunktkategorie Endpunkt	Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	Krankheitsschwere <sup>f</sup> (ECOG-Leistungsstatus 0 vs. 1 oder 2)	Region <sup>g</sup> (WHO Stratum A vs. Rest der Welt)	MMR-Status (dMMR) (Ja vs. Nein)	Vorherige Chemotherapie (Ja vs. Nein)	Alter 2 (< 65 vs. ≥ 65 bis < 75 vs. ≥ 75)	Abstammung (Weiß vs. Alle anderen)	Histologie (Endometrioid vs. Nicht-Endometrioid)	Vorherige Radiotherapie (Ja vs. Nein)	Messbare Erkrankung zu Baseline (Ja vs. Nein)	Krankheitsstadium (Primär fortgeschritten vs. Rezidivierend/ Persistierend)
<b>KEYNOTE 868</b>											
<b>Mortalität</b>											
Gesamtüberleben	○	●	n.c.	●	●	○	○	○	○	○	○
<b>Morbidität</b>											
Progressionsfreies Überleben	○	●	n.c.	●	●	○	○	○	○	○	○
Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod	○	●	n.c.	●	●	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.
Krankheitssymptomatik	○	●	n.c.	●	●	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.
Ergänzende Morbiditätsendpunkte <sup>a</sup>	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.
<b>Nebenwirkungen</b>											
Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten <sup>b</sup>	○	●	n.c.	●	●	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.
Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT) <sup>c</sup>	○ <sup>d</sup>	● <sup>d</sup>	n.c.	● <sup>d</sup>	● <sup>d</sup>	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.



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

Endpunktkategorie Endpunkt	Alter ( $< 65$ Jahre vs. $\geq 65$ Jahre)	Krankheitsschwere <sup>f</sup> (ECOG-Leistungsstatus 0 vs. 1 oder 2)	Region <sup>g</sup> (WHO Stratum A vs. Rest der Welt)	MMR-Status (dMMR) (Ja vs. Nein)	Vorherige Chemotherapie (Ja vs. Nein)	Alter 2 ( $< 65$ vs. $\geq 65$ bis $< 75$ vs. $\geq 75$ )	Abstammung (Weiß vs. Alle anderen)	Histologie (Endometrioid vs. Nicht-Endometrioid)	Vorherige Radiotherapie (Ja vs. Nein)	Messbare Erkrankung zu Baseline (Ja vs. Nein)	Krankheitsstadium (Primär fortgeschritten vs. Rezidivierend/Persistierend)
<b>KEYNOTE 868</b>											
Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI) <sup>e</sup>	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.
<p>●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse. n.c.: not calculated (nicht berechnet)</p> <p>a: Ergänzende Morbiditätsendpunkte: Objektive Ansprechrate, Auswertung des Ansprechens, Zeit bis zum Ansprechen und Dauer des Ansprechens</p> <p>b: Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten: Unerwünschte Ereignisse gesamt, Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) und Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse/ Nebenwirkungen/ Komplikationen. Der Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt wird ergänzend dargestellt</p> <p>c: Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT): Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT), Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) und Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT). Auf eine Darstellung von Subgruppen für den Endpunkt Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse/ Nebenwirkungen/ Komplikationen (SOC und PT) wird verzichtet</p> <p>d: Für SOC/PT werden Subgruppen dargestellt, falls folgende Kriterien erfüllt sind (Subgruppen für a priori definierte Ereignisse (z. B. SMQ) werden unabhängig von den beiden Kriterien berichtet):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Jeweilige SOC/PT überschreitet Inzidenzgrenzen (siehe Abschnitt 4.2.5.5)</li> </ul> <p>UND</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Signifikanter Unterschied der jeweiligen SOC/PT bei Betrachtung der Zielpopulation</li> </ul> <p>e: Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI): Schwerwiegende AEOSI und Schwere AEOSI (CTCAE-Grad 3-5). Der Endpunkt wird ergänzend dargestellt, auf Subgruppenanalysen wird verzichtet</p> <p>f: Der Stratifizierungsfaktor Krankheitsschwere war präspezifiziert als ECOG Leistungsstatus 0 oder 1 vs. 2. Aufgrund der geringen Anzahl an eingeschlossenen Patient:innen mit ECOG-Leistungsstatus 2 in der Studie KEYNOTE 868 erfolgte die Auswertung der Subgruppenanalyse anhand der Subgruppen ECOG-Leistungsstatus 0 vs. 1 oder 2</p> <p>g: Die Subgruppenanalyse wird nicht berechnet, da die Subgruppe „Rest der Welt“ weniger als 10 Patient:innen enthält</p> <p>AEOSI: Adverse Events of Special Interest; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; dMMR: Mismatch-Reparatur-Defizienz; MMR: Mismatch-Reparatur; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; PT: Preferred Term; SMQ: Standardised MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities) Queries; SOC: Systemorganklasse; WHO: Weltgesundheitsorganisation</p>											

Für die Studie KEYNOTE 868 wurden umfangreiche Subgruppenanalysen durchgeführt. Eine detaillierte Übersicht über das Vorgehen zur Auswahl der Endpunkte und der zugehörigen Subgruppenmerkmale ist Tabelle 4-6 in Abschnitt 4.2.5.5 zu entnehmen. Die Matrix der Subgruppenanalysen ist in Tabelle 4-52 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 200 Testungen durchgeführt. Im Folgenden werden in Abschnitt 4.3.1.3.2.1 zunächst die Ergebnisse der Interaktionstests für alle untersuchten Subgruppen dargestellt. Entsprechend dem strukturierten, mehrstufigen Vorgehen zur Bewertung einer möglichen Effektmodifikation (siehe Abbildung 1) erfolgt anschließend in Abschnitt 4.3.1.3.2.2 eine ausführliche Ergebnisdarstellung für diejenigen Subgruppen, für die ein statistisch signifikanter Interaktionstest ( $p < 0,05$ ) vorliegt. Die Ergebnisse der Subgruppen mit nicht statistisch signifikanten Interaktionstests ( $p \geq 0,05$ ) werden der Vollständigkeit halber dem Nutzendossier in Anhang 4-G beigelegt.

#### **4.3.1.3.2.1 Überblick über Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen**

*Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-53 bis Tabelle 4-62 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 4-53 bis Tabelle 4-62) zeigen in einer Übersicht die Ergebnisse sämtlicher Interaktionstests, die für Subgruppenanalysen der Endpunkte aus der Studie KEYNOTE 868 durchgeführt wurden.

Insgesamt traten 25 positive Interaktionstests auf:

- Subgruppe Alter (< 65 Jahre vs.  $\geq 65$  Jahre):
  - FACT-En TOI ( $p = 0,016$ )
  - FACT Endometriumkarzinomspezifische Subskala ( $p = 0,006$ )

- Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse/ Nebenwirkungen/ Komplikationen ( $p = 0,007$ )
- PT Mundtrockenheit für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt ( $p = 0,015$ )
- SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse ( $p = 0,039$ )
- PT Ausschlag makulo-papulös für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt ( $p = 0,001$ )
- Krankheitsschwere (ECOG-Leistungsstatus 0 vs. 1 oder 2)
  - PT Hypothyreose für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt ( $p = 0,043$ )
  - PT Alaninaminotransferase erhöht für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt ( $p = 0,018$ )
  - SOC Gefäßerkrankungen für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse ( $p = 0,010$ )
- Subgruppe Vorherige Chemotherapie (Ja vs. Nein):
  - Gesamtüberleben ( $p = 0,008$ )
  - Progressionsfreies Überleben ( $p = 0,005$ )
  - Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod ( $p = 0,004$ )
  - Unerwünschte Ereignisse ( $p = 0,027$ )
  - PT Hypothyreose für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt ( $p = 0,019$ )
  - PT Erbrechen für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt ( $p = 0,004$ )
- Subgruppe Vorherige Radiotherapie (Ja vs. Nein):
  - Gesamtüberleben ( $p = 0,016$ )
  - Progressionsfreies Überleben ( $p = 0,016$ )
- Subgruppe Messbare Erkrankung zu Baseline (Ja vs. Nein):
  - Gesamtüberleben ( $p = 0,010$ )
- Subgruppe MMR-Status (dMMR) (Ja vs. Nein):
  - Progressionsfreies Überleben ( $p < 0,001$ )

- Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod ( $p = 0,007$ )
- SOC Endokrine Erkrankungen für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt ( $p = 0,025$ )
- PT Hypothyreose für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt ( $p = 0,004$ )
- PT Mundtrockenheit für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt ( $p = 0,038$ )
- PT Ausschlag für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt ( $p = 0,009$ )
- Subgruppe Krankheitsstadium (Primär fortgeschritten vs. Rezidivierend/ Persistierend)
  - Progressionsfreies Überleben ( $p = 0,025$ )

**Mortalität**

**Gesamtüberleben**

Tabelle 4-53: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie KEYNOTE 868 für den Endpunkt Gesamtüberleben (Teil 1)

Studie: KEYNOTE 868 <sup>a</sup>	p-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe <sup>b</sup>				
	Alter (Jahre) ( <b>&lt; 65 vs. ≥ 65</b> )	ECOG- Leistungsstatus ( <b>0 vs. 1 oder 2</b> )	Region (WHO Stratum A vs. Rest der Welt)	MMR-Status (dMMR) (Ja vs. Nein)	Vorherige Chemotherapie, (Ja vs. Nein)
<b>Mortalität</b>					
Gesamtüberleben	0,554	0,808	n.c.	0,277	<b>0,008<sup>c</sup></b>

Tabelle 4-54: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie KEYNOTE 868 für den Endpunkt Gesamtüberleben (Teil 2)

Studie: KEYNOTE 868 <sup>a</sup>	p-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe <sup>b</sup>					
	Alter 2 ( <b>&lt; 65 vs. ≥ 65 bis &lt; 75 vs. ≥ 75</b> )	Abstammung (Weiß vs. Alle anderen)	Histologie (Endometrioid vs. Andere)	Vorherige Radiotherapie (Ja vs. Nein)	Messbare Erkrankung zu Baseline (Ja vs. Nein)	Krankheitsstadi- um (Primär fortgeschritten vs. Rezidivierend/ Persistierend)
<b>Mortalität</b>						
Gesamtüberleben	0,748	0,141	0,745	<b>0,016<sup>c</sup></b>	<b>0,010<sup>c</sup></b>	0,139

a: Datenschnitt: 18. August 2023  
 b: Nicht stratifiziertes Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Behandlung und Subgruppe als Kovariate und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert anhand Likelihood Ratio Test) für alle Subgruppen bis auf die Subgruppe MMR-Status, bei der das Cox-Proportional-Hazards-Modell stratifiziert nach Vorheriger Chemotherapie mit Behandlung und Subgruppe als Kovariaten und Behandlung-Subgruppen-Interaktion (p-Wert des Likelihood-Ratio-Tests für den Interaktionsterm) verwendet wurde  
 c: p-Wert des Interaktionstests kleiner als 0,05  
 ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; n.c: not calculated (nicht berechnet; mindestens 10 Patient:innen in jeder Subgruppe und mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppen notwendig); WHO: World Health Organization

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

**Morbidität**

**Progressionsfreies Überleben**

Tabelle 4-55: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie KEYNOTE 868 für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben (Teil 1)

Studie: KEYNOTE 868 <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 oder 2)	Region (WHO Stratum A vs. Rest der Welt)	MMR-Status (dMMR) (Ja vs. Nein)	Vorherige Chemotherapie, (Ja vs. Nein)
<b>Morbidität</b>						
Progressionsfreies Überleben (INV Censoring Rule)	Primary	0,512	0,575	n.c.	<b><math>&lt; 0,001^c</math></b>	<b>0,005<sup>c</sup></b>

Tabelle 4-56: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie KEYNOTE 868 für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben (Teil 2)

Studie: KEYNOTE 868 <sup>a</sup>		p-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe <sup>b</sup>					
		Alter 2 ( $< 65$ vs. $\geq 65$ bis $< 75$ vs. $\geq 75$ )	Abstammung (Weiß vs. Alle anderen)	Histologie (Endometrioid vs. Andere)	Vorherige Radiotherapie (Ja vs. Nein)	Messbare Erkrankung zu Baseline (Ja vs. Nein)	Krankheitsstadi um (Primär fortgeschritten vs. Rezidivierend/ Persistierend)
<b>Morbidität</b>							
Progressionsfreies Überleben (INV Censoring Rule)	Primary	0,806	0,568	0,719	<b>0,016<sup>c</sup></b>	0,136	<b>0,025<sup>c</sup></b>

a: Datenschnitt: 18. August 2023  
 b: Nicht stratifiziertes Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Behandlung und Subgruppe als Kovariate und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert anhand Likelihood Ratio Test) für alle Subgruppen bis auf die Subgruppe MMR-Status, bei der das Cox-Proportional-Hazards-Modell stratifiziert nach Vorheriger Chemotherapie mit Behandlung und Subgruppe als Kovariaten und Behandlung-Subgruppen-Interaktion (p-Wert des Likelihood-Ratio-Tests für den Interaktionsterm) verwendet wurde  
 c: p-Wert des Interaktionstests kleiner als 0,05  
 ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; INV: Prüfarzt (Investigator); n.c: not calculated (nicht berechnet; mindestens 10 Patient:innen in jeder Subgruppe und

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

Studie: KEYNOTE 868 <sup>a</sup>	p-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe <sup>b</sup>					
	Alter 2 (< 65 vs. ≥ 65 bis < 75 vs. ≥ 75)	Abstammung (Weiß vs. Alle anderen)	Histologie (Endometrioid vs. Andere)	Vorherige Radiotherapie (Ja vs. Nein)	Messbare Erkrankung zu Baseline (Ja vs. Nein)	Krankheitsstadi um (Primär fortgeschritten vs. Rezidivierend/ Persistierend)
mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppen notwendig); WHO: World Health Organization						

**Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod**

Tabelle 4-57: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie KEYNOTE 868 für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod

Studie: KEYNOTE 868 <sup>a</sup>	p-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe <sup>b</sup>				
	Alter (Jahre) (< 65 vs. ≥ 65)	ECOG- Leistungsstatus (0 vs. 1 oder 2)	Region (WHO Stratum A vs. Rest der Welt)	MMR-Status (dMMR) (Ja vs. Nein)	Vorherige Chemotherapie, (Ja vs. Nein)
<b>Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod</b>					
Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod	0,791	0,571	n.c.	<b>0,007<sup>c</sup></b>	<b>0,004<sup>c</sup></b>
a: Datenschnitt: 18. August 2023 b: Nicht stratifiziertes Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Behandlung und Subgruppe als Kovariate und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert anhand Likelihood Ratio Test) für alle Subgruppen bis auf die Subgruppe MMR-Status, bei der das Cox-Proportional-Hazards-Modell stratifiziert nach Vorheriger Chemotherapie mit Behandlung und Subgruppe als Kovariaten und Behandlung-Subgruppen-Interaktion (p-Wert des Likelihood-Ratio-Tests für den Interaktionsterm) verwendet wurde c: p-Wert des Interaktionstests kleiner als 0,05 ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; n.c: not calculated (nicht berechnet; mindestens 10 Patient:innen in jeder Subgruppe und mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppen notwendig); WHO: World Health Organization					

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

**Krankheitssymptomatik**

Tabelle 4-58: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie KEYNOTE 868 für den Endpunkt Krankheitssymptomatik (PROMIS Erschöpfung SF 7a, PROMIS Körperliche Funktionsfähigkeit SF 8c, FACT-En TOI, Belastung durch Nebenwirkungen der Krebstherapie und Neuropathie [FACT/GOG-Ntx-4])

Studie: KEYNOTE 868 <sup>a</sup>	p-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe <sup>b</sup>			
	Alter (Jahre) (< 65 vs. ≥ 65)	ECOG- Leistungsstatus (0 vs. 1 oder 2)	Region (WHO Stratum A vs. Rest der Welt)	Vorherige Chemotherapie, (Ja vs. Nein)
<b>PROMIS Erschöpfung SF 7a</b>				
Erschöpfung	0,459	0,312	n.c.	0,744
<b>PROMIS Körperliche Funktionsfähigkeit SF 8c</b>				
Körperliche Funktionsfähigkeit	0,112	0,696	n.c.	0,302
<b>FACT-En TOI Auswertungen</b>				
FACT-En TOI	<b>0,016<sup>c</sup></b>	0,534	n.c.	0,227
Subskala Körperliches Wohlbefinden	0,106	0,968	n.c.	0,328
Subskala Funktionales Wohlbefinden	0,226	0,918	n.c.	0,325
Endometriumkarzinomspezifische Subskala	<b>0,006<sup>c</sup></b>	0,484	n.c.	0,335
Belastung durch Nebenwirkungen der Krebstherapie	0,149	0,518	n.c.	0,329
<b>Neuropathie (FACT/GOG-Ntx-4) Auswertung</b>				
Neuropathie (FACT/GOG-Ntx-4)	0,278	0,951	n.c.	0,444
a: Datenschnitt: 06. Dezember 2022				
b: MMRM: Änderung zu Baseline mit Behandlung, Subgruppe, Erhebungszeitpunkt, Ausgangswert und Alter zu Baseline als Kovariablen und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe. Die Zeit wurde als kontinuierliche Variable im Modell verwendet. Für das Modell wurde die „Spatial Power“ Kovarianzmatrix verwendet.				
c: p-Wert des Interaktionstests kleiner als 0,05				
ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; FACT-En: Functional Assessment of Cancer Therapy-Endometrial; FACT/GOG-Ntx-4: Functional Assessment of Cancer Therapy/Gynecologic Oncology Group-Neurotoxicity 4; MMRM: Mixed-Effect Model Repeated Measures; n.c.: nicht berechnet (mind. 10 Patient:innen in jeder Subgruppe notwendig); PROMIS: Patient Reported Outcomes Measurement Information System; TOI: Trial Outcome Index; WHO: World Health Organization				



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

**Nebenwirkungen**

***Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten***

Tabelle 4-59: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie KEYNOTE 868 für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten

Studie: KEYNOTE 868 <sup>a</sup>	p-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe <sup>b</sup>				
	Alter (Jahre) (< 65 vs. ≥ 65)	ECOG- Leistungsstatus (0 vs. 1 oder 2)	Region (WHO Stratum A vs. Rest der Welt)	MMR-Status (dMMR) (Ja vs. Nein)	Vorherige Chemotherapie, (Ja vs. Nein)
<b>Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten</b>					
Unerwünschte Ereignisse	0,452	0,595	n.c.	0,604	<b>0,027<sup>c</sup></b>
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	0,589	0,529	n.c.	0,788	0,353
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)	0,343	0,370	n.c.	0,504	0,069
Therapieabbruch aufgrund von Unerwünschten Ereignissen/ Nebenwirkungen/ Komplikationen	<b>0,007<sup>c</sup></b>	0,144	n.c.	0,801	0,351
a: Datenschnitt: 18. August 2023					
b: Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Behandlung und Subgruppe als Kovariate und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert anhand Likelihood Ratio Test)					
c: p-Wert des Interaktionstests kleiner als 0,05					
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; n.c.: not calculated (nicht berechnet; mindestens 10 Patient:innen in jeder Subgruppe und mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppen notwendig); WHO: World Health Organization					

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

***Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT)***

*Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT)*

Tabelle 4-60: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie KEYNOTE 868 für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT)

Studie: KEYNOTE 868 <sup>a</sup>	p-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe <sup>b</sup>				
	Alter (Jahre) (< 65 vs. ≥ 65)	ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1 oder 2)	Region (WHO Stratum A vs. Rest der Welt)	MMR-Status (dMMR) (Ja vs. Nein)	Vorherige Chemotherapie, (Ja vs. Nein)
<b>Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT)<sup>c</sup></b>					
Herzerkrankungen	0,387	0,699	n.c.	0,079	0,118
Endokrine Erkrankungen	0,316	0,567	n.c.	<b>0,025<sup>d</sup></b>	0,208
Hyperthyreose	0,108	0,577	n.c.	0,548	0,546
Hypothyreose	0,785	<b>0,043<sup>d</sup></b>	n.c.	<b>0,004<sup>d</sup></b>	<b>0,019<sup>d</sup></b>
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.
Mundtrockenheit	<b>0,015<sup>d</sup></b>	0,293	n.c.	<b>0,038<sup>d</sup></b>	0,666
Stomatitis	0,679	0,572	n.c.	0,265	0,394
Erbrechen	0,751	0,648	n.c.	0,181	<b>0,004<sup>d</sup></b>
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	0,418	0,923	n.c.	0,175	0,749
Schüttelfrost	0,523	0,950	n.c.	0,829	0,382
Fieber	0,785	0,306	n.c.	0,445	0,976
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	0,566	0,455	n.c.	0,508	0,822
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	0,098	0,123	n.c.	0,377	0,903
Untersuchungen	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.
Alaninaminotransferase erhöht	0,492	<b>0,018<sup>d</sup></b>	n.c.	0,354	0,365
Aspartataminotransferase erhöht	0,215	0,380	n.c.	0,565	0,173
Kreatinin im Blut erhöht	0,311	0,913	n.c.	0,870	0,470
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.
Hypoglykämie	0,260	0,251	n.c.	0,199	0,062
Hypokaliämie	0,428	0,121	n.c.	0,869	0,575
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	0,467	0,196	n.c.	0,802	0,878
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	<b>0,039<sup>d</sup></b>	0,427	n.c.	0,663	0,057
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	0,067	0,833	n.c.	0,592	0,266
Juckreiz	0,925	0,061	n.c.	0,526	0,253
Ausschlag	0,417	0,435	n.c.	<b>0,009<sup>d</sup></b>	0,205
Ausschlag makulo-papuloes	<b>0,001<sup>d</sup></b>	0,895	n.c.	0,446	0,162

