

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Pembrolizumab (KEYTRUDA®)

MSD Sharp & Dohme GmbH

Modul 4 A

KEYTRUDA® ist in Kombination mit Radiochemotherapie (perkutane Strahlentherapie, gefolgt von einer Brachytherapie) zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen Zervixkarzinoms (Stadium III bis IVA gemäß FIGO 2014) bei Erwachsenen, die keine vorherige definitive Therapie erhalten haben, angezeigt.

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Inhaltsverzeichnis	1
Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	9
Abkürzungsverzeichnis	14
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	18
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	19
4.2 Methodik.....	32
4.2.1 Fragestellung.....	32
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....	34
4.2.3 Informationsbeschaffung.....	36
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	36
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche.....	37
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	38
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA.....	39
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien.....	40
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	41
4.2.5 Informationssynthese und -analyse.....	43
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....	43
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	43
4.2.5.2.1 Patientencharakteristika.....	44
4.2.5.2.2 Patientenrelevanz der Endpunkte.....	44
4.2.5.2.3 Verwendete statistische Methoden.....	57
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	60
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	61
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	62
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche.....	67
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....	69
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	69
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	69
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	69
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	72
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	74
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.....	75
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	76
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	77
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen.....	77
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	89
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	90

4.3.1.3.1	Endpunkte – RCT.....	91
4.3.1.3.1.1	Mortalität – RCT	95
4.3.1.3.1.1.1	Gesamtüberleben – RCT	95
4.3.1.3.1.2	Morbidität – RCT	98
4.3.1.3.1.2.1	Scheitern des potenziell kurativen Therapieansatzes – RCT....	98
4.3.1.3.1.2.2	Zeit bis zur palliativen Therapie als Übergang ins palliative Therapiesetting – RCT	102
4.3.1.3.1.2.3	Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand – RCT	111
4.3.1.3.1.2.4	Ergänzende Morbiditätsendpunkte – RCT	150
4.3.1.3.1.3	Gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT	153
4.3.1.3.1.3.1	Gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT.....	153
4.3.1.3.1.4	Nebenwirkungen – RCT.....	180
4.3.1.3.1.4.1	Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten – RCT	180
4.3.1.3.1.4.2	Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT) – RCT 185	
4.3.1.3.1.4.3	Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI) – RCT	197
4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT.....	200
4.3.1.3.2.1	Überblick über Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen.....	204
4.3.1.3.2.2	Ergebnisse für Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$).....	211
4.3.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – RCT.....	224
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	224
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	224
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	225
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	225
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	226
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	226
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	229
4.3.2.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT...	229
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien.....	229
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	229
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	229
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	230
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien....	231
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	232
4.3.2.2.4	Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien	232
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	232
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	232
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	233
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	233
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen	233
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	234
4.3.2.3.4	Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen.....	234

4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	235
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	235
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	236
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	242
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	242
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	242
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	242
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	243
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	243
4.6	Referenzliste.....	244
	Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche	251
	Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	255
	Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....	257
	Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken).....	258
	Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT	324
	Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten	340
	Anhang 4-G : Weitere Ergebnisse	360

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für die Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen.....	20
Tabelle 4-2: Übersicht über die zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogenen Endpunkte der Teilpopulation FIGO 2014 Stadium III bis IVA der Studie KEYNOTE A18.....	22
Tabelle 4-3: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für die Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen.....	35
Tabelle 4-4: Übersicht zu den Endpunktkategorien und Endpunkten.....	44
Tabelle 4-5: Systematik zur Darstellung des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT)	58
Tabelle 4-6: Kriterien für die Berechnung der Interaktionstests in Anlehnung an das IQWiG-Methodenpapier 7.0	64
Tabelle 4-7: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	71
Tabelle 4-8: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	72
Tabelle 4-9: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	74
Tabelle 4-10: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	76
Tabelle 4-11: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	77
Tabelle 4-12: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	78
Tabelle 4-13: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	80
Tabelle 4-14: Charakterisierung der Teilpopulation FIGO 2014 Stadium III bis IVA der Studie KEYNOTE A18 – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	81
Tabelle 4-15: Charakterisierung der Teilpopulation FIGO 2014 Stadium III bis IVA der Studie KEYNOTE A18 (Therapieabbrecher, Studienabbrechern) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	83
Tabelle 4-16: Übersicht zu den Datenschnitten für KEYNOTE A18.....	87
Tabelle 4-17: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	90
Tabelle 4-18: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	91
Tabelle 4-19: Operationalisierung des Endpunkts Gesamtüberleben	95
Tabelle 4-20: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesamtüberleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	95