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

Studie: KEYNOTE 868 <sup>a</sup>	p-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe <sup>b</sup>				
	Alter (Jahre) ( < 65 vs. ≥ 65 )	ECOG-Leistungsstatus ( 0 vs. 1 oder 2 )	Region (WHO Stratum A vs. Rest der Welt)	MMR-Status (dMMR) (Ja vs. Nein)	Vorherige Chemotherapie, (Ja vs. Nein)
a: Datenschnitt: 18. August 2023 b: Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Behandlung und Subgruppe als Kovariate und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert anhand Likelihood Ratio Test) c: Eine Systemorganklasse oder ein spezifisches unerwünschtes Ereignis werden dargestellt, wenn Ereignisse bei mindestens 10 % der Patient:innen in einem Studienarm ODER Ereignisse bei mindestens 10 Patient:innen und bei mindestens 1 % der Patient:innen in einem Studienarm auftreten und ein signifikanter Unterschied bei Betrachtung der Zielpopulation vorliegt (p < 0,05) d: p-Wert des Interaktionstests kleiner als 0,05 ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; n.c.: not calculated (nicht berechnet; mindestens 10 Patient:innen in jeder Subgruppe und mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppen notwendig); n.p.: not performed (nicht durchgeführt; kein signifikanter Unterschied bei Betrachtung der Zielpopulation); PT: Preferred Terms; SOC: Systemorganklasse; WHO: World Health Organization					

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

*Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT)*

Tabelle 4-61: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie KEYNOTE 868 für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT)

Studie: KEYNOTE 868 <sup>a</sup>	p-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe <sup>b</sup>				
	Alter (Jahre) (< 65 vs. ≥ 65)	ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1 oder 2)	Region (WHO Stratum A vs. Rest der Welt)	MMR-Status (dMMR) (Ja vs. Nein)	Vorherige Chemotherapie, (Ja vs. Nein)
<b>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT)<sup>c</sup></b>					
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	0,529	0,790	n.c.	0,139	0,303
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	0,533	0,506	n.c.	0,689	0,572
Untersuchungen	0,727	0,151	n.c.	0,224	0,162
Erkrankungen des Nervensystems	0,177	0,329	n.c.	0,941	0,838
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	0,814	0,837	n.c.	0,681	0,730
Gefäßerkrankungen	0,080	<b>0,010<sup>d</sup></b>	n.c.	0,667	0,922
a: Datenschnitt: 18. August 2023 b: Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Behandlung und Subgruppe als Kovariate und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert anhand Likelihood Ratio Test) c: Eine Systemorganklasse oder ein spezifisches unerwünschtes Ereignis werden dargestellt, wenn Ereignisse bei mindestens 5 % der Patient:innen in einem Studienarm ODER Ereignisse bei mindestens 10 Patient:innen und bei mindestens 1 % der Patient:innen in einem Studienarm auftreten und ein signifikanter Unterschied bei Betrachtung der Zielpopulation vorliegt (p < 0,05) d: p-Wert des Interaktionstests kleiner als 0,05 ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; n.c: not calculated (nicht berechnet; mindestens 10 Patient:innen in jeder Subgruppe und mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppen notwendig); PT: Preferred Terms; SOC: Systemorganklasse; WHO: World Health Organization					

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

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

Tabelle 4-62: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie KEYNOTE 868 für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT)

Studie: KEYNOTE 868 <sup>a</sup>	p-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe <sup>b</sup>				
	Alter (Jahre) (< 65 vs. ≥ 65)	ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1 oder 2)	Region (WHO Stratum A vs. Rest der Welt)	MMR-Status (dMMR) (Ja vs. Nein)	Vorherige Chemotherapie, (Ja vs. Nein)
<b>Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT)<sup>c</sup></b>					
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	0,778	0,607	n.c.	0,810	0,262
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	0,346	0,841	n.c.	0,755	0,372
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.
Hyperglykaemie	0,440	0,183	n.c.	0,283	0,307
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.
Dyspnoe	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	0,539
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	0,951	0,512	n.c.	0,879	0,668
a: Datenschnitt: 18. August 2023 b: Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Behandlung und Subgruppe als Kovariate und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert anhand Likelihood Ratio Test) c: Eine Systemorganklasse oder ein spezifisches unerwünschtes Ereignis werden dargestellt, wenn Ereignisse bei mindestens 5 % der Patient:innen in einem Studienarm ODER Ereignisse bei mindestens 10 Patient:innen und bei mindestens 1 % der Patient:innen in einem Studienarm auftreten und ein signifikanter Unterschied bei Betrachtung der Zielpopulation vorliegt (p < 0,05) CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; n.c.: not calculated (nicht berechnet; mindestens 10 Patient:innen in jeder Subgruppe und mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppen notwendig); n.p.: not performed (nicht durchgeführt; kein signifikanter Unterschied bei Betrachtung der Zielpopulation); PT: Preferred Terms; SOC: Systemorganklasse; WHO: World Health Organization					

**4.3.1.3.2.2 Ergebnisse für Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ( $p < 0,05$ )**

*Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.*

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

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

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

Die folgenden Abschnitte enthalten die ausführliche Ergebnisdarstellung von Subgruppenanalysen, für die ein positiver Interaktionstest ( $p < 0,05$ ) vorliegt. Entsprechend dem in Abschnitt 4.2.5.5 beschriebenen strukturierten, mehrstufigen Vorgehen wird im nächsten Schritt anhand der Lage des Effektschätzers und des KI geprüft, ob eine abweichende Interpretation des Zusatznutzens und damit eine bewertungsrelevante Effektmodifikation grundsätzlich vorliegen könnte. Ist dies der Fall, wird abschließend anhand der in Abschnitt 4.2.5.5 beschriebenen Detailkriterien untersucht, ob es sich um eine tatsächliche Effektmodifikation oder etwa um ein falsch positives Ergebnis infolge des multiplen Testens handelt.

Die Kaplan-Meier-Kurven von Subgruppenanalysen, für die ein positiver Interaktionstest ( $p < 0,05$ ) vorliegt, werden im Anhang 4-G dargestellt.

**Mortalität****Gesamtüberleben**Tabelle 4-63: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ( $p < 0,05$ ) für den Endpunkt Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 868 <sup>a</sup>	Paclitaxel + Carboplatin + Pembrolizumab			Paclitaxel + Carboplatin + Placebo			Paclitaxel + Carboplatin + Pembrolizumab vs. Paclitaxel + Carboplatin + Placebo		p-Wert für Interaktions- test <sup>f</sup>
Gesamtüberleben	Patient:inne n mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>c</sup> in Monaten [95 %-KI]	N <sup>b</sup>	Patient:inne n mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>c</sup> in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] <sup>d</sup>	p-Wert <sup>d,e</sup>		
Vorherige Chemotherapie									
Ja	82	30 (36,6)	22,5 [18,0; -]	82	20 (24,4)	26,6 [24,0; -]	1,41 [0,80; 2,48]	0,235	0,008
Nein	326	64 (19,6)	Nicht erreicht [-; -]	329	99 (30,1)	34,6 [27,4; -]	0,59 [0,43; 0,81]	0,001	
Vorherige Radiotherapie									
Ja	162	46 (28,4)	Nicht erreicht [24,8; -]	180	47 (26,1)	Nicht erreicht [24,0; -]	1,07 [0,71; 1,61]	0,735	0,016
Nein	246	48 (19,5)	Nicht erreicht [-; -]	231	72 (31,2)	32,2 [26,6; 42,7]	0,55 [0,38; 0,79]	0,001	
Messbare Erkrankung zu Baseline									
Ja	319	74 (23,2)	Nicht erreicht [28,9; -]	334	110 (32,9)	28,7 [25,3; 41,4]	0,64 [0,47; 0,85]	0,003	0,010
Nein	89	20 (22,5)	Nicht erreicht [24,9; -]	77	9 (11,7)	Nicht erreicht [-; -]	1,88 [0,86; 4,14]	0,115	

a: Datenschnitt: 18. August 2023  
b: Anzahl der Patient:innen: Intention-To-Treat Population  
c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten  
d: Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Efron's Methode des tie handling mit Behandlung als Kovariate  
e: Zweiseitiger p-Wert mittels Wald-Test  
f: Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Behandlung und Subgruppe als Kovariate und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert anhand Likelihood Ratio Test)  
KI: Konfidenzintervall

Für den Endpunkt Gesamtüberleben lassen sich potenzielle Effektmodifikationen für die Subgruppen Vorherige Chemotherapie, Vorherige Radiotherapie sowie Messbare Erkrankung zu Baseline beobachten.

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von  $p = 0,008$  ergibt sich in der Subgruppenausprägung Vorherige Chemotherapie = Nein ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,59 [0,43; 0,81];  $p = 0,001$ ) zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel. In der Subgruppenausprägung Vorherige Chemotherapie = Ja zeigt sich hingegen kein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 1,41 [0,80; 2,48];  $p = 0,235$ ) zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel und Placebo in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel.

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von  $p = 0,016$  ergibt sich in der Subgruppenausprägung Vorherige Radiotherapie = Nein ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,55 [0,38; 0,79];  $p = 0,001$ ) zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel. In der Subgruppenausprägung Vorherige Radiotherapie = Ja zeigt sich hingegen kein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 1,07 [0,71; 1,61];  $p = 0,735$ ) zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel und Placebo in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel.

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von  $p = 0,010$  ergibt sich in der Subgruppenausprägung Messbare Erkrankung zu Baseline = Ja ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,64 [0,47; 0,85];  $p = 0,003$ ) zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel. In der Subgruppenausprägung Messbare Erkrankung zu Baseline = Nein zeigt sich hingegen kein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 1,88 [0,86; 4,14];  $p = 0,115$ ) zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel und Placebo in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel.



**Morbidität****Progressionsfreies Überleben**Tabelle 4-64: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ( $p < 0,05$ ) für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 868 <sup>a</sup>	Paclitaxel + Carboplatin + Pembrolizumab			Paclitaxel + Carboplatin + Placebo			Paclitaxel + Carboplatin + Pembrolizumab vs. Paclitaxel + Carboplatin + Placebo		p-Wert für Interaktions- test <sup>f</sup>
Progressionsfreies Überleben (INV Primary Censoring Rule)	Patient:inne n mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>c</sup> in Monaten [95 %-KI]	Patient:inne n mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>c</sup> in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] <sup>d</sup>	p-Wert <sup>d,e</sup>			
MMR-Status (dMMR)									
Ja	110	36 (32,7)	Nicht erreicht [30,7; -]	112	70 (62,5)	8,3 [6,5; 12,7]	0,35 [0,23; 0,52]	< 0,001	< 0,001
Nein	298	163 (54,7)	11,4 [10,9; 15,1]	299	187 (62,5)	10,6 [8,7; 11,3]	0,74 [0,60; 0,91]	0,005	
Vorherige Chemotherapie									
Ja	82	57 (69,5)	8,7 [8,3; 11,5]	82	50 (61,0)	8,6 [8,3; 10,6]	0,97 [0,66; 1,42]	0,884	0,005
Nein	326	142 (43,6)	22,4 [16,8; -]	329	207 (62,9)	10,9 [8,5; 11,5]	0,52 [0,42; 0,65]	< 0,001	
Vorherige Radiotherapie									
Ja	162	92 (56,8)	11,7 [8,8; 13,5]	180	112 (62,2)	11,1 [8,5; 11,5]	0,78 [0,59; 1,03]	0,082	0,016
Nein	246	107 (43,5)	19,8 [16,8; -]	231	145 (62,8)	8,8 [8,4; 11,1]	0,50 [0,39; 0,65]	< 0,001	
Krankheitsstadium									
Primär fortgeschritten	165	70 (42,4)	22,4 [16,8; -]	175	117 (66,9)	8,5 [7,6; 11,1]	0,47 [0,35; 0,63]	< 0,001	0,025
Rezidivierend/ Persistierend	243	129 (53,1)	13,5 [11,1; 17,0]	236	140 (59,3)	11,1 [8,7; 11,5]	0,71 [0,56; 0,90]	0,005	
a: Datenschnitt: 18. August 2023									
b: Anzahl der Patient:innen: Intention-To-Treat Population									
c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten									
d: Nicht stratifiziertes Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Efron's Methode des tie handling mit Behandlung und Subgruppe als Kovariate außer bei der Subgruppe MMR-Status, bei der das Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Behandlung als Kovariate stratifiziert nach vorheriger Chemotherapie verwendet wurde									
e: Zweiseitiger p-Wert mittels Wald-Test									
f: Nicht stratifiziertes Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Behandlung und Subgruppe als Kovariate und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert anhand Likelihood Ratio Test) für alle Subgruppen bis auf die Subgruppe MMR-Status, bei der das Cox-Proportional-Hazards-Modell stratifiziert nach Vorheriger Chemotherapie mit Behandlung und Subgruppe als Kovariaten und Behandlung-Subgruppen-Interaktion (p-Wert des Likelihood-Ratio-Tests für den Interaktionsterm) verwendet wurde									
INV: Prüfarzt (Investigator); KI: Konfidenzintervall									

Für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben lassen sich potenzielle Effektmodifikationen für die Subgruppen nach MMR-Status, Vorherige Chemotherapie, Vorherige Radiotherapie sowie Krankheitsstadium beobachten.

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von  $p < 0,001$  ergibt sich in der Subgruppenausprägung MMR-Status (dMMR) = Ja ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,35 [0,23; 0,52];  $p < 0,001$ ) zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel. In der Subgruppenausprägung MMR-Status (dMMR) = Nein zeigt sich ebenfalls ein

statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,74 [0,60; 0,91];  $p = 0,005$ ) zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel.

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von  $p = 0,005$  ergibt sich in der Subgruppenausprägung Vorherige Chemotherapie = Nein ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,52 [0,42; 0,65];  $p < 0,001$ ) zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel. In der Subgruppenausprägung Vorherige Chemotherapie = Ja zeigt sich hingegen kein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,97 [0,66; 1,42];  $p = 0,884$ ) zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel und Placebo in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel.

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von  $p = 0,016$  ergibt sich in der Subgruppenausprägung Vorherige Radiotherapie = Nein ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,50 [0,39; 0,65];  $p < 0,001$ ) zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel. In der Subgruppenausprägung Vorherige Radiotherapie = Ja zeigt sich hingegen kein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,78 [0,59; 1,03];  $p = 0,082$ ) zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel und Placebo in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel.

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von  $p = 0,025$  ergibt sich in der Subgruppenausprägung Krankheitsstadium = Primär fortgeschritten ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,47 [0,35; 0,63];  $p < 0,001$ ) zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel. In der Subgruppenausprägung Krankheitsstadium = Rezidivierend/ Persistierend zeigt sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,71 [0,56; 0,90];  $p = 0,005$ ) zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel.

**Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod**

Tabelle 4-65: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ( $p < 0,05$ ) für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 868 <sup>a</sup>	Paclitaxel + Carboplatin + Pembrolizumab			Paclitaxel + Carboplatin + Placebo			Paclitaxel + Carboplatin + Pembrolizumab vs. Paclitaxel + Carboplatin + Placebo		p-Wert für Interaktionstest <sup>f</sup>
Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod	N <sup>b</sup>	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>c</sup> in Monaten [95 %-KI]	N <sup>b</sup>	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>c</sup> in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] <sup>d</sup>	p-Wert <sup>d,e</sup>	
MMR-Status (dMMR)									
Ja	110	37 (33,6)	Nicht erreicht [-; -]	112	78 (69,6)	9,1 [7,6; 12,1]	0,31 [0,21; 0,46]	< 0,001	0,007
Nein	298	153 (51,3)	13,1 [11,8; 16,3]	299	211 (70,6)	9,2 [8,2; 9,9]	0,55 [0,44; 0,67]	< 0,001	
Vorherige Chemotherapie									
Ja	82	57 (69,5)	10,5 [9,0; 12,5]	82	57 (69,5)	9,0 [7,4; 10,0]	0,74 [0,51; 1,07]	0,106	0,004
Nein	326	133 (40,8)	31,6 [16,4; -]	329	232 (70,5)	9,2 [8,2; 10,2]	0,41 [0,33; 0,51]	< 0,001	
a: Datenschnitt: 18. August 2023									
b: Anzahl der Patient:innen: Intention-To-Treat Population									
c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten									
d: Nicht stratifiziertes Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Efron's Methode des tie handling mit Behandlung und Subgruppe als Kovariate außer bei der Subgruppe MMR-Status, bei der das Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Behandlung als Kovariate stratifiziert nach vorheriger Chemotherapie verwendet wurde									
e: Zweiseitiger p-Wert mittels Wald-Test									
f: Nicht stratifiziertes Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Behandlung und Subgruppe als Kovariate und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert anhand Likelihood Ratio Test) für alle Subgruppen bis auf die Subgruppe MMR-Status, bei der das Cox-Proportional-Hazards-Modell stratifiziert nach Vorheriger Chemotherapie mit Behandlung und Subgruppe als Kovariaten und Behandlung-Subgruppen-Interaktion (p-Wert des Likelihood-Ratio-Tests für den Interaktionsterm) verwendet wurde									
KI: Konfidenzintervall									

Für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie lassen sich potenzielle Effektmodifikationen für die Subgruppen nach MMR-Status sowie Vorherige Chemotherapie beobachten.

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von  $p = 0,007$  ergibt sich in der Subgruppenausprägung MMR-Status (dMMR) = Ja ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,31 [0,21; 0,46];  $p < 0,001$ ) zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel. In der Subgruppenausprägung MMR-Status (dMMR) = Nein zeigt sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,55 [0,44; 0,67];  $p < 0,001$ ) zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel.

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von  $p = 0,004$  ergibt sich in der Subgruppenausprägung Vorherige Chemotherapie = Nein ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,41 [0,33; 0,51];  $p < 0,001$ ) zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel. In der Subgruppenausprägung Vorherige Chemotherapie = Ja zeigt sich hingegen kein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,74 [0,51; 1,07];  $p = 0,106$ ) zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel und Placebo in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel.

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

**Krankheitssymptomatik**

Tabelle 4-66: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest (p < 0,05) für den Endpunkt Krankheitssymptomatik (PROMIS Erschöpfung SF 7a, PROMIS Körperliche Funktionsfähigkeit SF 8c, FACT-En TOI, Belastung durch Nebenwirkungen der Krebstherapie und Neuropathie [FACT/GOG-Ntx-4]) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Teil 1)

Studie: KEYNOTE 868 <sup>a</sup>					Paclitaxel + Carboplatin + Pembrolizumab vs. Paclitaxel + Carboplatin + Placebo		p-Wert für Interaktionstest <sup>g</sup>	
FACT-En TOI	N <sup>b</sup>	N <sup>c</sup>	Mittelwert zu Baseline (SD) <sup>d</sup>	Mittlere Änderung zu Baseline (SE) <sup>e</sup>	Mittelwertdifferenz <sup>e</sup> [95 %-KI]	Standardisierte Mittelwertdifferenz <sup>f</sup> [95 %-KI]		
<b>Alter (Jahre)</b>								
<b>&lt; 65</b>								
Paclitaxel + Carboplatin + Pembrolizumab	121	98	95,54 (16,10)	-0,14 (1,24)	1,05 [-2,33; 4,43]	-	0,016	
Paclitaxel + Carboplatin + Placebo	124	110	93,31 (18,29)	-1,19 (1,18)				
<b>≥ 65</b>								
Paclitaxel + Carboplatin + Pembrolizumab	147	117	96,45 (16,18)	-3,96 (0,99)	-4,52	-0,36		
Paclitaxel + Carboplatin + Placebo	142	110	94,90 (18,92)	0,56 (1,01)	[-7,31; -1,73]	[-0,59; -0,14]		

a: Datenschnitt: 06. Dezember 2022  
 b: Anzahl der Patient:innen: Full-Analysis-Set Population  
 c: Anzahl der Patient:innen, die in die Analyse eingingen  
 d: Der Mittelwert und die Standardabweichung zu Baseline werden basierend auf der Anzahl der Patient:innen berechnet, für die Daten vorliegen  
 e: MMRM: Änderung zu Baseline mit Behandlung, Erhebungszeitpunkt, Ausgangswert und Alter zu Baseline als Kovariablen. Die Zeit wurde als kontinuierliche Variable im Modell verwendet. Für das Modell wurde die „Spatial Power“ Kovarianzmatrix verwendet.  
 f: Die standardisierte Mittelwertdifferenz (Hedges' g) wird nur berechnet, wenn das Konfidenzintervall für die Mittelwertsdifferenz die Null ausschließt  
 g: MMRM: Änderung zu Baseline mit Behandlung, Subgruppe, Erhebungszeitpunkt, Ausgangswert und Alter zu Baseline als Kovariablen und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe. Die Zeit wurde als kontinuierliche Variable im Modell verwendet. Für das Modell wurde die „Spatial Power“ Kovarianzmatrix verwendet.  
 FACT-En: Functional Assessment of Cancer Therapy-Endometrial; KI: Konfidenzintervall; MMRM: Mixed-Effect Model Repeated Measures; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; TOI: Trial Outcome Index

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

Tabelle 4-67: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ( $p < 0,05$ ) für den Endpunkt Krankheitssymptomatik (PROMIS Erschöpfung SF 7a, PROMIS Körperliche Funktionsfähigkeit SF 8c, FACT-En TOI, Belastung durch Nebenwirkungen der Krebstherapie und Neuropathie [FACT/GOG-Ntx-4]) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Teil 2)

Studie: KEYNOTE 868 <sup>a</sup>						Paclitaxel + Carboplatin + Pembrolizumab vs. Paclitaxel + Carboplatin + Placebo		p-Wert für Interaktionstest <sup>f</sup>
FACT Endometriumkarzinomspezifische Subskala	N <sup>b</sup>	N <sup>c</sup>	Mittelwert zu Baseline (SD) <sup>d</sup>	Mittlere Änderung zu Baseline (SE) <sup>e</sup>	Mittelwertdifferenz <sup>e</sup> [95 %-KI]	Standardisierte Mittelwertdifferenz <sup>f</sup> [95 %-KI]		
<b>Alter (Jahre)</b>								
<b>&lt; 65</b>								
Paclitaxel + Carboplatin + Pembrolizumab	121	98	53,75 (7,84)	1,13 (0,58)	0,81	-	0,006	
Paclitaxel + Carboplatin + Placebo	124	111	53,29 (9,38)	0,32 (0,55)	[-0,77; 2,39]			
<b>≥ 65</b>								
Paclitaxel + Carboplatin + Pembrolizumab	147	122	54,25 (7,70)	0,18 (0,42)	-1,95	-0,35	[-0,56; -0,14]	
Paclitaxel + Carboplatin + Placebo	142	113	53,67 (9,67)	2,12 (0,43)	[-3,13; -0,77]			
a: Datenschnitt: 06. Dezember 2022 b: Anzahl der Patient:innen: Full-Analysis-Set Population c: Anzahl der Patient:innen, die in die Analyse eingingen d: Der Mittelwert und die Standardabweichung zu Baseline werden basierend auf der Anzahl der Patient:innen berechnet, für die Daten vorliegen e: MMRM: Änderung zu Baseline mit Behandlung, Erhebungszeitpunkt, Ausgangswert und Alter zu Baseline als Kovariablen. Die Zeit wurde als kontinuierliche Variable im Modell verwendet. Für das Modell wurde die „Spatial Power“ Kovarianzmatrix verwendet. f: Die standardisierte Mittelwertdifferenz (Hedges' g) wird nur berechnet, wenn das Konfidenzintervall für die Mittelwertsdifferenz die Null ausschließt g: MMRM: Änderung zu Baseline mit Behandlung, Subgruppe, Erhebungszeitpunkt, Ausgangswert und Alter zu Baseline als Kovariablen und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe. Die Zeit wurde als kontinuierliche Variable im Modell verwendet. Für das Modell wurde die „Spatial Power“ Kovarianzmatrix verwendet. FACT: Functional Assessment of Cancer Therapy; KI: Konfidenzintervall; MMRM: Mixed-Effect Model Repeated Measures; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler								

Für den Endpunkt Krankheitssymptomatik lassen sich für den Fragebogen FACT-En TOI sowie die endometriumkarzinomspezifische Subskala des FACT potenzielle Effektmifikationen für die Subgruppe nach Alter beobachten.