Tabelle 4-21: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel der Teilpopulation FIGO 2014 Stadium III bis IVA der Studie KEYNOTE A18	96
Tabelle 4-22: Operationalisierung des Endpunkts Scheitern des potenziell kurativen Therapieansatzes	98
Tabelle 4-23: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Scheitern des potenziell kurativen Therapieansatzes in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	99
Tabelle 4-24: Ergebnisse für den Endpunkt Scheitern des potenziell kurativen Therapieansatzes aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel der Teilpopulation FIGO 2014 Stadium III bis IVA der KEYNOTE A18.....	99
Tabelle 4-25: Operationalisierung des Endpunkts Zeit bis zur palliativen Therapie als Übergang ins palliative Therapiesetting.....	102
Tabelle 4-26: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Zeit bis zur palliativen Therapie als Übergang ins palliative Therapiesetting in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	103
Tabelle 4-27: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur palliativen Therapie oder Tod als Übergang ins palliative Therapiesetting aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel der Teilpopulation FIGO 2014 Stadium III bis IVA der KEYNOTE A18.....	104
Tabelle 4-28: Übersicht der ersten palliativen Therapien in der Teilpopulation FIGO 2014 Stadium III bis IVA der Studie KEYNOTE A18.....	104
Tabelle 4-29: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur palliativen Therapie oder Tod (Sensitivitätsanalyse I) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel der Teilpopulation FIGO 2014 Stadium III bis IVA der KEYNOTE A18.....	106
Tabelle 4-30: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur palliativen Therapie oder Tod (Sensitivitätsanalyse II) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel der Teilpopulation FIGO 2014 Stadium III bis IVA der KEYNOTE A18	107
Tabelle 4-31: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur palliativen Therapie (Sensitivitätsanalyse III) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel der Teilpopulation FIGO 2014 Stadium III bis IVA der KEYNOTE A18	108
Tabelle 4-32: Übersicht der ersten palliativen systemischen Therapien in der Teilpopulation FIGO 2014 Stadium III bis IVA der Studie KEYNOTE A18.....	109
Tabelle 4-33: Operationalisierung des Endpunkts Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand.....	111
Tabelle 4-34: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Endpunkte Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-CX24) und Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	113
Tabelle 4-35: Ergebnisse für die Endpunkte Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-CX24, PGI-S) und Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel der Teilpopulation FIGO 2014 Stadium III bis IVA der Studie KEYNOTE A18.....	115
Tabelle 4-36: Ergebnisse für den Endpunkt Krankheitssymptomatik (PGI-C) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel der Teilpopulation FIGO 2014 Stadium III bis IVA der Studie KEYNOTE A18.....	117

Tabelle 4-37: Operationalisierung der ergänzenden Morbiditätsendpunkte	150
Tabelle 4-38: Bewertung des Verzerrungspotenzials der ergänzenden Morbiditätsendpunkte in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	151
Tabelle 4-39: Ergebnisse für den Endpunkt Objektive Ansprechrate aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel der Teilpopulation FIGO 2014 Stadium III bis IVA der KEYNOTE A18	152
Tabelle 4-40: Operationalisierung des Endpunkts Gesundheitsbezogene Lebensqualität.....	153
Tabelle 4-41: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-CX24) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	155
Tabelle 4-42: Ergebnisse für die Endpunkte Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-CX24) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel der Teilpopulation FIGO 2014 Stadium III bis IVA der KEYNOTE A18.....	157
Tabelle 4-43: Operationalisierung des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten ..	180
Tabelle 4-44: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	182
Tabelle 4-45: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel der Teilpopulation FIGO 2014 Stadium III bis IVA der KEYNOTE A18.....	183
Tabelle 4-46: Operationalisierung des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT).....	185
Tabelle 4-47: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ...	186
Tabelle 4-48: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel der Teilpopulation FIGO 2014 Stadium III bis IVA der KEYNOTE A18	187
Tabelle 4-49: Ergebnisse für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel der Teilpopulation FIGO 2014 Stadium III bis IVA der KEYNOTE A18.....	191
Tabelle 4-50: Ergebnisse für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel der Teilpopulation FIGO 2014 Stadium III bis IVA der KEYNOTE A18.....	192
Tabelle 4-51: Ergebnisse für den Endpunkt Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (SOC und PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel der Teilpopulation FIGO 2014 Stadium III bis IVA der KEYNOTE A18.....	194
Tabelle 4-52: Operationalisierung des Endpunkts Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI).....	197
Tabelle 4-53: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	198
Tabelle 4-54: Ergebnisse für den Endpunkt Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel der Teilpopulation FIGO 2014 Stadium III bis IVA der KEYNOTE A18	199