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von  $p = 0,016$  ergibt sich für den Fragebogen FACT-En TOI in der Subgruppenausprägung  $\text{Alter} \geq 65$  ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel. Das 95 %-KI zu Hedges' g liegt nicht vollständig außerhalb des Bereichs von -0,2 bis 0,2, sodass davon auszugehen ist, dass der Effektschätzer in einem irrelevanten Bereich liegt. Für die Subgruppenausprägung  $\text{Alter} < 65$  wurde kein statistisch signifikanter Unterschied beobachtet.

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von  $p = 0,006$  ergibt sich für die endometriumkarzinomspezifische Subskala des FACT in der Subgruppenausprägung  $\text{Alter} \geq 65$  ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel. Das 95 %-KI zu Hedges' g liegt nicht vollständig außerhalb des Bereichs von -0,2 bis 0,2, sodass davon auszugehen ist, dass der Effektschätzer in einem irrelevanten Bereich liegt. Für die Subgruppenausprägung  $\text{Alter} < 65$  wurde kein statistisch signifikanter Unterschied beobachtet.

**Nebenwirkungen*****Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten******Unerwünschte Ereignisse gesamt***

Tabelle 4-68: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ( $p < 0,05$ ) für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 868 <sup>a</sup>	Paclitaxel + Carboplatin + Pembrolizumab			Paclitaxel + Carboplatin + Placebo			Paclitaxel + Carboplatin + Pembrolizumab vs. Paclitaxel + Carboplatin + Placebo		p-Wert für Interaktionstest <sup>f</sup>
	N <sup>b</sup>	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>c</sup> in Wochen [95 %-KI]	N <sup>b</sup>	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>c</sup> in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] <sup>d</sup>	p-Wert <sup>d,e</sup>	
Vorherige Chemotherapie									
Ja	78	76 (97,4)	0,4 [0,3; 0,4]	75	75 (100,0)	0,3 [0,1; 0,4]	0,78 [0,56; 1,08]	0,129	0,027
Nein	313	312 (99,7)	0,3 [-; -]	313	312 (99,7)	0,3 [0,3; 0,4]	1,16 [0,99; 1,36]	0,061	

a: Datenschnitt: 18. August 2023  
b: Anzahl der Patient:innen: All-Participants-as-Treated Population  
c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten  
d: Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Efron's Methode des tie handling mit Behandlung als Kovariate  
e: Zweiseitiger p-Wert mittels Wald-Test  
f: Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Behandlung und Subgruppe als Kovariate und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert anhand Likelihood Ratio Test)  
KI: Konfidenzintervall

Für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt lässt sich eine potenzielle Effektmodifikation für die Subgruppe Vorherige Chemotherapie beobachten.

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von  $p = 0,027$  ergibt sich in der Subgruppenausprägung Vorherige Chemotherapie = Ja kein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,78 [0,56; 1,08];  $p = 0,129$ ) zwischen den Behandlungsarmen. In der Subgruppenausprägung Vorherige Chemotherapie = Nein zeigt sich ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 1,16 [0,99; 1,36];  $p = 0,061$ ) zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel und Placebo in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel.

***Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse***

Für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse ergaben sich keine signifikanten Interaktionstests ( $p < 0,05$ ).

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

Für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse ergaben sich keine signifikanten Interaktionstests ( $p < 0,05$ ).

*Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse/ Nebenwirkungen/ Komplikationen*Tabelle 4-69: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ( $p < 0,05$ ) für den Endpunkt Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse/ Nebenwirkungen/ Komplikationen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 868 <sup>a</sup>	Paclitaxel + Carboplatin + Pembrolizumab			Paclitaxel + Carboplatin + Placebo			Paclitaxel + Carboplatin + Pembrolizumab vs. Paclitaxel + Carboplatin + Placebo		p-Wert für Interaktionstest <sup>f</sup>
Therapieabbruch aufgrund von Unerwünschten Ereignissen/ Nebenwirkungen/ Komplikationen	N <sup>b</sup>	Patient:innen mit Ereignissen (%)	Mediane Ereignisse in Wochen [95 %-KI]	N <sup>b</sup>	Patient:innen mit Ereignissen (%)	Mediane Ereignisse in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] <sup>d</sup>	p-Wert <sup>de</sup>	
Alter (Jahre)									
< 65	175	26 (14,9)	104,1 [104,1; -]	180	3 (1,7)	Nicht erreicht [-; -]	4,82 [1,43; 16,20]	0,011	0,007
≥ 65	216	45 (20,8)	Nicht erreicht [-; -]	208	25 (12,0)	Nicht erreicht [-; -]	1,23 [0,75; 2,02]	0,417	

a: Datenschnitt: 18. August 2023  
b: Anzahl der Patient:innen: All-Participants-as-Treated Population  
c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten  
d: Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Efron's Methode des tie handling mit Behandlung als Kovariate  
e: Zweiseitiger p-Wert mittels Wald-Test  
f: Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Behandlung und Subgruppe als Kovariate und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert anhand Likelihood Ratio Test)  
KI: Konfidenzintervall

Für den Endpunkt Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse/ Nebenwirkungen/ Komplikationen lässt sich eine potenzielle Effektmodifikation für die Subgruppe Alter beobachten.

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von  $p = 0,007$  ergibt sich in der Subgruppenausprägung Alter  $\geq 65$  kein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 1,23 [0,75; 2,02];  $p = 0,417$ ) zwischen den Behandlungsarmen. In der Subgruppenausprägung Alter  $< 65$  zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 4,82 [1,43; 16,20];  $p = 0,011$ ) zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel.



**Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT)****Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT)**

Tabelle 4-70: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ( $p < 0,05$ ) für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) für SOC aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 868 <sup>a</sup>	Paclitaxel + Carboplatin + Pembrolizumab			Paclitaxel + Carboplatin + Placebo			Paclitaxel + Carboplatin + Pembrolizumab vs. Paclitaxel + Carboplatin + Placebo		p-Wert für Interaktionstest <sup>f</sup>
Unerwünschte Ereignisse	N <sup>b</sup>	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>c</sup> in Wochen [95 %-KI]	N <sup>b</sup>	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>c</sup> in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] <sup>d</sup>	p-Wert <sup>d,e</sup>	
<b>SOC<sup>g</sup>: Endokrine Erkrankungen</b>									
MMR-Status (dMMR)									
Ja	107	20 (18,7)	Nicht erreicht [-; -]	105	12 (11,4)	Nicht erreicht [79,0; -]	1,40 [0,67; 2,90]	0,370	0,025
Nein	284	59 (20,8)	Nicht erreicht [-; -]	283	14 (4,9)	Nicht erreicht [-; -]	4,00 [2,23; 7,17]	< 0,001	
<b>SOC<sup>g</sup>: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>									
Alter (Jahre)									
< 65	175	94 (53,7)	19,6 [12,3; 47,0]	180	66 (36,7)	53,9 [39,0; -]	1,61 [1,17; 2,21]	0,003	0,039
≥ 65	216	94 (43,5)	61,1 [25,0; -]	208	84 (40,4)	74,9 [38,3; -]	1,02 [0,76; 1,38]	0,881	
a: Datenschnitt: 18. August 2023									
b: Anzahl der Patient:innen: All-Participants-as-Treated Population									
c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten									
d: Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Efron's Methode des tie handling mit Behandlung als Kovariate									
e: Zweiseitiger p-Wert mittels Wald-Test									
f: Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Behandlung und Subgruppe als Kovariate und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert anhand Likelihood Ratio Test)									
g: Eine Systemorganklasse wird dargestellt, wenn Ereignisse bei mindestens 10 % der Patient:innen in einem Studienarm ODER Ereignisse bei mindestens 1 % und bei mindestens 10 Patient:innen in einem Studienarm auftreten und wenn der p-Wert für die gesamte Studienpopulation < 0,05 und der p-Wert des Interaktionstests < 0,05 ist									
KI: Konfidenzintervall; SOC: Systemorganklasse									

Tabelle 4-71: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ( $p < 0,05$ ) für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) für PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 868 <sup>a</sup>	Paclitaxel + Carboplatin + Pembrolizumab			Paclitaxel + Carboplatin + Placebo			Paclitaxel + Carboplatin + Pembrolizumab vs. Paclitaxel + Carboplatin + Placebo		p-Wert für Interaktionstest <sup>f</sup>
Unerwünschte Ereignisse	N <sup>b</sup>	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>c</sup> in Wochen [95 %-KI]	N <sup>b</sup>	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>c</sup> in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] <sup>d</sup>	p-Wert <sup>d,e</sup>	
<b>SOC: Endokrine Erkrankungen - PT<sup>g</sup>: Hypothyreose</b>									
ECOG-Leistungsstatus									
0	253	38 (15,0)	Nicht erreicht [-; -]	253	14 (5,5)	Nicht erreicht [-; -]	2,41 [1,30; 4,47]	0,005	0,043
1 oder 2	138	16 (11,6)	Nicht erreicht [-; -]	135	1 (0,7)	Nicht erreicht [-; -]	16,65 [2,21; 125,51]	0,006	

Studie: KEYNOTE 868 <sup>a</sup>	Paclitaxel + Carboplatin + Pembrolizumab			Paclitaxel + Carboplatin + Placebo			Paclitaxel + Carboplatin + Pembrolizumab vs. Paclitaxel + Carboplatin + Placebo		p-Wert für Interaktionstest <sup>f</sup>
Unerwünschte Ereignisse	N <sup>b</sup>	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>c</sup> in Wochen [95 %-KI]	N <sup>b</sup>	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>c</sup> in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] <sup>d</sup>	p-Wert <sup>d,e</sup>	
MMR-Status (dMMR)									
Ja	107	15 (14,0)	Nicht erreicht [-; -]	105	10 (9,5)	Nicht erreicht [79,0; -]	1,31 [0,58; 2,94]	0,519	0,004
Nein	284	39 (13,7)	Nicht erreicht [-; -]	283	5 (1,8)	Nicht erreicht [-; -]	7,37 [2,90; 18,73]	< 0,001	
Vorherige Chemotherapie									
Ja	78	10 (12,8)	Nicht erreicht [-; -]	75	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0,002	0,019
Nein	313	44 (14,1)	Nicht erreicht [-; -]	313	15 (4,8)	Nicht erreicht [-; -]	2,66 [1,47; 4,80]	0,001	
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts - PT <sup>g</sup> : Mundtrockenheit									
Alter (Jahre)									
< 65	175	13 (7,4)	Nicht erreicht [-; -]	180	1 (0,6)	Nicht erreicht [-; -]	11,36 [1,48; 87,33]	0,020	0,015
≥ 65	216	13 (6,0)	Nicht erreicht [-; -]	208	9 (4,3)	Nicht erreicht [-; -]	1,20 [0,51; 2,83]	0,680	
MMR-Status (dMMR)									
Ja	107	12 (11,2)	Nicht erreicht [-; -]	105	1 (1,0)	Nicht erreicht [-; -]	8,78 [1,13; 68,29]	0,038	0,038
Nein	284	14 (4,9)	Nicht erreicht [-; -]	283	9 (3,2)	Nicht erreicht [-; -]	1,41 [0,61; 3,28]	0,421	
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts - PT <sup>g</sup> : Erbrechen									
Vorherige Chemotherapie									
Ja	78	17 (21,8)	Nicht erreicht [-; -]	75	21 (28,0)	Nicht erreicht [-; -]	0,76 [0,40; 1,45]	0,407	0,004
Nein	313	66 (21,1)	Nicht erreicht [-; -]	313	29 (9,3)	Nicht erreicht [-; -]	2,23 [1,44; 3,45]	< 0,001	
SOC: Untersuchungen - PT <sup>g</sup> : Alaninaminotransferase erhöht									
ECOG-Leistungsstatus									
0	253	49 (19,4)	Nicht erreicht [-; -]	253	34 (13,4)	Nicht erreicht [79,0; -]	1,25 [0,80; 1,95]	0,324	0,018
1 oder 2	138	23 (16,7)	Nicht erreicht [-; -]	135	5 (3,7)	Nicht erreicht [-; -]	4,40 [1,67; 11,62]	0,003	
SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes - PT <sup>g</sup> : Ausschlag									
MMR-Status (dMMR)									
Ja	107	24 (22,4)	Nicht erreicht [-; -]	105	5 (4,8)	Nicht erreicht [-; -]	4,43 [1,68; 11,69]	0,003	0,009
Nein	284	39 (13,7)	Nicht erreicht [-; -]	283	31 (11,0)	Nicht erreicht [-; -]	1,16 [0,72; 1,87]	0,537	
SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes - PT <sup>g</sup> : Ausschlag makulo-papuloes									
Alter (Jahre)									
< 65	175	22 (12,6)	Nicht erreicht [-; -]	180	18 (10,0)	Nicht erreicht [-; -]	1,20 [0,64; 2,24]	0,572	0,001
≥ 65	216	34 (15,7)	Nicht erreicht [-; -]	208	5 (2,4)	Nicht erreicht [-; -]	6,48 [2,53; 16,59]	< 0,001	
a: Datenschnitt: 18. August 2023									
b: Anzahl der Patient:innen: All-Participants-as-Treated Population									

Studie: KEYNOTE 868 <sup>a</sup>	Paclitaxel + Carboplatin + Pembrolizumab		Paclitaxel + Carboplatin + Placebo		Paclitaxel + Carboplatin + Pembrolizumab vs. Paclitaxel + Carboplatin + Placebo		p-Wert für Interaktionstest <sup>f</sup>
Unerwünschte Ereignisse	N <sup>b</sup>	Patient:innen mit Ereignis n (%) Mediane Ereigniszeit <sup>c</sup> in Wochen [95 %-KI]	N <sup>b</sup>	Patient:innen mit Ereignis n (%) Mediane Ereigniszeit <sup>c</sup> in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] <sup>d</sup>	p-Wert <sup>d,e</sup>	
c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten d: Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Efron's Methode des tie handling mit Behandlung als Kovariate e: Zweiseitiger p-Wert mittels Wald-Test f: Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Behandlung und Subgruppe als Kovariate und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert anhand Likelihood Ratio Test) g: Ein spezifisches unerwünschtes Ereignis wird dargestellt, wenn Ereignisse bei mindestens 10 % der Patient:innen in einem Studienarm ODER Ereignisse bei mindestens 10 Patient:innen und bei mindestens 1 % der Patient:innen in einem Studienarm auftreten und ein signifikanter Unterschied bei Betrachtung der Zielpopulation vorliegt (p < 0,05) und der p-Wert der Interaktion kleiner als 0,05 ist ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; KI: Konfidenzintervall; n.a.: nicht anwendbar; PT: Preferred Terms; SOC: Systemorganklasse							

Für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) lassen sich folgende potenzielle Effektmodifikationen feststellen (Tabelle 4-70; Tabelle 4-71):

- SOC Endokrine Erkrankungen, Subgruppe MMR-Status (p-Wert im Interaktionstest von p = 0,025)
- PT Hypothyreose, Subgruppe MMR-Status (p-Wert im Interaktionstest von p = 0,004)
- PT Mundtrockenheit, Subgruppe MMR-Status (p-Wert im Interaktionstest von p = 0,038)
- PT Ausschlag, Subgruppe MMR-Status (p-Wert im Interaktionstest von p = 0,009)
- SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums, Subgruppe Alter (p-Wert im Interaktionstest von p = 0,039)
- PT Mundtrockenheit, Subgruppe Alter (p-Wert im Interaktionstest von p = 0,015)
- PT Ausschlag makulo-papulös, Subgruppe Alter (p-Wert im Interaktionstest von p = 0,001)
- PT Hypothyreose, Subgruppe ECOG-Leistungsstatus (p-Wert im Interaktionstest von p = 0,043)
- PT Alaninaminotransferase erhöht, Subgruppe ECOG-Leistungsstatus (p-Wert im Interaktionstest von p = 0,018)
- PT Hypothyreose, Subgruppe Vorherige Chemotherapie (p-Wert im Interaktionstest von p = 0,019)
- PT Erbrechen, Subgruppe Vorherige Chemotherapie (p-Wert im Interaktionstest von p = 0,004)

Für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) lässt sich für die SOC Endokrine Erkrankungen und die PT Hypothyreose, Mundtrockenheit sowie Ausschlag eine potenzielle Effektmodifikation für die Subgruppe nach MMR-Status beobachten.

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von  $p = 0,025$  ergibt sich für die SOC Endokrine Erkrankungen in der Subgruppenausprägung MMR-Status (dMMR) = Nein ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 4,00 [2,23; 7,17];  $p < 0,001$ ) zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel. In der Subgruppenausprägung MMR-Status (dMMR) = Ja zeigt sich hingegen kein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 1,40 [0,67; 2,90];  $p = 0,370$ ) zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel und Placebo in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel.

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von  $p = 0,004$  ergibt sich für den PT Hypothyreose in der Subgruppenausprägung MMR-Status (dMMR) = Nein ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 7,37 [2,90; 18,73];  $p < 0,001$ ) zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel. In der Subgruppenausprägung MMR-Status (dMMR) = Ja zeigt sich hingegen kein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 1,31 [0,58; 2,94];  $p = 0,519$ ) zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel und Placebo in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel.

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von  $p = 0,038$  ergibt sich für den PT Mundtrockenheit in der Subgruppenausprägung MMR-Status (dMMR) = Ja ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 8,78 [1,13; 68,29];  $p = 0,038$ ) zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel. In der Subgruppenausprägung MMR-Status (dMMR) = Nein zeigt sich hingegen kein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 1,41 [0,61; 3,28];  $p = 0,421$ ) zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel und Placebo in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel.

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von  $p = 0,009$  ergibt sich für den PT Ausschlag in der Subgruppenausprägung MMR-Status (dMMR) = Ja ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 4,43 [1,68; 11,69];  $p = 0,003$ ) zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel. In der Subgruppenausprägung MMR-Status (dMMR) = Nein zeigt sich hingegen kein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 1,16 [0,72; 1,87];  $p = 0,537$ ) zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel und Placebo in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel.

Für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) lässt sich für die SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums und die PT Mundtrockenheit sowie Ausschlag makulo-papulös eine potenzielle Effektmodifikation für die Subgruppe nach Alter beobachten.

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von  $p = 0,039$  ergibt sich für die SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums in der Subgruppenausprägung Alter  $< 65$  ein

statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 1,61 [1,17; 2,21];  $p = 0,003$ ) zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel. In der Subgruppenausprägung  $\text{Alter} \geq 65$  zeigt sich hingegen kein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 1,02 [0,76; 1,38];  $p = 0,881$ ) zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel und Placebo in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel.

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von  $p = 0,015$  ergibt sich für den PT Mundtrockenheit in der Subgruppenausprägung  $\text{Alter} < 65$  ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 11,36 [1,48; 87,33];  $p = 0,020$ ) zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel. In der Subgruppenausprägung  $\text{Alter} \geq 65$  zeigt sich hingegen kein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 1,20 [0,51; 2,83];  $p = 0,680$ ) zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel und Placebo in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel.

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von  $p = 0,001$  ergibt sich für den PT Ausschlag makulopapulös in der Subgruppenausprägung  $\text{Alter} \geq 65$  ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 6,48 [2,53; 16,59];  $p < 0,001$ ) zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel. In der Subgruppenausprägung  $\text{Alter} < 65$  zeigt sich hingegen kein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 1,20 [0,64; 2,24];  $p = 0,572$ ) zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel und Placebo in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel.

Für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) lässt sich für die PT Hypothyreose sowie Alaninaminotransferase erhöht eine potenzielle Effektmodifikation für die Subgruppe nach Krankheitsschwere beobachten.

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von  $p = 0,043$  ergibt sich für den PT Hypothyreose in der Subgruppenausprägung ECOG-Leistungsstatus = 1 oder 2 ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 16,65 [2,21; 125,51];  $p = 0,006$ ) zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel. In der Subgruppenausprägung ECOG-Leistungsstatus = 0 zeigt sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 2,41 [1,30; 4,47];  $p = 0,005$ ) zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von  $p = 0,018$  ergibt sich für den PT Alaninaminotransferase erhöht in der Subgruppenausprägung ECOG-Leistungsstatus = 1 oder 2 ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 4,40 [1,67; 11,62];  $p = 0,003$ ) zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel. In der Subgruppenausprägung ECOG-Leistungsstatus = 0 zeigt sich hingegen kein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 1,25 [0,80; 1,95];  $p = 0,324$ ) zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel und Placebo in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel.

Für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) lässt sich für die PT Hypothyreose sowie Erbrechen eine potenzielle Effektmodifikation für die Subgruppe Vorherige Chemotherapie beobachten.

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von  $p = 0,019$  ergibt sich für den PT Hypothyreose in der Subgruppenausprägung Vorherige Chemotherapie = Ja ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: n.a. [n.a.; n.a.];  $p = 0,002$ ) zwischen den Behandlungsarmen. In der Subgruppenausprägung Vorherige Chemotherapie = Nein zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 2,66 [1,47; 4,80];  $p = 0,001$ ) zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel.

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von  $p = 0,004$  ergibt sich für den PT Erbrechen in der Subgruppenausprägung Vorherige Chemotherapie = Ja kein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,76 [0,40; 1,45];  $p = 0,407$ ) zwischen den Behandlungsarmen. In der Subgruppenausprägung Vorherige Chemotherapie = Nein zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 2,23 [1,44; 3,45];  $p < 0,001$ ) zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel.

### Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT)

Tabelle 4-72: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ( $p < 0,05$ ) für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 868 <sup>a</sup>	Paclitaxel + Carboplatin + Pembrolizumab			Paclitaxel + Carboplatin + Placebo			Paclitaxel + Carboplatin + Pembrolizumab vs. Paclitaxel + Carboplatin + Placebo		p-Wert für Interaktionstest <sup>f</sup>
	N <sup>b</sup>	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>c</sup> in Wochen [95 %-KI]	N <sup>b</sup>	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>c</sup> in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] <sup>d</sup>	p-Wert <sup>d,e</sup>	
<b>SOC<sup>g</sup>: Gefäßerkrankungen</b>									
ECOG-Leistungsstatus									
0	253	8 (3,2)	Nicht erreicht [-; -]	253	6 (2,4)	Nicht erreicht [-; -]	1,27 [0,44; 3,68]	0,655	0,010
1 oder 2	138	8 (5,8)	Nicht erreicht [-; -]	135	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0,004	
a: Datenschnitt: 18. August 2023 b: Anzahl der Patient:innen: All-Participants-as-Treated Population c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten d: Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Efron's Methode des tie handling mit Behandlung als Kovariate e: Zweiseitiger p-Wert mittels Wald-Test f: Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Behandlung und Subgruppe als Kovariate und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert anhand Likelihood Ratio Test) g: Eine Systemorganklasse wird dargestellt, wenn Ereignisse bei mindestens 5 % der Patient:innen in einem Studienarm ODER Ereignisse bei mindestens 1 % und bei mindestens 10 Patient:innen in einem Studienarm auftreten und wenn der p-Wert für die gesamte Studienpopulation $< 0,05$ und der p-Wert des Interaktionstests $< 0,05$ ist ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; KI: Konfidenzintervall; n.a.: nicht anwendbar; SOC: Systemorganklasse									

Für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) lässt sich für die SOC Gefäßerkrankungen eine potenzielle Effektmodifikation für die Subgruppe nach Krankheitsschwere beobachten.

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von  $p = 0,010$  ergibt sich in der Subgruppenausprägung Krankheitsschwere = ECOG-Leistungsstatus 1 oder 2 ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: n.a. [n.a.; n.a.];  $p = 0,004$ ) zwischen den Behandlungsarmen. In der Subgruppenausprägung Krankheitsschwere = ECOG-Leistungsstatus 0 zeigt sich hingegen kein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 1,27 [0,44; 3,68];  $p = 0,655$ ) zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel und Placebo in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel.

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

Für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse ergaben sich keine signifikanten Interaktionstests ( $p < 0,05$ ).

#### **Fazit zu den Subgruppenanalysen**

Die Subgruppenanalysen zeigen, dass eine potenzielle Effektmodifikation hinsichtlich der Subgruppe Vorherige Chemotherapie über mehrere Endpunkte hinweg vorliegt.

Im Hinblick auf alle anderen Subgruppenanalysen ist auf die Problematik des multiplen Testens, insbesondere im Zusammenhang mit der großen Anzahl an Tests, die für die Subgruppenanalysen durchgeführt werden, hinzuweisen und es kann insgesamt nur von scheinbaren Effektmodifikationen ausgegangen werden.

#### 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 868

##### *Publikation*

Eskander, R. N., Sill, M. W., Beffa, L., Moore, R. G., Hope, J. M., Musa, F. B., et al 2023. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Advanced Endometrial Cancer. *N Engl J Med*, 388(23), 2159-70. (38)

##### *Studienbericht*

National Cancer Institute & Cancer Therapy Evaluation Program (Bethesda MD USA). 2023. Pembrolizumab (MK-3475) Clinical Study Report. A Phase III Randomized, Placebo-controlled Study of Pembrolizumab (MK-3475, NSC #776864) in Addition to Paclitaxel and Carboplatin for Measurable Stage III or IVA, Stage IVB or Recurrent Endometrial Cancer. (40)

##### *Studienregistereinträge*

##### *ClinicalTrials.gov*

ClinicalTrials.gov. 2023. NCT03914612: A Phase III Randomized, Placebo-Controlled Study of Pembrolizumab (MK-3475, NSC #776864) in Addition to Paclitaxel and Carboplatin for Measurable Stage III or IVA, Stage IVB or Recurrent Endometrial Cancer. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03914612> [Zugriff am: 16.09.2024] (39)

#### 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 4-73: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

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

#### 4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

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

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

Tabelle 4-74: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

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

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend

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

Tabelle 4-75: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend	

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

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

Tabelle 4-76: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend

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

Tabelle 4-77: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)
Nicht zutreffend	

*Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:*

- *Homogenität der Ergebnisse: Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Meta-Analysen dar. Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere inkonsistente Ergebnisse.*

*Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Nicht zutreffend

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

#### **4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT**

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.*

Nicht zutreffend

#### 4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT

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

Nicht zutreffend

#### 4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

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

##### 4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

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

Nicht zutreffend

##### 4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

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

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

Tabelle 4-78: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

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

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend

**4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien**

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

Tabelle 4-79: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

**4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien**

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

Tabelle 4-80: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend	

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

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

Tabelle 4-81: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend

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

Nicht zutreffend

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

#### 4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Nicht zutreffend

#### 4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Nicht zutreffend

### 4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

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

#### 4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

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

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

Nicht zutreffend

#### 4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

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

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

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

Nicht zutreffend

#### 4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

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

Tabelle 4-82: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

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

##### 4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-83: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend	

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

Nicht zutreffend

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

Nicht zutreffend

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

##### 4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.



Nicht zutreffend

#### **4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen**

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

Nicht zutreffend

### **4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens**

#### **4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise**

*Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.*

Die Ermittlung des Ausmaßes des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel wird auf Grundlage der doppelblinden, multizentrischen, randomisierten und Placebo-kontrollierten Phase-III-Zulassungsstudie KEYNOTE 868 vorgenommen.

Die Studie KEYNOTE 868 zielt auf die Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel gegenüber Placebo in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel bei erwachsenen Patient:innen mit primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom, die für eine systemische Therapie geeignet sind, ab. Neben dem Progressionsfreien Überleben als primärer Endpunkt der Studie stehen weitere patientenrelevante Endpunkte zur Verfügung und ermöglichen somit eine valide Beurteilung des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel.

MSD folgt der Entscheidung des G-BA und wählt Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel für die im Anwendungsgebiet betrachtete Patientenpopulation als zVT (siehe auch Abschnitt 3.1.2 im Modul 3A). Damit erbringt MSD für das Anwendungsgebiet den Nachweis des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens gegenüber der vom G-BA definierten zVT mit der Studie KEYNOTE 868 anhand eines direkten Vergleichs (siehe Abschnitt 4.3.1.3).

Gemäß der VerfO des G-BA entspricht die Studie KEYNOTE 868 der Evidenzstufe Ib (6). Das Verzerrungspotenzial der Studie wurde als hoch eingeschätzt (siehe Ausführungen in Abschnitt 4.3.1.2.2).

Insgesamt erlaubt die Studie KEYNOTE 868 einen aussagekräftigen Nachweis über den Zusatznutzen von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel. Die Aussagesicherheit der Ergebnisse ist aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials als niedrig

einzustufen. Demzufolge lässt sich ein Anhaltspunkt für den Zusatznutzen von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel ableiten.

#### **4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß**

*Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie worin der Zusatznutzen besteht.*

*Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.*

*Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):*

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

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

Im Einzelnen begründet sich der medizinische Nutzen und medizinische Zusatznutzen von Pembrolizumab bei der Erstlinienbehandlung des primär fortgeschrittenen oder rezidivierenden Endometriumkarzinoms bei Erwachsenen, die für eine systemische Therapie geeignet sind, auf die Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen wie folgt:

#### **Mortalität**

##### ***Gesamtüberleben***

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel (HR [95 %-KI]: 0,74 [0,57; 0,97];  $p = 0,031$ ). Das entspricht einer Verringerung des Sterberisikos für die Patient:innen im Pembrolizumab-Arm im Vergleich zum Kontrollarm um 26,0 %. Die mediane Überlebenszeit wurde bei Patient:innen, die mit Pembrolizumab in

Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel behandelt wurden, nicht erreicht und lag bei Patient:innen, die Placebo in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel erhalten haben, bei 32,2 Monaten. Die Überlebensrate zu Monat 12 betrug 86,1 % im Pembrolizumab-Arm und 82,5 % im Kontrollarm, zu Monat 18 betrug die Überlebensrate 75,85 % im Pembrolizumab-Arm bzw. 69,2 % im Kontrollarm. Alle durchgeführten Sensitivitätsanalysen bestätigen die Ergebnisse der Intention-To-Treat (ITT)-Analyse und zeigen eine statistisch signifikante Überlegenheit von Pembrolizumab.

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

Durch eine Behandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel kann von einer gegenüber der zVT bisher nicht erreichten moderaten und nicht nur geringfügigen Verbesserung des therapielevanten Nutzens ausgegangen werden. Die Überlebensdauer der Patient:innen konnte durch eine Behandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel moderat verlängert und das Sterberisiko gesenkt werden.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben ergibt sich somit ein **Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen** von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel gegenüber Placebo in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel.

## Morbidität

### *Progressionsfreies Überleben*

Für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel (HR [95 %-KI]: 0,62 [0,51; 0,75];  $p < 0,001$ ). Das entspricht einer Verringerung des Progressionsrisikos für die Patient:innen im Pembrolizumab-Arm im Vergleich zum Kontrollarm um 38,0 %. Das mediane progressionsfreie Überleben lag bei Patient:innen, die mit Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel behandelt wurden, bei 16,8 Monaten und bei Patient:innen, die Placebo in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel erhalten haben, bei 9,4 Monaten.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben ist als hoch zu bewerten.

Durch eine Behandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel kann von einer gegenüber der zVT bisher nicht erreichten deutlichen Verbesserung des therapielevanten Nutzens ausgegangen werden. Das progressionsfreie Überleben der Patient:innen konnte erheblich durch eine Behandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel verlängert werden.

Für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben ergibt sich somit ein **Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen** von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel gegenüber Placebo in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel.

### ***Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod***

Für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel (HR [95 %-KI]: 0,48 [0,40; 0,58];  $p < 0,001$ ). Die mediane Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod lag bei Patient:innen, die mit Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel behandelt wurden, bei 17,2 Monaten und bei Patient:innen, die Placebo in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel erhalten haben, bei 9,2 Monaten. Der Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie wird ergänzend dargestellt.

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

Durch eine Behandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel kann von einer gegenüber der zVT bisher nicht erreichten deutlichen Verbesserung des therapierelevanten Nutzens ausgegangen werden. Die Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod der Patient:innen konnte erheblich durch eine Behandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel verlängert werden.

Für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod ergibt sich somit ein **Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen** von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel gegenüber Placebo in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel.

### ***Krankheitssymptomatik***

Der Endpunkt Krankheitssymptomatik wird anhand der Fragebögen PROMIS Erschöpfung SF 7a, PROMIS Körperliche Funktionsfähigkeit SF 8c, FACT-En TOI, Belastung durch Nebenwirkungen der Krebstherapie sowie Neuropathie (FACT/GOG-NTx-4) erhoben. Für den Endpunkt Krankheitssymptomatik zeigen sich in den MMRM-Auswertungen des PROMIS Erschöpfung SF 7a, PROMIS Körperliche Funktionsfähigkeit SF 8c, FACT-En TOI sowie Neuropathie (FACT/GOG-Ntx-4) jeweils keine statistisch signifikanten oder klinisch relevanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Bei der MMRM-Auswertung zu Belastung durch Nebenwirkungen der Krebstherapie zeigt sich zwar ein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich der Mittelwertdifferenz. Das 95 %-KI der zugehörigen standardisierten Mittelwertdifferenz (Hedges' g) liegt allerdings nicht vollständig außerhalb des irrelevanten Bereichs von -0,2 bis 0,2, sodass nicht ausgeschlossen werden kann, dass auch der Effekt in einem irrelevanten Bereich liegt. Es kann somit hinsichtlich der mittleren Änderung der Krankheitssymptomatik gemäß der Belastung durch Nebenwirkungen der Krebstherapie nicht von einem klinisch relevanten Unterschied zugunsten oder zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel ausgegangen werden.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Krankheitssymptomatik (anhand der Fragebögen PROMIS Erschöpfung SF 7a, PROMIS Körperliche Funktionsfähigkeit SF 8c, FACT-En TOI, Belastung durch Nebenwirkungen der Krebstherapie sowie Neuropathie [FACT/GOG-Ntx-4]) ist als hoch zu bewerten.

Für den Endpunkt Krankheitssymptomatik ist ein **Zusatznutzen** von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel gegenüber Placebo in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel als **nicht belegt** anzusehen.

### Nebenwirkungen

Bei den Gesamtraten der unerwünschten Ereignisse zeigen sich statistisch signifikante Unterschiede bei den Endpunkten Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (HR [95 %-KI]: 1,87 [1,43; 2,44];  $p < 0,001$ ), Schwere unerwünschte Ereignisse (HR [95 %-KI]: 1,34 [1,11; 1,61];  $p = 0,003$ ) sowie Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse/ Nebenwirkungen/ Komplikationen (HR [95 %-KI]: 1,63 [1,04; 2,55];  $p = 0,032$ ) zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel gegenüber Placebo in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel.

Bei der Studie KEYNOTE 868 handelt es sich um eine akademische Studie, die im Rahmen des CTEP vom US-amerikanischen NCI gesponsert und von der Studiengruppe NRG Oncology durchgeführt wurde. Dabei wurden die unerwünschten Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten, nicht explizit erfasst. MSD wertet diese unerwünschten Ereignisse nachträglich aus und wählt hierbei einen konservativen Ansatz zur Zuordnung der möglichen unerwünschten Ereignisse/ Nebenwirkungen/ Komplikationen, die zum Therapieabbruch führten. Hierbei wurden die unerwünschten Ereignisse/ Nebenwirkungen/ Komplikationen, die um das Datum des Therapieabbruchs der Studienmedikation beschrieben wurden, als unerwünschte Ereignisse/ Nebenwirkungen/ Komplikationen, die zum Therapieabbruch geführt haben, gewertet.

Des Weiteren wurden unerwünschte Ereignisse von CTEP/NRG nach CTCAE-Kriterien erfasst, sodass MSD eine Reihe von Programmier-/ Mapping-Schritten durchgeführt hat, um die unerwünschten Ereignisse im MedDRA-Format auswerten zu können. Aufgrund dessen ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten insgesamt als hoch zu bewerten.

Insgesamt stimmt das in der Studie KEYNOTE 868 beobachtete Sicherheitsprofil von Pembrolizumab mit dem (bereits in der Fachinformation ausgewiesenen) etablierten Sicherheitsprofil von Pembrolizumab überein. Es wurden keine neuen Sicherheitssignale beobachtet, die Nebenwirkungen sind in der Ärzteschaft bekannt und gut behandelbar.

Für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten ergibt sich somit aufgrund der beschriebenen Ergebnisse zuungunsten von Pembrolizumab, im Kontext keiner neuen Sicherheitssignale und der Unsicherheiten durch die aufgeführten Verzerrungseffekte, **kein Zusatznutzen** von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel gegenüber Placebo in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel.

### Gesamtfazit

Die Ableitung des Zusatznutzens für Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel zur Behandlung bei erwachsenen Patient:innen mit primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom, die für eine systemische Therapie geeignet sind,

basiert auf der randomisierten, multizentrischen, Placebo-kontrollierten, doppelblinden Phase-III-Studie KEYNOTE 868.

Durch eine Behandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel kann von einer gegenüber der zVT bisher nicht erreichten moderaten Verbesserung des therapierelevanten Nutzens ausgegangen werden. Die Überlebensdauer der Patient:innen konnte moderat durch eine Behandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel verlängert und das Sterberisiko gesenkt werden.

Diese patientenrelevante Verbesserung spiegelt sich noch deutlicher im Progressionsfreien Überleben wider und ebenso bei der Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod, die erheblich verlängert wird. So können die Patient:innen klinisch relevant länger vor dem Fortschreiten der Erkrankung und vor den Belastungen, die mit einer Folgetherapie einhergehen, bewahrt werden.

Es ist zu bemerken, dass eine Entblindung der Prüffärzt:innen und Patient:innen zum 03. Februar 2023 stattgefunden hat. Gründe für eine vorzeitige Entblindung waren eine Infektion mit der COVID-19 oder ein Progress. Nach der Entblindung erfolgte bei einigen Patient:innen, auch ohne Progress, ein Wechsel auf eine andere systemische onkologische Therapie. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und auch bei Therapiewechsel weiterhin eingehalten. Die Patient:innen wurden somit in dem Arm ausgewertet, in den sie randomisiert wurden.

Daher kann eine Verzerrung bei den Endpunkten Gesamtüberleben, Progressionsfreies Überleben und Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod, welche potenziell zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel ist, nicht ausgeschlossen werden. Das Ausmaß der signifikanten Vorteile in den genannten Endpunkten ist in Wahrheit möglicherweise größer.

Bei den Gesamtraten der unerwünschten Ereignisse zeigen sich statistisch signifikante Unterschiede bei den Endpunkten Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, Schwere unerwünschte Ereignisse sowie Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse/ Nebenwirkungen/ Komplikationen zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel gegenüber Placebo in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel.

Insgesamt stimmt das in der Studie KEYNOTE 868 beobachtete Sicherheitsprofil von Pembrolizumab mit dem (bereits in der Fachinformation ausgewiesenen) etablierten Sicherheitsprofil von Pembrolizumab überein. Es wurden keine neuen Sicherheitssignale beobachtet, die Nebenwirkungen sind in der Ärzteschaft bekannt und gut behandelbar.

Bei der Studie KEYNOTE 868 handelt es sich um eine akademische Studie, die im Rahmen des CTEP vom US-amerikanischen NCI gesponsert und von der Studiengruppe NRG Oncology durchgeführt wurde. Diese Studie wurde primär aus akademischem Interesse entworfen und durchgeführt, dabei war eine mögliche Einreichung bei Zulassungsbehörden und eine Bewertung im Rahmen eines Health Technology Assessments (HTA) für die Studiengruppe

zum Zeitpunkt des Studienbeginns nachrangig. Aufgrund der positiven Ergebnisse der Studie KEYNOTE 868 wurde diese in einer Zusammenarbeit von NRG Oncology und MSD letztendlich zur Zulassung gebracht.

Obwohl es zwischen Industrie und akademischen Gruppen Unterschiede hinsichtlich der Zielsetzung der Studie, des Studiendesigns und der Erfassung von Daten gibt, die gewisse Herausforderungen mit sich bringen, sind derartige Kooperationen sehr wertvoll und wichtig, um die Patient:innen im Anwendungsgebiet zu erreichen.

Trotz dieser aufgeführten Aspekte ist eine hohe Datenqualität gewährleistet, was durch erfolgreiche Zulassungsanträge in verschiedenen Regionen sowie die FDA- und EMA-Zulassung für die Studie KEYNOTE 868 belegt ist. Auch wenn die Studienergebnisse aufgrund des Therapiewechsels und der Erfassung der Daten ein erhöhtes Verzerrungspotenzial aufweisen, zeigen die – potenziell unterschätzten – positiven und statistisch signifikanten Effekte auf das Gesamtüberleben, das Progressionsfreie Überleben und die Zeit bis zu ersten Folgetherapie oder Tod, dass Pembrolizumab eine wichtige Therapieoption im Anwendungsgebiet ist. Aus ethischer Verantwortung hat sich MSD dazu entschieden, die Studie KEYNOTE 868 zur Zulassung einzureichen, um sicherzustellen, dass Patient:innen im Anwendungsgebiet Zugang zur wirksamen Behandlungsmöglichkeit mit Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel haben.

In der Gesamtschau ergibt sich aufgrund der gezeigten Vorteile in der Mortalität und Morbidität, welche mit den beschriebenen Unsicherheiten einhergehen, ein **Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren, mindestens jedoch geringen Zusatznutzen** von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel.

#### 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 4-84: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene Patient:innen mit primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom in der Erstlinie, die für eine systemische Therapie geeignet sind	Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren, mindestens jedoch geringen Zusatznutzen

## 4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

### 4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

*Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.*

Nicht zutreffend

### 4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

*Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.*

Nicht zutreffend

### 4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

*Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.*

Nicht zutreffend

### 4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005<sup>16</sup>, Molenberghs 2010<sup>17</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.

<sup>16</sup> Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.

<sup>17</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.



Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006<sup>18</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>19</sup>) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
- Untersuchungen zur Robustheit
- ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

*Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.*

Nicht zutreffend

#### 4.6 Referenzliste

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

1. Merck Sharp & Dohme B. V. NL-Haarlem. Fachinformation KEYTRUDA® (Pembrolizumab) 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Oktober 2024.

---

<sup>18</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>19</sup> Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. *Stat Med* 2006; 25(2): 183-203.

2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2022-B234. Pembrolizumab zur Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen oder rezidivierenden Endometriumkarzinoms. 2022.
3. 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). Dostarlimab (Neues Anwendungsgebiet: primär fortgeschrittenes oder rezidivierendes Endometriumkarzinom mit dMMR/ MSI-H, Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel). 2024.
4. Leitlinienprogramm Onkologie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF), Deutschen Krebsgesellschaft e. V. (DKG), und Deutschen Krebshilfe (DKH). S3-Leitlinie Endometriumkarzinom. Version 3.0. – Juni 2024. AWMF-Registernummer: 032-034OL. 2024. Verfügbar unter: [https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user\\_upload/Downloads/Leitlinien/Endometriumkarzinom/Version\\_3/LL\\_Endometriumkarzinom\\_Langversion\\_3.0.pdf](https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Endometriumkarzinom/Version_3/LL_Endometriumkarzinom_Langversion_3.0.pdf). [Zugriff am: 23.09.2024]
5. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie und Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V und Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V. Vorgang: 2023-B-226 Dostarlimab. 2023.
6. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses 2024.
7. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden Version 7.0. 2023. Verfügbar unter: <https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden-version-7-0.pdf>. [Zugriff am: 09.10.2024]
8. Wong SS, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. *J Med Libr Assoc.* 2006;94(4):451-5.
9. European Medicines Agency (EMA). Guideline on the clinical evaluation of anticancer medicinal products. 2023. Verfügbar unter: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-evaluation-anticancer-medicinal-products-revision-6\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-evaluation-anticancer-medicinal-products-revision-6_en.pdf). [Zugriff am: 09.10.2024]
10. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Aussagekraft von Surrogatendpunkten in der Onkologie. Version 1.1. 2011. Verfügbar unter: [https://www.iqwig.de/download/a10-05\\_rapid\\_report\\_version\\_1-1\\_surrogatendpunkte\\_in\\_der\\_onkologie.pdf](https://www.iqwig.de/download/a10-05_rapid_report_version_1-1_surrogatendpunkte_in_der_onkologie.pdf). [Zugriff am: 09.10.2024]
11. Food and Drug Administration (FDA). Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics. Guidance for Industry. 2018. Verfügbar unter: <https://www.fda.gov/media/71195/download>. [Zugriff am: 09.10.2024]
12. Garside J, Shen Q, Westermayer B, van de Ven M, Kroep S, Chirikov V, et al. Association Between Intermediate End Points, Progression-free Survival, and Overall Survival in First-line Advanced or Recurrent Endometrial Cancer. *Clinical Therapeutics.* 2023;45(10):983-90.

13. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 694 Lenvatinib (hepatozelluläres Karzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Stand: 13. Februar 2019. Verfügbar unter: [https://www.iqwig.de/download/a18-57\\_lenvatinib\\_nutzenbewertung-35a-sgb-v\\_v1-1.pdf](https://www.iqwig.de/download/a18-57_lenvatinib_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-1.pdf). [Zugriff am: 09.10.2024]
14. European Medicines Agency (EMA). Appendix 1 to the guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. Stand: 13. Dezember 2012. Verfügbar unter: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/appendix-1-guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-methodological-consideration-using-progression-free-survival-or-disease-free-survival-confirmatory-trials\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/appendix-1-guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-methodological-consideration-using-progression-free-survival-or-disease-free-survival-confirmatory-trials_en.pdf). [Zugriff am: 09.10.2024]
15. Cessna JM, Jim HSL, Sutton SK, Asvat Y, Small BJ, Salsman JM, et al. Evaluation of the psychometric properties of the PROMIS Cancer Fatigue Short Form with cancer patients. *Journal of Psychosomatic Research*. 2016;81:9-13.
16. Cella D, Riley W, Stone A, Rothrock N, Reeve B, Yount S, et al. The Patient-Reported Outcomes Measurement Information System (PROMIS) developed and tested its first wave of adult self-reported health outcome item banks: 2005-2008. *J Clin Epidemiol*. 2010;63(11):1179-94.
17. Food and Drug Administration (FDA). Clinical Outcome Assessments (COA) Qualification Program DDT COA #000079: PROMIS® Physical Function in Oncology Qualification Plan. 2019. Verfügbar unter: <https://www.fda.gov/media/137966/download>. [Zugriff am: 09.10.2024]
18. Kim S, Noh JJ, Kim Y, Cho J, Kang D, Lee YY. Psychometric validation of the Functional Assessment of Cancer Therapy-Endometrial among endometrial cancer patients. *Cancer Med*. 2024;13(5):e7096.
19. Pearman TP, Beaumont JL, Mroczek D, O'Connor M, Cella D. Validity and usefulness of a single-item measure of patient-reported bother from side effects of cancer therapy. *Cancer*. 2018;124(5):991-7.
20. Huang HQ, Brady MF, Cella D, Fleming G. Validation and reduction of FACT/GOG-Ntx subscale for platinum/paclitaxel-induced neurologic symptoms: a gynecologic oncology group study. *Int J Gynecol Cancer*. 2007;17(2):387-93.
21. Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ). Fatigue bei Krebspatienten: Was tun bei Müdigkeit und Erschöpfung? Symptome, Ursachen, Behandlung und lindernde Maßnahmen. 2017. Verfügbar unter: <https://www.krebsinformationsdienst.de/leben/fatigue/fatigue-index.php>. [Zugriff am: 09.10.2024]
22. Gupta D, Lis CG, Grutsch JF. The relationship between cancer-related fatigue and patient satisfaction with quality of life in cancer. *J Pain Symptom Manage*. 2007;34(1):40-7.
23. 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.
24. 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.
25. Smets EM, Garssen B, Schuster-Uitterhoeve AL, de Haes JC. Fatigue in cancer patients. *Br J Cancer*. 1993;68(2):220-4.

26. 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.
27. Greimel E, Nordin A, Lanceley A, Creutzberg CL, van de Poll-Franse LV, Radisic VB, et al. Psychometric validation of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Endometrial Cancer Module (EORTC QLQ-EN24). *Eur J Cancer*. 2011;47(2):183-90.
28. Cella DF, Tulsky DS, Gray G, Sarafian B, Linn E, Bonomi A, et al. The Functional Assessment of Cancer Therapy scale: development and validation of the general measure. *J Clin Oncol*. 1993;11(3):570-9.
29. Griffiths P, Peipert JD, Leith A, Rider A, Morgan L, Cella D, et al. Validity of a single-item indicator of treatment side effect bother in a diverse sample of cancer patients. *Support Care Cancer*. 2022;30(4):3613-23.
30. Miettinen O, Nurminen M. Comparative analysis of two rates. *Stat Med*. 1985;4(2):213-26.
31. Benjamini Y, Hochberg Y. Controlling The False Discovery Rate - A Practical And Powerful Approach To Multiple Testing. *J Royal Statist Soc, Series B*. 1995;57:289-300.
32. Mehrotra DV, Adewale AJ. Flagging clinical adverse experiences: reducing false discoveries without materially compromising power for detecting true signals. *Stat Med*. 2012;31(18):1918-30.
33. Latimer NR, Abrams KR, Lambert PC, Crowther MJ, Wailoo AJ, Morden JP, et al. Adjusting survival time estimates to account for treatment switching in randomized controlled trials--an economic evaluation context: methods, limitations, and recommendations. *Med Decis Making*. 2014;34(3):387-402.
34. Robins JM, Finkelstein DM. Correcting for noncompliance and dependent censoring in an AIDS Clinical Trial with inverse probability of censoring weighted (IPCW) log-rank tests. *Biometrics*. 2000;56(3):779-88.
35. Robins JM, Tsiatis AA. Correcting for non-compliance in randomized trials using rank preserving structural failure time models. *Communications in Statistics - Theory and Methods*. 1991;20(8):2609-31.
36. European Medicines Agency (EMA). Guideline on the investigation of subgroups in confirmatory clinical trials. Stand: 31. Januar 2019. Verfügbar unter: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-investigation-subgroups-confirmatory-clinical-trials\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-investigation-subgroups-confirmatory-clinical-trials_en.pdf). [Zugriff am: 09.10.2024]
37. Medizinischer Dienst der Spitzenverbände der Krankenkassen e.V. (MDS). G-2 Gutachten: Aussagekraft von Subgruppenanalysen 2004. Verfügbar unter: [https://md-bund.de/fileadmin/dokumente/Publikationen/GKV/Begutachtungsgrundlagen\\_GKV/subgruppen-gutachten.pdf](https://md-bund.de/fileadmin/dokumente/Publikationen/GKV/Begutachtungsgrundlagen_GKV/subgruppen-gutachten.pdf). [Zugriff am: 09.10.2024]
38. Eskander RN, Sill MW, Beffa L, Moore RG, Hope JM, Musa FB, et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Advanced Endometrial Cancer. *N Engl J Med*. 2023;388(23):2159-70.
39. ClinicalTrials.gov. NCT03914612: A Phase III Randomized, Placebo-Controlled Study of Pembrolizumab (MK-3475, NSC #776864) in Addition to Paclitaxel and Carboplatin for Measurable Stage III or IVA, Stage IVB or Recurrent Endometrial Cancer. 2023. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03914612>. [Zugriff am: 16.09.2024]

40. National Cancer Institute, Cancer Therapy Evaluation Program (Bethesda MD USA). Pembrolizumab (MK-3475) Clinical Study Report. A Phase III Randomized, Placebo-controlled Study of Pembrolizumab (MK-3475, NSC #776864) in Addition to Paclitaxel and Carboplatin for Measurable Stage III or IVA, Stage IVB or Recurrent Endometrial Cancer. 2023.

**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>20</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>20</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	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	04.09.2024	
<b>Zeitsegment</b>	1947 to 2024 September 03	
<b>Suchfilter</b>	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	exp uterus tumor/ or exp endometrioid carcinoma/	282528
2	(cancer* or carcinom* or tumo?* or neoplas* or malig*).mp.	7384116
3	(endom* or uter* or corpu*).mp.	949202
4	2 and 3	367473
5	1 or 4	387354
6	exp Pembrolizumab/	44169
7	(Keytruda* or Pembrolizumab* or Lambrolizumab* or MK-3475* or MK3475* or SCH-900475* or SCH900475*).mp. or 1374853-91-4.rn.	46195
8	6 or 7	46195
9	5 and 8	2562
10	random*.tw. or placebo*.mp. or double-blind*.tw.	2427892
11	9 and 10	<b>290</b>

<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 September 03, 2024	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	04.09.2024	
<b>Zeitsegment</b>	1946 to September 03, 2024	
<b>Suchfilter</b>	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	exp Uterine Neoplasms/	152963
2	(cancer* or carcinom* or tumo?* or neoplas* or malig*).mp.	5150965
3	(endom* or uter* or corpu*).mp.	576103
4	2 and 3	218380
5	1 or 4	218385
6	(Keytruda* or Pembrolizumab* or Lambrolizumab* or MK-3475* or MK3475* or SCH-900475* or SCH900475* or 1374853-91-4).mp.	10713
7	5 and 6	393
8	randomi#ed controlled trial.pt. or randomi#ed.mp. or placebo.mp.	1207024

9	7 and 8	<b>45</b>
---	---------	-----------

<b>Datenbankname</b>	EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials July 2024	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	04.09.2024	
<b>Zeitsegment</b>	July 2024	
<b>Suchfilter</b>	kein Suchfilter verwendet	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	exp Uterine Neoplasms/	5481
2	(cancer* or carcinom* or tumo?* or neoplas* or malig*).mp.	281959
3	(endom* or uter* or corpu*).mp.	40311
4	2 and 3	11813
5	1 or 4	11813
6	(Keytruda* or Pembrolizumab* or Lambrolizumab* or MK-3475* or MK3475* or SCH-900475* or SCH900475* or 1374853-91-4).mp.	3415
7	5 and 6	<b>162</b>

**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>	04.09.2024	
<b>Eingabeoberfläche</b>	Advanced Search	
<b>Suchstrategie</b>	Condition or disease:	Endometrium OR Endometrial OR Uterine OR Uterus OR Corpus OR Corpus uteri
	Intervention/treatment:	Pembrolizumab OR Keytruda OR Lambrolizumab OR MK-3475 OR MK 3475 OR MK3475 OR SCH-900475 OR SCH 900475 OR SCH900475
	Other terms	
<b>Treffer</b>	<b>105</b>	

<b>Studienregister</b>	EU Clinical Trials Register
<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>	04.09.2024
<b>Suchstrategie</b>	(Endometrium OR Endometrial OR Uterine OR Uterus OR Corpus OR (Corpus uteri)) AND (Pembrolizumab OR Keytruda OR Lambrolizumab OR MK-3475 OR (MK 3475) OR MK3475 OR SCH-900475 OR (SCH 900475) OR SCH900475)
<b>Treffer</b>	26

**Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche**

Nicht zutreffend

**Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien**

Nicht zutreffend

**Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen**

Nicht zutreffend

**Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)**

*Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der /den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.*

**Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**

Nicht zutreffend

**Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche**

Nicht zutreffend

**Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien**

Nicht zutreffend

**Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen**

Nicht zutreffend

#### Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n)/ Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträge auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

#### Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Register	Trefferzahl	Ausgeschlossene Registereinträge	Eingeschlossene Registereinträge
CT.gov	105	104 (Nr. 1 – 104)	1
EU-CTR	26	26 (Nr. 105 – 130)	0
Summe	131	130	1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
<b>ClinicalTrials.gov (CT.gov)</b>			
1.	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: 04.09.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT01174121">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT01174121</a>	A6 anderer Studientyp
2.	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: 04.09.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02178722">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02178722</a>	A6 anderer Studientyp
3.	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: 04.09.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02393248">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02393248</a>	A6 anderer Studientyp
4.	NCT02521844	A Phase 1A/B Study to Evaluate the Safety and Tolerability of ETC-1922159 as a Single Agent and in Combination With Pembrolizumab in Advanced Solid Tumours. ClinicalTrials.gov. 5-10. [Zugriffsdatum: 04.09.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02521844">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02521844</a>	A6 anderer Studientyp

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

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
5.	NCT02549209	Phase II Study of Pembrolizumab in Combination With Carboplatin and Paclitaxel for Advanced or Recurrent Endometrial Adenocarcinoma. ClinicalTrials.gov. 8-22. [Zugriffsdatum: 04.09.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02549209">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02549209</a>	A6 anderer Studientyp
6.	NCT02628067	A Clinical Trial of Pembrolizumab (MK-3475) Evaluating Predictive Biomarkers in Subjects With Advanced Solid Tumors (KEYNOTE 158). ClinicalTrials.gov. 2-18. [Zugriffsdatum: 04.09.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02628067">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02628067</a>	A6 anderer Studientyp
7.	NCT02630823	Immunotherapy With MK-3475 in Surgically Resectable Endometrial Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 2-05. [Zugriffsdatum: 04.09.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02630823">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02630823</a>	A6 anderer Studientyp
8.	NCT02635360	A Randomized Phase II Study of Chemoradiation and Pembrolizumab for Locally Advanced Cancer. ClinicalTrials.gov. 6-01. [Zugriffsdatum: 04.09.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02635360">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02635360</a>	A1 andere Population
9.	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: 04.09.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02635672">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02635672</a>	A6 anderer Studientyp
10.	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: 04.09.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02646748">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02646748</a>	A6 anderer Studientyp
11.	NCT02728830	A Pilot Study Investigating the Effect of Pembrolizumab on the Tumoral Immunoprofile of Gynecologic Cancers of Mullerian Origin. ClinicalTrials.gov. 6-06. [Zugriffsdatum: 04.09.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02728830">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02728830</a>	A6 anderer Studientyp
12.	NCT02853318	A Phase II Evaluation of Pembrolizumab in Combination With IV Bevacizumab and Oral Metronomic Cyclophosphamide in the Treatment of Recurrent Epithelial Ovarian, Fallopian Tube, or Primary Peritoneal Cancer. ClinicalTrials.gov. 9-01. [Zugriffsdatum: 04.09.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02853318">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02853318</a>	A6 anderer Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
13.	NCT02899793	A Phase II Evaluation of Pembrolizumab, a Humanized Antibody Against PD-1, in the Treatment of Persistent or Recurrent Hypermutated/Ultramutated Endometrial Cancer Identified by Next Generation Sequencing (NGS) and Comprehensive Genomic Profiling (CGP). ClinicalTrials.gov. 6-09. [Zugriffsdatum: 04.09.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02899793">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02899793</a>	A6 anderer Studientyp
14.	NCT02922764	A Phase 1 Study of RGX-104, a Small Molecule LXR Agonist, as a Single Agent and as Combination Therapy in Patients With Advanced Solid Malignancies and Expansion in Select Malignancies. ClinicalTrials.gov. 1-01. [Zugriffsdatum: 04.09.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02922764">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02922764</a>	A6 anderer Studientyp
15.	NCT03006887	An Open-Label Phase 1b Trial of Lenvatinib Plus Pembrolizumab in Subjects With Selected Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 1-12. [Zugriffsdatum: 04.09.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03006887">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03006887</a>	A6 anderer Studientyp
16.	NCT03144466	Phase I Study of the Anti-PD1 Immune Checkpoint Inhibitor Pembrolizumab And Platinum in Combination With Radical radiotherApY in Cervix cAncer. ClinicalTrials.gov. 2-21. [Zugriffsdatum: 04.09.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03144466">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03144466</a>	A6 anderer Studientyp
17.	NCT03192059	A Phase II Investigation of Pembrolizumab (Keytruda) in Combination With Radiation and an Immune Modulatory Cocktail in Patients With Cervical and Uterine Cancer (PRIMMO Trial). ClinicalTrials.gov. 7-01. [Zugriffsdatum: 04.09.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03192059">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03192059</a>	A6 anderer Studientyp
18.	NCT03228667	QUILT-3.055: A Phase IIb, Multicohort, Open-Label Study of Combination Immunotherapies in Patients Who Have Previously Received Treatment With PD-1/PD-L1 Immune Checkpoint Inhibitors. ClinicalTrials.gov. 2-11. [Zugriffsdatum: 04.09.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03228667">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03228667</a>	A6 anderer Studientyp
19.	NCT03276013	Phase II Trial of Pembrolizumab in Combination With Doxorubicin in Advanced, Recurrent or Metastatic Endometrial Cancer (TOPIC). ClinicalTrials.gov. 5-30. [Zugriffsdatum: 04.09.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03276013">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03276013</a>	A6 anderer Studientyp
20.	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: 04.09.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03277352">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03277352</a>	A6 anderer Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
21.	NCT03310567	A Phase 2 Study of Pembrolizumab in Combination With Epacadostat in Women With Recurrent/Metastatic Endometrial Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 8-09. [Zugriffsdatum: 04.09.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03310567">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03310567</a>	A6 anderer Studientyp
22.	NCT03367871	Phase II Single Arm Study of Combination Pembrolizumab, Chemotherapy and Bevacizumab in Patients With Recurrent, Persistent, or Metastatic Cervical Cancer. ClinicalTrials.gov. 9-06. [Zugriffsdatum: 04.09.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03367871">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03367871</a>	A6 anderer Studientyp
23.	NCT03444376	A Multi-Center, Open-label Phase Ib-II Trial of the Combination of GX-188E Vaccination and Pembrolizumab in Patients With Advanced, Non-Resectable HPV Type 16 and/or 18 Positive Cervical Cancer. ClinicalTrials.gov. 6-19. [Zugriffsdatum: 04.09.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03444376">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03444376</a>	A6 anderer Studientyp
24.	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: 04.09.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03454451">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03454451</a>	A2 andere Intervention
25.	NCT03476681	Phase 1/2 With Expansion Cohorts in a Study of NEO-201 in Adults With Chemo-Resistant Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 1-18. [Zugriffsdatum: 04.09.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03476681">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03476681</a>	A6 anderer Studientyp
26.	NCT03514121	A Phase 1a/1b Study of FPA150, an Anti-B7-H4 Antibody, in Patients With Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 3-27. [Zugriffsdatum: 04.09.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03514121">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03514121</a>	A6 anderer Studientyp
27.	NCT03517449	A Multicenter, Open-label, Randomized, Phase 3 Trial to Compare the Efficacy and Safety of Lenvatinib in Combination With Pembrolizumab Versus Treatment of Physician's Choice in Participants With Advanced Endometrial Cancer. ClinicalTrials.gov. 6-11. [Zugriffsdatum: 04.09.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03517449">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03517449</a>	A2 andere Intervention
28.	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: 04.09.2024].	A2 andere Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03589339">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03589339</a>	
29.	NCT03635567	A Phase 3 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Pembrolizumab (MK-3475) Plus Chemotherapy Versus Chemotherapy Plus Placebo for the First-Line Treatment of Persistent, Recurrent, or Metastatic Cervical Cancer (KEYNOTE-826). ClinicalTrials.gov. 0-25. [Zugriffsdatum: 04.09.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03635567">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03635567</a>	A1 andere Population
30.	NCT03694834	Window of Opportunity Pilot Study of Pembrolizumab in Obesity-driven Endometrial Cancer. ClinicalTrials.gov. 3-29. [Zugriffsdatum: 04.09.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03694834">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03694834</a>	A6 anderer Studientyp
31.	NCT03786081	A Phase 1b/2 Open-Label Trial of Tisotumab Vedotin (HuMax®-TF-ADC) Monotherapy and in Combination With Other Agents in Subjects With Recurrent or Stage IVB Cervical Cancer. ClinicalTrials.gov. 2-27. [Zugriffsdatum: 04.09.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03786081">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03786081</a>	A6 anderer Studientyp
32.	NCT03835819	A Phase 2, Two-stage, Study of Mirvetuximab Soravtansine (IMGN853) in Combination With Pembrolizumab in Patients With Microsatellite Stable (MSS) Recurrent or Persistent Endometrial Cancer (EC). ClinicalTrials.gov. 1-02. [Zugriffsdatum: 04.09.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03835819">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03835819</a>	A6 anderer Studientyp
33.	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: 04.09.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03849469">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03849469</a>	A6 anderer Studientyp
34.	NCT03884101	A Phase 3 Randomized, Open-Label, Study of Pembrolizumab (MK-3475) Plus Lenvatinib (E7080/MK-7902) Versus Chemotherapy for First-line Treatment of Advanced or Recurrent Endometrial Carcinoma (LEAP-001). ClinicalTrials.gov. 4-11. [Zugriffsdatum: 04.09.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03884101">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03884101</a>	A2 andere Intervention
35.	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: 04.09.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03917381">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03917381</a>	A2 andere Intervention
36.	NCT03932409	A Phase Ib Trial of Vaginal Cuff Brachytherapy + Pembrolizumab (MK3475) Followed by 3 Cycles of Dose	A6 anderer



Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		Dense Paclitaxel/q 21 Day Carboplatin + Pembrolizumab (MK3475) in High Intermediate Risk Endometrial Cancer. ClinicalTrials.gov. 2-19. [Zugriffsdatum: 04.09.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03932409">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03932409</a>	Studientyp
37.	NCT04014530	Study of Pembrolizumab Combined With Ataluren In Patients With Metastatic pMMR and dMMR Colorectal Adenocarcinomas or Metastatic dMMR Endometrial Carcinoma: the ATAPEMBRO Study. ClinicalTrials.gov. 8-01. [Zugriffsdatum: 04.09.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04014530">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04014530</a>	A6 anderer Studientyp
38.	NCT04044859	A Phase 1 Dose Escalation Study To Assess Safety And Efficacy Of ADP-A2M4CD8 As Monotherapy Or In Combination With Either Nivolumab Or Pembrolizumab In HLA-A2+ Subjects With MAGE-A4 Positive Tumors (SURPASS). ClinicalTrials.gov. 8-20. [Zugriffsdatum: 04.09.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04044859">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04044859</a>	A6 anderer Studientyp
39.	NCT04197219	Pembrolizumab With Axitinib in Recurrent Endometrial Cancer With Deficient Mismatch Repair System Post PD1 Exposure: Phase II Trial. ClinicalTrials.gov. 2-01. [Zugriffsdatum: 04.09.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04197219">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04197219</a>	A6 anderer Studientyp
40.	NCT04214067	A Phase III Randomized Trial of Radiation +/- Pembrolizumab (MK-3475) for Newly Diagnosed Early Stage High Intermediate Risk Mismatch Repair Deficient (dMMR) Endometrioid Endometrial Cancer. ClinicalTrials.gov. 4-09. [Zugriffsdatum: 04.09.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04214067">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04214067</a>	A2 andere Intervention
41.	NCT04221945	A Randomized, Phase 3, Double-Blind Study of Chemoradiotherapy With or Without Pembrolizumab for the Treatment of High-risk, Locally Advanced Cervical Cancer (KEYNOTE-A18/ENGOT-cx11/GOG-3047). ClinicalTrials.gov. 5-12. [Zugriffsdatum: 04.09.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04221945">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04221945</a>	A1 andere Population
42.	NCT04230954	A Phase II Study of Cabozantinib (XL184) Plus Pembrolizumab for Recurrent, Persistent and/or Metastatic Cervical Cancer. ClinicalTrials.gov. 4-16. [Zugriffsdatum: 04.09.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04230954">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04230954</a>	A6 anderer Studientyp
43.	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: 04.09.2024]. Verfügbar unter:	A6 anderer Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		<a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04234113">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04234113</a>	
44.	NCT04238988	Phase II Study on Carboplatin-Paclitaxel-Pembrolizumab in Neoadjuvant Treatment of Locally Advanced Cervical Cancer. ClinicalTrials.gov. 2-18. [Zugriffsdatum: 04.09.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04238988">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04238988</a>	A6 anderer Studientyp
45.	NCT04262089	Neo-adjuvant Pembrolizumab in dMMR/ POLE-EDM Uterine Cancer Patients: a Feasibility Study. ClinicalTrials.gov. 1-01. [Zugriffsdatum: 04.09.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04262089">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04262089</a>	A6 anderer Studientyp
46.	NCT04301011	A Phase 1/2a, Multicenter, Open-label Trial of TBio-6517, an Oncolytic Vaccinia Virus, Administered Alone and in Combination With Pembrolizumab, in Patients With Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 6-02. [Zugriffsdatum: 04.09.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04301011">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04301011</a>	A6 anderer Studientyp
47.	NCT04344795	Phase 1a/1b Open Label Dose-escalation and Expansion Study of TPST-1495 as a Single Agent and in Combination With Pembrolizumab in Subjects With Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 5-06. [Zugriffsdatum: 04.09.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04344795">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04344795</a>	A6 anderer Studientyp
48.	NCT04357873	Phase II Basket Trial Evaluating the Efficacy of a Combination of Pembrolizumab and Vorinostat in Patients With Recurrent and/or Metastatic Squamous Cell Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 0-28. [Zugriffsdatum: 04.09.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04357873">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04357873</a>	A6 anderer Studientyp
49.	NCT04389632	A Phase 1 Study of SGN-B6A in Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 6-08. [Zugriffsdatum: 04.09.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04389632">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04389632</a>	A6 anderer Studientyp
50.	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: 04.09.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04460456">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04460456</a>	A6 anderer Studientyp
51.	NCT04483544	Immunotherapy in Combination With PARP Inhibition in Advanced Cervical Cancer Patients Functionally Competent or Deficient for the Fanconi Anemia Repair Pathway. ClinicalTrials.gov. 2-03. [Zugriffsdatum: 04.09.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04483544">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04483544</a>	A6 anderer Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
52.	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: 04.09.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04485013">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04485013</a>	A6 anderer Studientyp
53.	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: 04.09.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04585750">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04585750</a>	A6 anderer Studientyp
54.	NCT04611139	Pilot Feasibility and Efficacy Trial of a Novel Reversible LSD1 Inhibitor SP-2577 (Seclidemstat) Plus Pembrolizumab in Select SWI/SNF-mutant Gynecologic Cancers. ClinicalTrials.gov. 2-31. [Zugriffsdatum: 04.09.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04611139">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04611139</a>	A6 anderer Studientyp
55.	NCT04631731	Risk Factors of Immune-Checkpoint Inhibitors Mediated Liver, Gastrointestinal, Endocrine and Skin Toxicity. ClinicalTrials.gov. 2-15. [Zugriffsdatum: 04.09.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04631731">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04631731</a>	A3 andere Vergleichstherapie
56.	NCT04634877	A Phase 3, Randomized, Double-Blind Study of Pembrolizumab Versus Placebo in Combination With Adjuvant Chemotherapy With or Without Radiotherapy for the Treatment of Newly Diagnosed High-Risk Endometrial Cancer After Surgery With Curative Intent (KEYNOTE-B21 / ENGOT-en11 / GOG-3053). ClinicalTrials.gov. 1-10. [Zugriffsdatum: 04.09.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04634877">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04634877</a>	A1 andere Population
57.	NCT04641728	A Phase 2 Study of Pembrolizumab in Combination With Olaparib in Patients With Recurrent or Metastatic Cervical Cancer Who Had Disease Progression During or After Platinum-based Chemotherapy. ClinicalTrials.gov. 1-01. [Zugriffsdatum: 04.09.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04641728">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04641728</a>	A6 anderer Studientyp
58.	NCT04652076	A Randomized, Multicenter, Open Label, Phase I/II Study to Evaluate the Safety, Clinical and Biological Activity of a Humanized Monoclonal Antibody Targeting Netrin-1 (NP137) in Combination With Carboplatin Plus Paclitaxel and/or Pembrolizumab in Patients With Locally Advanced/Metastatic Endometrial Carcinoma or Cervix Carcinoma Progressing/Relapsing After at Least One Prior Systemic Chemotherapy. ClinicalTrials.gov. 2-14. [Zugriffsdatum: 04.09.2024].	A2 andere Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04652076">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04652076</a>	
59.	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: 04.09.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04660929">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04660929</a>	A6 anderer Studientyp
60.	NCT04712851	A Phase II Open-Label, Single Arm Pilot Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Pembrolizumab for High-Grade Cervical Intraepithelial Neoplasia. ClinicalTrials.gov. 6-30. [Zugriffsdatum: 04.09.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04712851">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04712851</a>	A6 anderer Studientyp
61.	NCT04781088	Phase II Study With Safety Lead-In of Lenvatinib, Pembrolizumab, and Weekly Paclitaxel for Recurrent Endometrial, Epithelial Ovarian, Fallopian Tube and Primary Peritoneal Cancer. ClinicalTrials.gov. 9-01. [Zugriffsdatum: 04.09.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04781088">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04781088</a>	A6 anderer Studientyp
62.	NCT04865289	A Phase 3 Randomized, Open-Label, Study of Pembrolizumab (MK-3475) Plus Lenvatinib (E7080/MK-7902) Versus Chemotherapy for First-line Treatment of Advanced or Recurrent Endometrial Carcinoma (LEAP-001). ClinicalTrials.gov. 0-22. [Zugriffsdatum: 04.09.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04865289">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04865289</a>	A2 andere Intervention
63.	NCT04865887	A Phase II Trial of Combination Therapy of Pembrolizumab and Lenvatinib in Patients With Locally Advanced or Metastatic Cervical Cancer. ClinicalTrials.gov. 0-07. [Zugriffsdatum: 04.09.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04865887">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04865887</a>	A6 anderer Studientyp
64.	NCT04919629	Randomized Phase 2 Trial of APL-2 With Pembrolizumab vs. APL-2 With Pembrolizumab and Bevacizumab vs. Bevacizumab Alone in Patients With Recurrent Ovarian Cancer and Persistent Malignant Effusion. ClinicalTrials.gov. 4-27. [Zugriffsdatum: 04.09.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04919629">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04919629</a>	A1 andere Population
65.	NCT04956640	A Phase 1/2 Study of LY3537982 in Patients With KRAS G12C-Mutant Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 7-19. [Zugriffsdatum: 04.09.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04956640">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04956640</a>	A6 anderer Studientyp
66.	NCT04976634	An Open-label, Multicenter, Phase 2 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Pembrolizumab Plus Lenvatinib in Combination With Belzutifan in Multiple Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 8-18. [Zugriffsdatum: 04.09.2024].	A2 andere Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04976634">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04976634</a>	
67.	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: 04.09.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05007106">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05007106</a>	A2 andere Intervention
68.	NCT05036681	A Phase II Study of Futibatinib and Pembrolizumab in Metastatic Microsatellite Stable Endometrial Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 9-30. [Zugriffsdatum: 04.09.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05036681">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05036681</a>	A2 andere Intervention
69.	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: 04.09.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05069935">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05069935</a>	A6 anderer Studientyp
70.	NCT05077215	A Phase 3, Randomized, Open-Label, Active-Controlled, Superiority Trial of EG007, Added to the Combination of Lenvatinib Plus Pembrolizumab vs. Lenvatinib Plus Pembrolizumab in Patients With Advanced Endometrial Cancer. ClinicalTrials.gov. 4-12. [Zugriffsdatum: 04.09.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05077215">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05077215</a>	A2 andere Intervention
71.	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: 04.09.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05086692">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05086692</a>	A2 andere Intervention
72.	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: 04.09.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05092373">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05092373</a>	A6 anderer Studientyp
73.	NCT05106127	A Phase 2, Open-Label, Safety Lead-In With Long Term Safety Study of EG-007, Added to the Combination of Lenvatinib Plus Pembrolizumab. ClinicalTrials.gov. 5-03. [Zugriffsdatum: 04.09.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05106127">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05106127</a>	A6 anderer Studientyp
74.	NCT05147558	A Phase II Trial of Pembrolizumab Plus Lenvatinib for the Treatment of Patients With Advanced Uterine and Ovarian Carcinosarcomas. ClinicalTrials.gov. 2-23. [Zugriffsdatum:	A6 anderer Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		04.09.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05147558">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05147558</a>	
75.	NCT05156268	A Phase II Trial of Pembrolizumab Plus Olaparib for the Treatment of Patients With Persistent/Recurrent Endometrial Cancers. ClinicalTrials.gov. 1-27. [Zugriffsdatum: 04.09.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05156268">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05156268</a>	A6 anderer Studientyp
76.	NCT05173987	A Phase 3 Randomized, Open-label, Active-comparator Controlled Clinical Study of Pembrolizumab Versus Platinum Doublet Chemotherapy in Participants With Mismatch Repair Deficient (dMMR) Advanced or Recurrent Endometrial Carcinoma in the First-line Setting (KEYNOTE-C93/GOG-3064/ENGOT-en15). ClinicalTrials.gov. 2-03. [Zugriffsdatum: 04.09.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05173987">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05173987</a>	A2 andere Intervention
77.	NCT05231122	Randomized Phase 2 Clinical Trial of Pembrolizumab Combined With Bevacizumab With or Without Agonist Anti-CD40 CDX-1140 in Patients With Recurrent Ovarian Cancer. ClinicalTrials.gov. 3-12. [Zugriffsdatum: 04.09.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05231122">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05231122</a>	A1 andere Population
78.	NCT05263492	A Multicenter, Open-Label Phase 2 Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Lenvatinib in Combination With Pembrolizumab in Black Participants With Mismatch Repair-Proficient Recurrent Endometrial Cancer. ClinicalTrials.gov. 4-01. [Zugriffsdatum: 04.09.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05263492">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05263492</a>	A6 anderer Studientyp
79.	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: 04.09.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05269381">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05269381</a>	A6 anderer Studientyp
80.	NCT05375136	A Post Marketing Surveillance Study of Lenvatinib in Combination With Pembrolizumab in Korean Patients. ClinicalTrials.gov. 6-25. [Zugriffsdatum: 04.09.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05375136">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05375136</a>	A2 andere Intervention
81.	NCT05393635	A Phase 1, Open-Label, Multicenter Study Evaluating the Safety, Feasibility, and Preliminary Efficacy of ITIL-168 With Pembrolizumab in Subjects With Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2-08. [Zugriffsdatum: 04.09.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05393635">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05393635</a>	A6 anderer Studientyp
82.	NCT05419817	Pembrolizumab With Sitravatinib in Recurrent Endometrial Cancer and Other Solid Tumors With Deficient Mismatch	A6 anderer

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		Repair System Post PD1 Exposure: Phase II Trial. ClinicalTrials.gov. 9-08. [Zugriffsdatum: 04.09.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05419817">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05419817</a>	Studientyp
83.	NCT05572684	A Phase 1b/2, Open-Label, Safety, Tolerability and Efficacy Study of NC410 Plus Pembrolizumab for Participants With Advanced Unresectable and/or Metastatic Immune Checkpoint Inhibitor (ICI) Refractory Solid Tumors or ICI Naïve MSS/MSI-Low Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 0-06. [Zugriffsdatum: 04.09.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05572684">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05572684</a>	A6 anderer Studientyp
84.	NCT05579366	Phase 1/2 Study of PRO1184 in Patients With Locally Advanced and/or Metastatic Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2-07. [Zugriffsdatum: 04.09.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05579366">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05579366</a>	A6 anderer Studientyp
85.	NCT05603910	Phase 1 Clinical Trial of Lenvatinib, Pembrolizumab and Hypofractionated Pelvic Radiation Therapy for Mismatch Repair Proficient (pMMR) Recurrent/Unresectable Endometrial Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 4-15. [Zugriffsdatum: 04.09.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05603910">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05603910</a>	A6 anderer Studientyp
86.	NCT05619913	The EPOCH Study: Phase II Open Labelled Study Investigating the Use of Single Agent Eribulin and Eribulin in Combination With Pembrolizumab in Relapsed Tubo-ovarian or Uterine Carcinosarcoma. ClinicalTrials.gov. 5-22. [Zugriffsdatum: 04.09.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05619913">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05619913</a>	A2 andere Intervention
87.	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: 04.09.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05708950">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05708950</a>	A2 andere Intervention
88.	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: 04.09.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05714553">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05714553</a>	A6 anderer Studientyp
89.	NCT05761951	Phase 2 Study Evaluating the Efficacy of the Combination of DKN-01 (DKK1 Inhibitor, Leap Therapeutics) and Pembrolizumab in the Treatment of Advanced or Recurrent Endometrial Cancer. ClinicalTrials.gov. 8-29. [Zugriffsdatum: 04.09.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05761951">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05761951</a>	A2 andere Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
90.	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: 04.09.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05887492">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05887492</a>	A6 anderer Studientyp
91.	NCT05920798	FRαDCs Plus Pembrolizumab for Patients With Advanced Stage Ovarian Cancer. ClinicalTrials.gov. 9-28. [Zugriffsdatum: 04.09.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05920798">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05920798</a>	A6 anderer Studientyp
92.	NCT06036836	A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Phase 2, Basket Study of MK-4280A, a Coformulation of Favezelimab (MK-4280) With Pembrolizumab (MK-3475) in Selected Solid Tumors (KeyForm-010). ClinicalTrials.gov. 9-29. [Zugriffsdatum: 04.09.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06036836">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06036836</a>	A2 andere Intervention
93.	NCT06046274	A Phase 2 Exploratory, Multicenter, Open-Label Trial to Determine the Safety and Preliminary Clinical Activity of GEN1046 in Combination With Anticancer Agents in Subjects With Advanced Endometrial Cancer. ClinicalTrials.gov. 0-01. [Zugriffsdatum: 04.09.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06046274">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06046274</a>	A6 anderer Studientyp
94.	NCT06099418	A Two-Arm Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase 2 Selection Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of VB10.16 Alone or in Combination With Atezolizumab in Patients With HPV16-Positive, PD-L1-positive, Recurrent or Metastatic Cervical Cancer Who Are Refractory to Pembrolizumab With Chemotherapy With/Without Bevacizumab. ClinicalTrials.gov. 4-18. [Zugriffsdatum: 04.09.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06099418">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06099418</a>	A1 andere Population
95.	NCT06157151	A Randomized, Open-label, Two-arm, Multicenter Phase 2 Study to Evaluate Efficacy and Safety of PRGN-2009 in Combination With Pembrolizumab Versus Pembrolizumab Monotherapy in Patients With Recurrent or Metastatic Cervical Cancer. ClinicalTrials.gov. 4-08. [Zugriffsdatum: 04.09.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06157151">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06157151</a>	A1 andere Population
96.	NCT06180733	Neo-adjuvant Pembrolizumab as an Alternative Treatment for MMRd Uterine Cancer, a Phase II Efficacy Study. ClinicalTrials.gov. 2-01. [Zugriffsdatum: 04.09.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06180733">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06180733</a>	A6 anderer Studientyp
97.	NCT06253494	Phase I/II Trial of Pembrolizumab, Lenvatinib and IL-15 Superagonist N-803 in Combination With HER2 Targeting	A6 anderer Studientyp



Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		Autologous Dendritic Cell (AdHER2DC) Vaccine in Participants With Advanced or Metastatic Endometrial Cancer (EC). ClinicalTrials.gov. 5-14. [Zugriffsdatum: 04.09.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06253494">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06253494</a>	
98.	NCT06266338	A Phase 2A, Prospective, Open Label, Single Institution Study of Pembrolizumab and Lenvatinib in Metastatic and Recurrent Cervix Cancer (LenPem Cervix). ClinicalTrials.gov. 3-11. [Zugriffsdatum: 04.09.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06266338">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06266338</a>	A6 anderer Studientyp
99.	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: 04.09.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06270706">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06270706</a>	A6 anderer Studientyp
100.	NCT06366347	Phase 2, Randomized, Trial of Maintenance Letrozole/Abemaciclib vs Pembrolizumab After Systemic Therapy in Patients With Advanced or Recurrent Estrogen Receptor Positive, Mismatch Repair Proficient, TP53 Wild-type Endometrial Cancer. ClinicalTrials.gov. 4-09. [Zugriffsdatum: 04.09.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06366347">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06366347</a>	A2 andere Intervention
101.	NCT06502743	Phase 2 Study of First-line Carboplatin and Paclitaxel in Combination With Pembrolizumab, Followed by Maintenance Pembrolizumab With or Without Nesuparib, in Patients With Newly Diagnosed Advanced or Recurrent MMR-proficient (pMMR) Endometrial Cancer. ClinicalTrials.gov. 4-08. [Zugriffsdatum: 04.09.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06502743">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06502743</a>	A2 andere Intervention
102.	NCT06529809	Accelerated Brachytherapy Forward Chemo Radiation Therapy (ABC-RT) for Locally-advanced Cervical Cancer. ClinicalTrials.gov. 9-30. [Zugriffsdatum: 04.09.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06529809">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06529809</a>	A6 anderer Studientyp
103.	NCT06543576	A Prospective Cohort Study of Integrating Radiotherapy Into Chemotherapy With Pembrolizumab and Bevacizumab in Newly Diagnosed Stage IVB Cervical Cancer. ClinicalTrials.gov. 1-31. [Zugriffsdatum: 04.09.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06543576">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06543576</a>	A6 anderer Studientyp
104.	NCT06549855	PD-1 Inhibitor Combined With Progesterone Treatment in Fertility Sparing Therapy for Mismatch Repair-deficient	A6 anderer Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		Endometrial Cancer. ClinicalTrials.gov. 4-10. [Zugriffsdatum: 04.09.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06549855">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06549855</a>	
<b>EU-Clinical Trials Register (EU-CTR)</b>			
105.	2015-002067-41	A Clinical Trial of Pembrolizumab (MK-3475) Evaluating Predictive Biomarkers in Subjects with Advanced Solid Tumors (KEYNOTE 158). EU-CTR. 2015. [Zugriffsdatum: 04.09.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2015-002067-41">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2015-002067-41</a>	A6 anderer Studientyp
106.	2017-002824-26	Phase II trial of Pembrolizumab in combination with Doxorubicin in Advanced, Recurrent or Metastatic Endometrial Cancer (TOPIC). EU-CTR. 2018. [Zugriffsdatum: 04.09.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-002824-26">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-002824-26</a>	A6 anderer Studientyp
107.	2017-004387-35	A Multicenter, Open-label, Randomized, Phase 3 Trial to Compare the Efficacy and Safety of Lenvatinib in Combination with Pembrolizumab Versus Treatment of Physician's Choice in Participants with Advanced Endometrial Cancer. EU-CTR. 2018. [Zugriffsdatum: 04.09.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-004387-35">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-004387-35</a>	A2 andere Intervention
108.	2018-001440-53	A Phase 3 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Pembrolizumab (MK-3475) Plus Chemotherapy Versus Chemotherapy Plus Placebo for the First-Line Treatment of Persistent, Recurrent, or Metastatic Cervical Cancer (KEYNOTE-826). EU-CTR. 2018. [Zugriffsdatum: 04.09.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-001440-53">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-001440-53</a>	A1 andere Population
109.	2017-004758-40	A Phase 1b/2 Open-Label Trial of Tisotumab Vedotin (HuMax®-TF-ADC) Monotherapy and in Combination with Other Agents in Subjects with Recurrent or Stage IVB Cervical Cancer. EU-CTR. 2018. [Zugriffsdatum: 04.09.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-004758-40">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-004758-40</a>	A6 anderer Studientyp
110.	2018-003009-24	A Phase 3 Randomized, Open-Label, Study of Pembrolizumab (MK-3475) Plus Lenvatinib (E7080/MK-7902) Versus Chemotherapy for First-line Treatment of Advanced or Recurrent Endometrial Carcinoma (LEAP-001). EU-CTR. 2019. [Zugriffsdatum: 04.09.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-</a>	A2 andere Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-003009-24">search/search?query=2018-003009-24</a>	
111.	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: 04.09.2024]. 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>	A2 andere Intervention
112.	2020-003424-17	A Phase 3, Randomized, Double-Blind Study of Pembrolizumab versus Placebo in Combination With Adjuvant Chemotherapy With or Without Radiotherapy for the Treatment of Newly Diagnosed High-Risk Endometrial Cancer After Surgery With Curative Intent (KEYNOTE-B21 / ENGOT-en11 / GOG-3053). EU-CTR. 2020. [Zugriffsdatum: 04.09.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-003424-17">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-003424-17</a>	A1 andere Population
113.	2020-000172-38	A randomised, multicentre, open label, Phase I/II study to evaluate the safety (Phase I - safety run in), clinical and biological activity (Phase II) of a humanized monoclonal antibody targeting Netrin-1 (NP137) in combination with carboplatin plus paclitaxel and/or pembrolizumab in patients with locally advanced/metastatic endometrial carcinoma or cervix carcinoma progressing/relapsing after at least one prior systemic chemotherapy. EU-CTR. 2020. [Zugriffsdatum: 04.09.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-000172-38">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-000172-38</a>	A2 andere Intervention
114.	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: 04.09.2024]. 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
115.	2021-003185-12	A Phase 3 Randomized, Open-label, Active-comparator Controlled Clinical Study of Pembrolizumab versus Platinum Doublet Chemotherapy in Participants With Mismatch Repair Deficient (dMMR) Advanced or Recurrent Endometrial Carcinoma in the First-line Setting (KEYNOTE-C93/GOG-3064/ENGOT-en15). EU-CTR. 2022. [Zugriffsdatum: 04.09.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-003185-12">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-003185-12</a>	A2 andere Intervention
116.	2022-003922-27	Neo-adjuvant Pembrolizumab as alternative to radio(chemo)therapy in MMRd uterine cancer. EU-CTR. 2024. [Zugriffsdatum: 04.09.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2022-003922-27">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2022-003922-27</a>	A6 anderer Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2022-003922-27">search/search?query=2022-003922-27</a>	
117.	2012-003030-17	Randomized, Phase II Study of MK-3475 versus Chemotherapy in Patients with Advanced Melanoma. EU-CTR. 2012. [Zugriffsdatum: 04.09.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2012-003030-17">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2012-003030-17</a>	A1 andere Population
118.	2012-004907-10	A Multi-Center, Randomized, Controlled, Three-Arm, Phase III Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Two Dosing Schedules of Pembrolizumab (MK-3475) Compared to Ipilimumab in Patients with Advanced Melanoma. EU-CTR. 2013. [Zugriffsdatum: 04.09.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2012-004907-10">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2012-004907-10</a>	A1 andere Population
119.	2016-001569-97	A phase II Investigation of Pembrolizumab (Keytruda) in combination with radiation and an immune modulatory cocktail in patients with cervical and uterine cancer. EU-CTR. 2017. [Zugriffsdatum: 04.09.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2016-001569-97">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2016-001569-97</a>	A2 andere Intervention
120.	2016-003447-11	A Phase 2, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety Using Autologous Tumor Infiltrating Lymphocytes (LN-145) in Patients with Recurrent, Metastatic or Persistent Cervical Carcinoma. EU-CTR. 2017. [Zugriffsdatum: 04.09.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2016-003447-11">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2016-003447-11</a>	A1 andere Population
121.	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: 04.09.2024]. 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>	A2 andere Intervention
122.	2017-000300-26	A Multicenter, Open-Label Phase 1b/2 Trial of Lenvatinib (E7080) Plus Pembrolizumab in Subjects With Selected Solid Tumors. EU-CTR. 2017. [Zugriffsdatum: 04.09.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-000300-26">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-000300-26</a>	A2 andere Intervention
123.	2017-004168-36	A phase II study of pembrolizumab in patients with advanced gynaecological clear cell cancer. EU-CTR. 2019. [Zugriffsdatum: 04.09.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-004168-36">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-004168-36</a>	A6 anderer Studientyp
124.	2019-000318-12	MITO CERV 3:Phase II study on Carboplatin-Paclitaxel-Pembrolizumab in neoadjuvant treatment of locally	A1 andere

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		advanced cervical cancer. EU-CTR. 2021. [Zugriffsdatum: 04.09.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-000318-12">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-000318-12</a>	Population
125.	2019-000907-34	A Phase I/II Study of TheraT® Vector(s) Expressing Human Papillomavirus 16 Positive (HPV 16+) Specific Antigens in Patients with HPV 16+ Confirmed Cancers. EU-CTR. 2021. [Zugriffsdatum: 04.09.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-000907-34">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-000907-34</a>	A2 andere Intervention
126.	2019-002247-23	Single arm phase II study on Pembrolizumab in preneoplastic high grade HPV-related vulvar and cervical lesions. EU-CTR. 2021. [Zugriffsdatum: 04.09.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-002247-23">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-002247-23</a>	A6 anderer Studientyp
127.	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: 04.09.2024]. 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
128.	2020-000138-16	A Phase 2b, Open-label, Single-arm, Multi-centre Study Assessing the Efficacy and Safety of Adavosertib as Treatment for Recurrent or Persistent Uterine Serous Carcinoma (ADAGIO). EU-CTR. 2020. [Zugriffsdatum: 04.09.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-000138-16">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-000138-16</a>	A2 andere Intervention
129.	2021-004277-31	A phase I/IIa open label study to assess the safety, tolerability, immunogenicity and clinical activity of EI-201 mRNA immunotherapy given intravenously in subjects with recurrent or metastatic HPV16 positive carcinoma. EU-CTR. 2021. [Zugriffsdatum: 04.09.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-004277-31">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-004277-31</a>	A1 andere Population
130.	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: 04.09.2024]. 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>	A2 andere Intervention

**Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche**

Nicht zutreffend

**Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien**

Nicht zutreffend

**Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen**

Nicht zutreffend

**Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT**

*Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-85 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 4-85 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.*

Tabelle 4-85 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie KEYNOTE 868

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>Studienziel</b>		
<b>2 b</b>	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Eine randomisierte, placebo-kontrollierte Phase-III-Studie zur Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit von Pembrolizumab in Kombination mit Paclitaxel und Carboplatin gegenüber einer Therapie mit Paclitaxel und Carboplatin bei Patient:innen mit fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom  Das <b>primäre Ziel der Studie</b> ist der Vergleich des Progressionsfreien Überlebens (PFS) zwischen den Behandlungsarmen.
<b>Methoden</b>		
<b>3</b>	Studiendesign	
<b>3a</b>	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte, multizentrische Phase-III-Studie. Geeignete Patient:innen wurden mit Zuteilungsverhältnis 1 : 1 in die folgenden Behandlungsgruppen randomisiert: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kontrollarm: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Kombinationsphase: Placebo in Kombination mit Chemotherapie (Paclitaxel + Carboplatin) für 6 Zyklen</li> <li>○ Erhaltungsphase: Placebo für bis zu 14 Zyklen</li> </ul> </li> <li>• Interventionsarm: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Kombinationsphase: Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie (Paclitaxel + Carboplatin) für 6 Zyklen</li> <li>○ Erhaltungsphase: Pembrolizumab für bis zu 14 Zyklen</li> </ul> </li> </ul>
<b>3b</b>	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Es gibt 13 Amendments, wobei Amendment 1 vor dem Einschluss des:der ersten ersten Patient:in stattfand.  <u>Amendment 1 vom 03.07.2019:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Das PFS wird nach RECIST 1.1 beurteilt</li> <li>• Bewertung ORR nach RECIST 1.1 erfolgt durch das BICR oder den Prüfarzt nach Behandlungsarm und MMR-Status (pMMR/dMMR) bei Patient:innen, die mit messbarer Erkrankung in die Studie eingeschlossen werden</li> <li>• Die Bewertung des DOR erfolgt durch das BICR oder den Prüfarzt nach Behandlungsarm und MMR-Status bei Patient:innen, die mit messbarer Erkrankung in die Studie eingeschlossen wurden</li> <li>• Die Zwischenanalyse wird sich primär auf die Wirksamkeit beziehen</li> </ul>



Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p data-bbox="730 275 1077 304"><u>Amendment 2 vom 24.09.2019:</u></p> <ul data-bbox="783 315 1393 595" style="list-style-type: none"> <li data-bbox="783 315 1393 371">• Unkomplizierte Harnwegsinfektionen führen nicht zum Ausschluss von Patient:innen</li> <li data-bbox="783 383 1393 595">• Eine Zwischenanalyse zur Wirksamkeit wird durchgeführt, nachdem die Population (sowohl pMMR als auch dMMR) die Rekrutierung abgeschlossen hat, auch wenn zuvor eine ausreichende Anzahl (definiert als 50 % der Informationsfraktion) von PFS-Ereignissen beobachtet wird</li> </ul> <p data-bbox="730 645 1077 674"><u>Amendment 5 vom 14.10.2020:</u></p> <ul data-bbox="783 685 1393 965" style="list-style-type: none"> <li data-bbox="783 685 1393 842">• Die Erhaltungstherapie wird alle 6 Wochen (vorher 3 Wochen) mit einer Pembrolizumab-Dosis von 400 mg (vorher 200 mg) durchgeführt. Insgesamt werden bis zu 20 Behandlungszyklen (Kombination- und Erhaltungsphase) durchgeführt.</li> <li data-bbox="783 853 1393 965">• Erweiterung des Entblindungsprozesses: Entblindung bei Fortschreiten der Erkrankung zur Planung der Folgetherapie; Entblindung bei Sicherheitsbedenken durch COVID-19</li> </ul> <p data-bbox="730 1014 1077 1043"><u>Amendment 7 vom 21.05.2021:</u></p> <ul data-bbox="783 1055 1393 1144" style="list-style-type: none"> <li data-bbox="783 1055 1393 1144">• Schwere Überempfindlichkeitsreaktionen auf Paclitaxel und/oder Carboplatin sind ein Ausschlusskriterium</li> </ul> <p data-bbox="730 1193 1077 1223"><u>Amendment 11 vom 30.09.2022:</u></p> <ul data-bbox="783 1234 1393 1480" style="list-style-type: none"> <li data-bbox="783 1234 1393 1480">• Wenn die Rekrutierung für beide Populationen (dMMR und pMMR) abgeschlossen ist, bevor 50 % der Informationsfraktion in einer der beiden Populationen erreicht ist, wird erwartet, bis mindestens 50 % der Informationsfraktion in dieser Population erreicht ist, bevor die Zwischenanalyse zur Wirksamkeit durchgeführt wird. Jede Population wird separat und unabhängig bewertet.</li> </ul> <p data-bbox="730 1529 1077 1559"><u>Amendment 13 vom 17.06.2024:</u></p> <ul data-bbox="783 1570 1393 1906" style="list-style-type: none"> <li data-bbox="783 1570 1393 1715">• Festlegung des Studienendes und der finalen OS-Analyse auf Juli 2027, zu dem der Datenstand eingefroren wird und verbleibende prospektiv spezifizierte Analysen auf Basis des Datenstands durchgeführt werden</li> <li data-bbox="783 1727 1393 1839">• Abschnitt zu Statistischen Annahmen um Zusammenfassung der Zwischenanalyse zur Machbarkeit und Wirksamkeit aktualisiert und ergänzt</li> <li data-bbox="783 1850 1393 1906">• Toleranzfenster für Follow Up-Erhebungen hinzugefügt</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><u>Additional Changes in Planned Analyses (CSR vom 05.12.2023):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Der explorative Endpunkt PFS2 wird hinzugefügt</li> <li>• Die Analysepopulation für die Wirksamkeitsanalyse (ITT) wird unterteilt in eine pMMR- und dMMR-Population</li> <li>• Weitere Sensitivitätsanalysen für PFS, OS und ORR werden hinzugefügt</li> </ul>
<b>4</b>	Probanden / Patienten	
<b>4a</b>	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p><u>Einschlusskriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Weiblich und Alter <math>\geq 18</math> Jahre</li> <li>• Angemessene Organfunktion</li> <li>• ECOG-Leistungsstatus von 0, 1 oder 2</li> <li>• Endometriumkarzinom als messbare Erkrankung im Stadium III oder Stadium IVA oder Erkrankung im Stadium IVB oder rezidivierendes Endometriumkarzinom (messbar/nicht messbar)</li> <li>• Bei Patient:innen mit messbarer Erkrankung werden die Läsionen nach RECIST 1.1 definiert und überwacht. Eine messbare Erkrankung ist definiert als mindestens eine Läsion, die in mindestens einer Dimension genau gemessen werden konnte (längster zu erfassender Durchmesser). Jede Läsion muss bei der Messung mittels CT oder MRT <math>\geq 10</math> mm groß sein. Die Lymphknoten müssen bei der CT- oder MRT-Messung in der kurzen Achse <math>\geq 15</math> mm groß sein.</li> <li>• Vorherige Therapie: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Die Patient:innen können erhalten haben: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Keine vorherige Chemotherapie zur Behandlung des Endometriumkarzinoms oder</li> <li>▪ Vorherige adjuvante Chemotherapie (z. B. Paclitaxel/Carboplatin allein oder als Bestandteil einer gleichzeitigen Chemo- und Strahlentherapie [mit oder ohne Cisplatin]), sofern die adjuvante Chemotherapie <math>\geq 12</math> Monate vor der Registrierung/ Stratifizierung/ Randomisierung abgeschlossen wird</li> </ul> </li> <li>○ Die Patient:innen können eine vorherige Strahlentherapie zur Behandlung des Endometriumkarzinoms erhalten haben. Die vorherige Strahlentherapie kann eine pelvine Strahlentherapie, eine pelvine/para-aortale Strahlentherapie mit erweitertem Feld, eine intravaginale Brachytherapie und/oder eine palliative Strahlentherapie umfassen. Alle</li> </ul> </li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Strahlentherapien müssen mindestens 4 Wochen vor der Registrierung/ Stratifizierung/ Randomisierung abgeschlossen werden</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Die Patient:innen dürfen zuvor eine Hormontherapie zur Behandlung des Endometriumkarzinoms erhalten haben. Alle Hormontherapien müssen mindestens 3 Wochen vor der Registrierung/ Stratifizierung/ Randomisierung abgesetzt sein</li> <li>○ Intervall- oder zytoreduktive Operationen nach Beginn der Behandlung im Rahmen dieser Studie und vor dem Nachweis des Fortschreitens der Krankheit sind NICHT zulässig</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Für Patient:innen im gebärfähigen Alter: negativer Urin- oder Serumschwangerschaftstest. Wenn der Urintest positiv ist oder nicht als negativ bestätigt werden kann, ist ein Serumschwangerschaftstest erforderlich</li> <li>• Patient:innen im gebärfähigen Alter müssen sich verpflichten, mindestens 14 Tage vor der Registrierung/ Stratifizierung/ Randomisierung, während der Behandlung und 120 Tage nach der letzten Dosis des Studienmedikaments eine adäquate Empfängnisverhütung (hormonelle oder Barrieremethode zur Verhütung; Abstinenz) anzuwenden</li> <li>• Der:die Patient:in oder ein:e gesetzlich bevollmächtigter Vertreter:in muss vor der Teilnahme an der Studie eine studienspezifische Einverständniserklärung abgeben und bei Patient:innen, die in den USA behandelt werden, eine Genehmigung zur Weitergabe von persönlichen Gesundheitsdaten erteilen</li> <li>• Patient:innen mit einer früheren oder gleichzeitigen bösartigen Erkrankung, deren natürlicher Verlauf oder Behandlung die Bewertung der Sicherheit oder Wirksamkeit des Prüfpräparats nicht beeinträchtigen kann, können eingeschlossen werden</li> <li>• Patient:innen mit behandelten Hirnmetastasen können eingeschlossen werden, wenn die Bildgebung des Gehirns nach der ZNS-gerichteten Therapie keine Anzeichen einer Progression zeigte und sie vor der Registrierung/ Stratifizierung/ Randomisierung mindestens 4 Wochen lang keine Steroide mehr erhielten und klinisch stabil sind</li> </ul> <p><u>Ausschlusskriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patient:innen, bei denen in der Vergangenheit eine schwere Überempfindlichkeitsreaktion auf monoklonale Antikörper oder Pembrolizumab und/oder deren Hilfsstoffe und/oder eine schwere</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Überempfindlichkeitsreaktion auf Paclitaxel und/oder Carboplatin aufgetreten ist</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patient:innen mit aktiver Autoimmunerkrankung oder einer Autoimmunerkrankung in der Vorgeschichte, die wieder auftreten kann, die lebenswichtige Organfunktionen beeinträchtigen kann oder eine immunsuppressive Behandlung einschließlich systemischer Kortikosteroide erfordert</li> <li>• Patient:innen, die in der Vergangenheit an einer (nicht infektiösen) Lungenentzündung litten, die Steroide erforderte, oder aktuell solch eine Lungenentzündung haben</li> <li>• Unkontrollierte interkurrente Erkrankungen, einschließlich, aber nicht beschränkt auf: laufende oder aktive Infektionen (außer unkomplizierten Harnwegsinfektionen), interstitielle Lungenerkrankungen oder aktive, nicht infektiöse Pneumonitis, symptomatische kongestive Herzinsuffizienz, instabile Angina pectoris, Herzrhythmusstörungen oder psychiatrische Erkrankungen/soziale Situationen, die die Einhaltung der Studienanforderungen einschränken wird</li> <li>• Bekannte klinisch signifikante Lebererkrankung, einschließlich aktiver viraler, alkoholischer oder anderer Hepatitis und Zirrhose</li> <li>• Patient:innen mit vorheriger Behandlung mit einem therapeutischen Anti-PD-1-, Anti-PD-L1- oder Anti-CTLA-4-Antikörper oder anderen ähnlichen Wirkstoffen</li> <li>• Patient:innen, bei denen eine Immunschwäche diagnostiziert wurde oder die innerhalb von 7 Tagen vor der Registrierung/ Stratifizierung/ Randomisierung eine systemische Steroidtherapie oder eine andere Form der immunsuppressiven Therapie erhalten haben: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Patient:innen, die Steroide als Prämedikation für CT-Scans erhalten hatten, konnten eingeschlossen werden</li> <li>○ Die Verwendung von inhalativen oder topischen Kortikosteroiden ist erlaubt</li> <li>○ Die Verwendung von Mineralokortikoiden (z. B. Fludrocortison) bei Patient:innen mit orthostatischer Hypotonie oder Nebennierenrindeninsuffizienz ist zulässig</li> <li>○ Die Verwendung physiologischer Dosen von Kortikosteroiden kann nach Rücksprache mit dem:der Studienleiter:in genehmigt werden</li> </ul> </li> <li>• Patient:innen, die derzeit an einer Studie teilnehmen und eine auf Krebs ausgerichtete Studientherapie erhalten oder an einer Studie mit</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>einem Prüfpräparat teilgenommen haben und innerhalb von 4 Wochen vor der Registrierung/Stratifizierung/ Randomisierung eine auf Krebs ausgerichtete Studientherapie erhalten haben</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Schwangere oder stillende Patient:innen</li> </ul>
<b>4b</b>	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Die Studie wurde in 217 Zentren in 4 Ländern durchgeführt, jedoch haben nur 196 Zentren Patient:innen rekrutiert, die tatsächlich die Studienmediation erhalten haben: Japan, Kanada, Südkorea und USA
<b>5</b>	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p><b>Arm 1:</b> Kombination aus Placebo i. v. Q3W und Chemotherapie (Paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> + Carboplatin AUC 5) i. v. Q3W für 6 Zyklen, gefolgt von Placebo i. v. Q6W für bis zu 14 Zyklen</p> <p><b>Arm 2:</b> Kombination aus Pembrolizumab 200 mg i. v. Q3W und Chemotherapie (Paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> + Carboplatin AUC 5) i. v. Q3W für 6 Zyklen, gefolgt von Pembrolizumab 400 mg i. v. Q6W für bis zu 14 Zyklen</p>
<b>6</b>	Zielkriterien	
<b>6a</b>	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>• Progressionsfreies Überleben</li> </ul> <p><b>Sekundäre Endpunkte:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Unerwünschte Ereignisse nach CTCAE-Kriterien</li> <li>• Objektive Ansprechrates</li> <li>• Dauer des objektiven Ansprechens</li> <li>• Gesamtüberleben</li> <li>• Krankheitssymptomatik anhand der Fragebögen PROMIS Erschöpfung SF 7a, PROMIS Körperliche Funktionsfähigkeit SF 8c, FACT-En TOI, Belastung durch Nebenwirkungen der Krebstherapie sowie Neuropathie (FACT/GOG-Ntx-4)</li> <li>• Konkordanz zwischen institutionellen und zentralisierten MMR IHC-Tests</li> <li>• Die Wirkung von Pembrolizumab auf PFS und OS von PD-L1 IHC (kombinierter positiver Score (CPS)) in pMMR und dMMR-Population</li> <li>• Messungen des Zusammenhangs zwischen PD-L1 IHC (CPS) und MMR-Status</li> </ul> <p><b>Explorativer Endpunkt:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Selbstberichtete Neurotoxizität unter Behandlung mit Pembrolizumab anhand FACT/GOG-Ntx</li> <li>• Progressionsfreies Überleben während der ersten Folgetherapie</li> </ul>
<b>6b</b>	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Siehe Item 3b

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Bei der pMMR-Population wird davon ausgegangen, dass 20 Patient:innen pro Monat rekrutiert werden, bis 590 Patient:innen randomisiert sind. Bei der dMMR-Population wird angenommen, dass 5 Patient:innen pro Monat rekrutiert werden, bis 220 Patient:innen randomisiert sind. Die Rekrutierung sollte für die pMMR- und dMMR-Population in 29,5 Monaten bzw. 44 Monaten abgeschlossen sein.</p> <p>Es wird von einem proportionalen Behandlungsrisiko ausgegangen. Das Hazard Ratio (HR) für das PFS wird für die pMMR-Population im Vergleich zum Kontrollarm mit 0,7 und für die dMMR-Population mit 0,6 angenommen. Das HR für das OS wird in beiden MMR-Populationen mit 0,7 angenommen.</p> <p>Mit der anfänglichen Alpha-Annahme bieten 394 PFS-Ereignisse in der pMMR-Population eine Power von 90 %. Mit 168 PFS-Ereignissen in der dMMR-Population ergibt sich eine Power von 85 %. Bei der vorläufigen Wirksamkeitsanalyse wird eine Power von 58 % bzw. 50 % für die pMMR- und dMMR-Population erwartet.</p>
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<p>Es handelt sich um eine Studie mit zwei nach MMR-Status präspezifizierten Populationen. Für jede Population wird es eine Interimsanalyse über die Zweckmäßigkeit, eine zur Wirksamkeit und eine abschließende Analyse des PFS geben.</p> <p>Eine Zwischenanalyse zur Wirksamkeit wird durchgeführt, nachdem die Population (je pMMR/ dMMR) die Rekrutierung abgeschlossen hat und eine ausreichende Anzahl von PFS-Ereignissen (50 % der Informationsfraktion) beobachtet wurde, je nachdem, was später eintritt.</p> <p>Jede Population (dMMR/ pMMR) kann separat und unabhängig voneinander ausgewertet werden. Wenn eine Population bei Abschluss der Studie für beide Populationen mindestens 50 % aufweist, kann die Zwischenanalyse zur Wirksamkeit für diese Population zu diesem Zeitpunkt durchgeführt werden.</p> <p>Für die Zwischenanalyse zur Wirksamkeit in jeder MMR-Population wird eine Lan-DeMets-Ausgabefunktion als ungefähre Abbruchgrenze nach O'Brien-Fleming verwendet.</p> <p>In jeder Gruppe wird zum Zeitpunkt der endgültigen PFS-Analyse (signifikante Zwischen- oder Endanalyse) eine OS-Zwischenanalyse zur Zweckmäßigkeit durchgeführt und die Ergebnisse (OS-Zwischenanalyse) zu diesem Zeitpunkt zusammen mit den PFS-Ergebnissen veröffentlicht.</p> <p>Die finale OS-Analyse wird zum festgelegten Studienende und finalen Datenstand im Juli 2027 durchgeführt.</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>8</b>	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
<b>8a</b>	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierung erfolgt über ein zentrales interaktives Interactive Web Response System (IWRS).
<b>8b</b>	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	<p>Die Randomisierung wird nach den folgenden Faktoren stratifiziert:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• MMR-Status (dMMR vs. pMMR)</li> <li>• ECOG-Leistungsstatus (0 oder 1 vs. 2)</li> <li>• Vorherige Chemotherapie (ja vs. nein)</li> </ul> <p>Es wird eine Blockrandomisierung durchgeführt. Die Rekrutierung von pMMR-Patient:innen wird fortgesetzt, bis 590 Patient:innen aufgenommen sind. Die Aufnahme der dMMR-Patient:innen wird fortgesetzt, bis 220 Patient:innen aufgenommen sind.</p> <p>Der ECOG-Leistungsstatus zu Baseline wurde aufgrund des geringen Anteils von Patient:innen mit einem ECOG-Leistungsstatus von 2 nicht in die stratifizierte Analysen für die Hauptanalyse des PFS und andere stratifizierte sekundäre Analysen einbezogen.</p>
<b>9</b>	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Die Randomisierung erfolgt über ein zentrales IWRS im Zuteilungsverhältnis 1:1.
<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?	Die Randomisierung erfolgt über ein zentrales IWRS.
<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?	<p>a) Ja</p> <p>b) Ja</p> <p>c) Ja</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Alle Interventionen werden i. v. gegeben.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Der primäre Endpunkt PFS wird für die pMMR- und dMMR-Population separat ausgewertet. Das anfängliche Alpha-Niveau für den Hypothesentest wird einseitig auf 0,0125 festgelegt und kann bei Erreichen der statistischen Signifikanz auf die andere Gruppe übertragen werden. Die nichtparametrische Kaplan-Meier-Methode wird zur Schätzung der PFS-Kurve für jeden Behandlungsarm verwendet. Ein stratifiziertes Cox-Proportional-Hazard Modell wird mit der Efron-Methode zur Bindungskorrektur verwendet, um das Ausmaß des Behandlungsunterschieds HR zwischen den Behandlungsarmen zu bewerten. Das HR und ihr 95 %-KI aus dem stratifizierten Cox-Modell mit der Efron-Methode wird ausgewertet.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Subgruppenanalysen wurden für die folgenden Variablen durchgeführt: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Alter (&lt; 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)</li> <li>• Alter 2 (&lt; 65 vs. ≥ 65 bis &lt; 75 vs. ≥ 75)</li> <li>• Abstammung (Weiß vs. Alle anderen)</li> <li>• Krankheitsschwere (ECOG-Leistungsstatus 0 vs. 1 oder 2)</li> <li>• Histologie (Endometrioid vs. Nicht-Endometrioid)</li> <li>• Vorherige Chemotherapie (Ja vs. Nein)</li> <li>• Vorherige Radiotherapie (Ja vs. Nein)</li> <li>• Messbare Erkrankung zu Baseline (Ja vs. Nein)</li> <li>• Krankheitsstadium (Primär fortgeschritten vs. Rezidivierend/ Persistierend)</li> <li>• Region (WHO Stratum A vs. Rest der Welt)</li> <li>• MMR-Status (dMMR) (Ja vs. Nein)</li> </ul>
<b>Resultate</b>		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die <ul style="list-style-type: none"> <li>a) randomisiert wurden,</li> <li>b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben,</li> <li>c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden</li> </ul>	Pembrolizumab vs. Placebo <ul style="list-style-type: none"> <li>a) 404 vs. 406</li> <li>b) 382 vs. 377</li> <li>c) 404 vs. 406</li> </ul>



Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<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 des:der ersten Patient:in: 12. August 2019 Letzte Visite des:der 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*

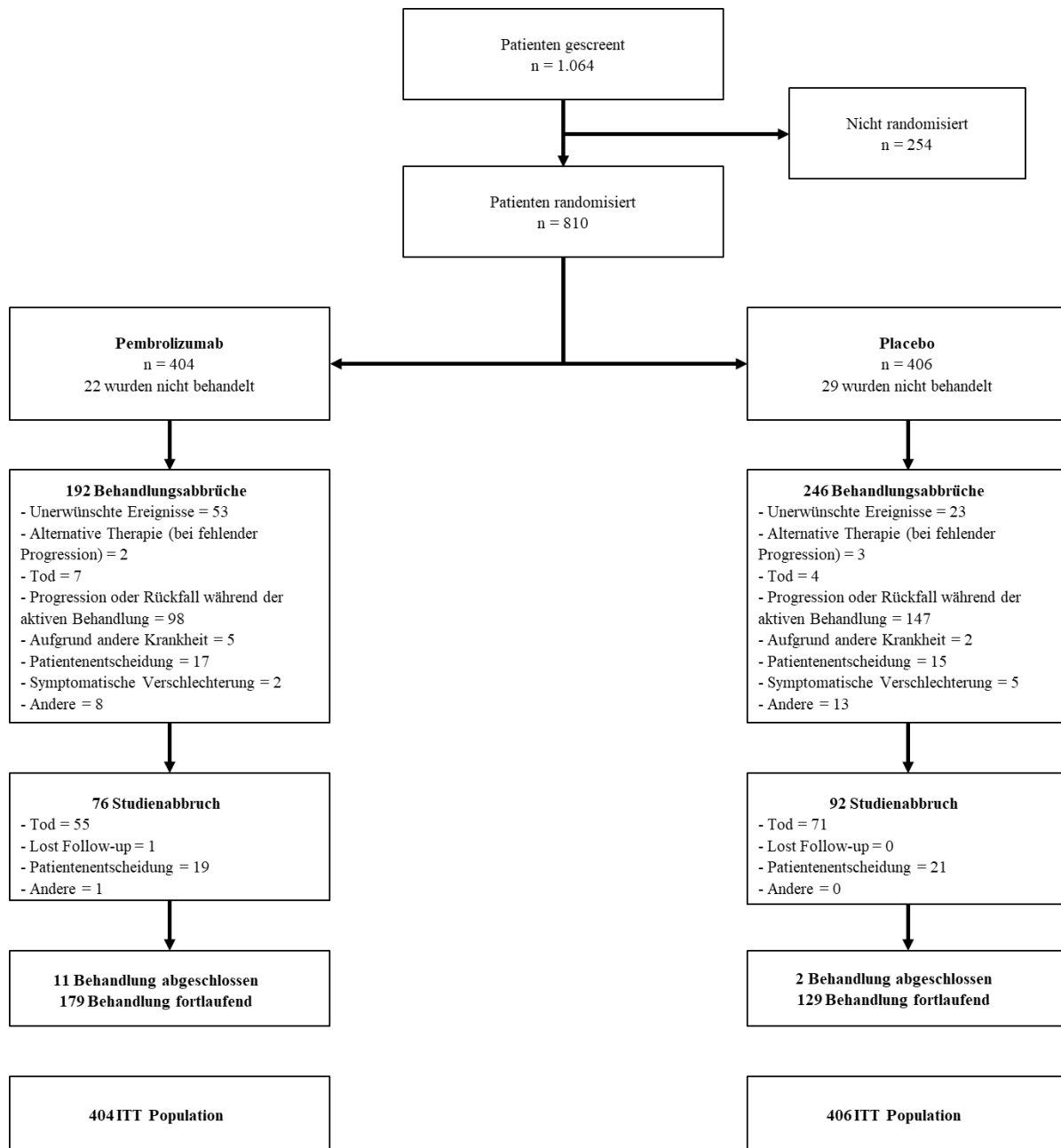


Abbildung 56: Flow-Chart der Studie KEYNOTE 868

**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 4-86 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie KEYNOTE 868

**Studie: KEYNOTE 868**

**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
A Phase III Randomized, Placebo-controlled Study of Pembrolizumab (MK-3475, NSC #776864) in Addition to Paclitaxel and Carboplatin for Measurable Stage III or IVA, Stage IVB or Recurrent Endometrial Cancer	CSR

**A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**

**Einstufung als randomisierte Studie**

**ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

**nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

---



---

1.

**für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

**ja**     **unklar**     **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

**für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen**

**ja**     **unklar**     **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

2.

**für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)**

**ja**     **unklar**     **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

**für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

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:

---

Nach der Entblindung der Prüffärzt:innen und Patient:innen zum 03. Februar 2023 erfolgte ein Wechsel auf eine andere systemische onkologische Therapie auch ohne vorliegenden Progress.

---

**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 868 adäquat durchgeführt und die Gruppenzuteilung fand verdeckt statt. In dieser doppelblinden Studie waren Patient:innen und behandelnde Personen verblindet. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung wurden nicht identifiziert. Bei den sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Faktoren ist zu bemerken, dass eine Entblindung der Prüfärzt:innen und Patient:innen zum 03. Februar 2023 stattgefunden hat. Nach der Entblindung erfolgte teilweise ein Wechsel auf eine systemische onkologische Therapie auch ohne Progress. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und auch bei einem Therapiewechsel weiterhin eingehalten. Die Patient:innen wurden somit in dem Arm ausgewertet, in den sie randomisiert wurden. Somit wird das Verzerrungspotenzial für die Studie KEYNOTE 868 auf Studienebene als hoch eingestuft.

---

**B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:****Endpunkt: Gesamtüberleben****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**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:

---

Nach der Entblindung der Prüffärzt:innen und Patient:innen zum 03. Februar 2023 erfolgte ein Wechsel auf eine andere systemische onkologische Therapie auch ohne vorliegenden Progress.

---

**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 868 um eine doppelblinde Studie handelt, erfolgte die Erhebung des Endpunkts verblindet. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung wurden nicht identifiziert. Bei den sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Faktoren ist zu bemerken, dass eine Entblindung der Prüfer:innen und Patient:innen zum 03. Februar 2023 stattgefunden hat. Weitere Gründe für eine Entblindung waren eine Infektion mit COVID-19 oder ein Progress. Nach der Entblindung erfolgte teilweise ein Wechsel auf eine andere systemische onkologische Therapie auch ohne vorliegenden Progress. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und auch bei einem Therapiewechsel weiterhin eingehalten. Die Patient:innen wurden somit in dem Arm ausgewertet, in den sie randomisiert wurden. Dies bewirkt eine Verzerrung und das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesamtüberleben ist somit als hoch anzusehen.

---



**Endpunkt: Progressionsfreies Überleben****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**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:

---

Nach der Entblindung erfolgte teilweise ein Wechsel auf eine andere systemische onkologische Therapie auch ohne vorliegenden Progress.

---

**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 868 um eine doppelblinde Studie handelt, erfolgte die Erhebung des Endpunkts verblindet. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung wurden nicht identifiziert. Bei den sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Faktoren ist zu bemerken, dass eine Entblindung der Prüfer:innen und Patient:innen zum 03. Februar 2023 stattgefunden hat. Weitere Gründe für eine Entblindung waren eine Infektion mit COVID-19 oder ein Progress. Nach der Entblindung erfolgte teilweise ein Wechsel auf eine andere systemische onkologische Therapie auch ohne vorliegenden Progress. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und auch bei einem Therapiewechsel weiterhin eingehalten. Die Patient:innen wurden somit in dem Arm ausgewertet, in den sie randomisiert wurden. Dies bewirkt eine Verzerrung und das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben ist somit als hoch anzusehen.

---

**Endpunkt: Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**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:

---

Nach der Entblindung erfolgte ein Wechsel auf eine andere systemische onkologische Therapie auch ohne Progress.

---

**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 868 um eine doppelblinde Studie handelt, erfolgte die Erhebung des Endpunkts verblindet. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung wurden nicht identifiziert. Bei den sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Faktoren ist zu bemerken, dass eine Entblindung der Prüfer:innen und Patient:innen zum 03. Februar 2023 stattgefunden hat. Weitere Gründe für eine Entblindung waren eine Infektion mit COVID-19 oder ein Progress. Nach der Entblindung erfolgte teilweise ein Wechsel auf eine andere systemische onkologische Therapie auch ohne Progress. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und auch bei einem Therapiewechsel weiterhin eingehalten. Die Patient:innen wurden somit in dem Arm ausgewertet, in den sie randomisiert wurden. Dies bewirkt eine Verzerrung und das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod ist somit als hoch anzusehen.

---

**Endpunkt: Krankheitssymptomatik****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**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:

---

Nach der Entblindung erfolgte teilweise ein Wechsel auf eine andere systemische onkologische Therapie auch ohne Progress.

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Einschätzung der Krankheitssymptomatik erfolgte durch verblindete Patient:innen. Die Auswertung wurde im FAS der Studienpopulation gemäß ITT-Prinzip und International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH) E9-Richtlinie durchgeführt. Dieses umfasst alle Patient:innen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation verabreicht bekommen hatten und für die mindestens eine Erhebung patientenberichteter Endpunkte vorlag. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung wurden nicht identifiziert.

Bei den sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Faktoren ist zu bemerken, dass eine Entblindung der Prüfarzt:innen und Patient:innen zum 03. Februar 2023 stattgefunden hat.

Weitere Gründe für eine Entblindung waren eine Infektion mit COVID-19 oder ein Progress.

Nach der Entblindung erfolgte teilweise ein Wechsel auf eine andere systemische onkologische Therapie auch ohne Progress. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und auch bei einem Therapiewechsel weiterhin eingehalten. Die Patient:innen wurden somit in dem Arm ausgewertet, in den sie randomisiert wurden.

Dies bewirkt eine Verzerrung und das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Krankheitssymptomatik ist somit als hoch anzusehen.

---

**Endpunkt: Ergänzende Morbiditätsendpunkte (ORR, Ansprechen, TTR, DOR)****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**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:

---

Nach der Entblindung erfolgte teilweise ein Wechsel auf eine andere systemische onkologische Therapie auch ohne Progress.

---

**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 868 um eine doppelblinde Studie handelt, erfolgte die Erhebung des Endpunkts verblindet. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung wurden nicht identifiziert. Bei den sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Faktoren ist zu bemerken, dass eine Entblindung der Prüfer:innen und Patient:innen zum 03. Februar 2023 stattgefunden hat. Weitere Gründe für eine Entblindung waren eine Infektion mit COVID-19 oder ein Progress. Nach der Entblindung erfolgte teilweise ein Wechsel auf eine andere systemische onkologische Therapie auch ohne Progress. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und auch bei einem Therapiewechsel weiterhin eingehalten. Die Patient:innen wurden somit in dem Arm ausgewertet, in den sie randomisiert wurden. Dies bewirkt eine Verzerrung und das Verzerrungspotenzial für die ergänzenden Morbiditätsendpunkte ist somit als hoch anzusehen.

---



**Endpunkt: Nebenwirkungen (Gesamtraten, gegliedert nach SOC und PT, AEOSI)****5. Verblindung der Endpunkterheber** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**8. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja     neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Nach der Entblindung erfolgte teilweise ein Wechsel auf eine andere systemische onkologische Therapie auch ohne Progress.

---

**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 868 um eine doppelblinde Studie handelt, erfolgte die Erhebung der Endpunkte verblindet. Die Auswertung der Endpunkte zu Nebenwirkungen (Gesamtraten, gegliedert nach SOC und PT, AEOSI) wurde innerhalb der APaT-Population durchgeführt. Diese umfasst alle Patient:innen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Von einer adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips ist auszugehen. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung wurden nicht identifiziert. Bei den sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Faktoren ist zu bemerken, dass eine Entblindung der Prüfärzt:innen und Patient:innen zum 03. Februar 2023 stattgefunden hat. Weitere Gründe für eine Entblindung waren eine Infektion mit COVID-19 oder ein Progress. Nach der Entblindung erfolgte teilweise ein Wechsel auf eine andere systemische onkologische Therapie auch ohne Progress. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und auch bei einem Therapiewechsel weiterhin eingehalten. Die Patient:innen wurden somit in dem Arm ausgewertet, in den sie randomisiert wurden.

Die unerwünschten Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten, wurden nicht explizit erfasst. MSD wertet diese unerwünschten Ereignisse jedoch nachträglich aus und wählt hierbei einen konservativen Ansatz. Hierbei wurden die unerwünschten Ereignisse/ Nebenwirkungen/ Komplikationen, die um das Datum des Therapieabbruchs der Studienmedikation beschrieben wurden, als unerwünschte Ereignisse/ Nebenwirkungen/ Komplikationen, die zum Therapieabbruch geführt haben, erfasst.

Des Weiteren wurden unerwünschte Ereignisse von CTEP/NRG nach CTCAE-Kriterien erfasst, sodass MSD eine Reihe von Programmier-/ Mapping-Schritten durchgeführt hat, um die unerwünschten Ereignisse im MedDRA-Format verwenden zu können.

Aufgrunddessen ist das Verzerrungspotenzial für Nebenwirkungen (Gesamtraten, gegliedert nach SOC und PT, AEOSI) als hoch zu bewerten.

---

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

### Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunkübergreifend; B: endpunktspezifisch).

#### A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

##### Einstufung als randomisierte Studie

**ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

**nein:** Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

---

---

1.

##### für randomisierte Studien:

##### Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

**ja:** Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

**unklar:** Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

**nein:** Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

##### für nicht randomisierte Studien:

##### Zeitliche Parallelität der Gruppen

**ja:** Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

**unklar:** Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

**nein:** Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

2.

**für randomisierte Studien:****Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

 **unklar:** Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**für nicht randomisierte Studien:****Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

 **unklar:** Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:** **ja:** Die Patienten waren verblindet. **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben. **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:**

**ja:** Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

**unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

**nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

**4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte**

*Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).*

*Beispiele zu a und b:*

- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

*Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter*

- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

*Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:*

- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*

*Zulässige Gründe sind:*

- *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
- *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
- *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen. Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

##### 5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
  - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
  - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein.
  - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
  - Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

- ja**
- nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

##### Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

- niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

- hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

---



---

### **B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

**Endpunkt:** \_\_\_\_\_

#### **1. Verblindung der Endpunkterheber**

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

- ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

#### **2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

- ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

**unklar:** Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

**nein:** Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

### 3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

*Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!*

**ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

**unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

**nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

### 4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

*z. B.*

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

**ja**

**nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

### Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

*Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.*



**niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

**hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

---

---

### **Anhang 4-G: Weitere Ergebnisse**

Siehe separates Dokument.