Tabelle 4-55 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen.....	201
Tabelle 4-56: Berechnungen zum Problem der Multiplizität im Zusammenhang mit Subgruppenanalysen.....	203
Tabelle 4-57: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Teilpopulation FIGO 2014 Stadium III bis IVA der Studie KEYNOTE A18 für den Endpunkt Gesamtüberleben	205
Tabelle 4-58: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Teilpopulation FIGO 2014 Stadium III bis IVA der Studie KEYNOTE A18 für den Endpunkt Scheitern des potenziell kurativen Therapieansatzes	205
Tabelle 4-59: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Teilpopulation FIGO 2014 Stadium III bis IVA der Studie KEYNOTE A18 für den Endpunkt Zeit bis zur palliativen Therapie als Übergang ins palliative Therapiesetting	205
Tabelle 4-60: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Teilpopulation FIGO 2014 Stadium III bis IVA der Studie KEYNOTE A18 für die Endpunkte Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-CX24, PGI-S) und Gesundheitszustand (EQ-5D VAS).....	206
Tabelle 4-61: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Teilpopulation FIGO 2014 Stadium III bis IVA der Studie KEYNOTE A18 für die Endpunkte Krankheitssymptomatik (PGI-C)	207
Tabelle 4-62: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Teilpopulation FIGO 2014 Stadium III bis IVA der Studie KEYNOTE A18 für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-CX24)	208
Tabelle 4-63: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Teilpopulation FIGO 2014 Stadium III bis IVA der Studie KEYNOTE A18 für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten	209
Tabelle 4-64: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Teilpopulation FIGO 2014 Stadium III bis IVA der Studie KEYNOTE A18 für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT)	209
Tabelle 4-65: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Teilpopulation FIGO 2014 Stadium III bis IVA der Studie KEYNOTE A18 für den Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT).....	210
Tabelle 4-66: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Teilpopulation FIGO 2014 Stadium III bis IVA der Studie KEYNOTE A18 für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT)	210
Tabelle 4-67: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0.05$) für die Symptomskala Übelkeit und Erbrechen des Endpunkts Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Teilpopulation FIGO 2014 Stadium III bis IVA der Studie KEYNOTE A18)	213
Tabelle 4-68: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0.05$) für die Symptomskala Schmerzen des Endpunkts Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Teilpopulation FIGO 2014 Stadium III bis IVA der Studie KEYNOTE A18).....	215

Tabelle 4-69: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0.05$) für die Symptomskala Atemnot (Dyspnoe) des Endpunkts Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Teilpopulation FIGO 2014 Stadium III bis IVA der Studie KEYNOTE A18).....	216
Tabelle 4-70: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0.05$) für die Symptomskala Appetitlosigkeit des Endpunkts Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Teilpopulation FIGO 2014 Stadium III bis IVA der Studie KEYNOTE A18).....	217
Tabelle 4-71: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0.05$) für die Symptomskala Periphere Neuropathien des Endpunkts Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-CX24) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Teilpopulation FIGO 2014 Stadium III bis IVA der Studie KEYNOTE A18).....	219
Tabelle 4-72: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0.05$) für den Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Teilpopulation FIGO 2014 Stadium III bis IVA der Studie KEYNOTE A18).....	221
Tabelle 4-73: 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 (Teilpopulation FIGO 2014 Stadium III bis IVA der Studie KEYNOTE A18).....	222
Tabelle 4-74: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	226
Tabelle 4-75: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	226
Tabelle 4-76: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	227
Tabelle 4-77: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	227
Tabelle 4-78: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	228
Tabelle 4-79: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	230
Tabelle 4-80: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien	230
Tabelle 4-81: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	231
Tabelle 4-82: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	231
Tabelle 4-83: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen	233
Tabelle 4-84: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	234
Tabelle 4-85: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	242
Tabelle 4-86 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie KEYNOTE A18	325
Tabelle 4-87 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie KEYNOTE A18.....	341

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Mehrstufiges Vorgehen zur Durchführung von Subgruppenanalysen und methodisches Vorgehen zur Bewertung möglicher Effektmodifikationen (eigene Darstellung).....	64
Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	73
Abbildung 3: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesamtüberleben der Teilpopulation FIGO 2014 Stadium III bis IVA der Studie KEYNOTE A18	97
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Scheitern des potenziell kurativen Therapieansatzes der Teilpopulation FIGO 2014 Stadium III bis IVA der Studie KEYNOTE A18	101
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur palliativen Therapie oder Tod der Teilpopulation FIGO 2014 Stadium III bis IVA der Studie KEYNOTE A18 .	105
Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur palliativen Therapie oder Tod (Sensitivitätsanalyse I) der Teilpopulation FIGO 2014 Stadium III bis IVA der Studie KEYNOTE A18	106
Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur palliativen Therapie oder Tod (Sensitivitätsanalyse II) der Teilpopulation FIGO 2014 Stadium III bis IVA der Studie KEYNOTE A18	107
Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur palliativen Therapie (Sensitivitätsanalyse III) der Teilpopulation FIGO 2014 Stadium III bis IVA der Studie KEYNOTE A18	108
Abbildung 9: Auswertung über den Studienverlauf für die Symptomskala Erschöpfung des EORTC QLQ-C30 der Teilpopulation FIGO 2014 Stadium III bis IVA der Studie KEYNOTE A18	119
Abbildung 10: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Übelkeit und Erbrechen des EORTC QLQ-C30 der Teilpopulation FIGO 2014 Stadium III bis IVA der Studie KEYNOTE A18	120
Abbildung 11: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Schmerz des EORTC QLQ-C30 der Teilpopulation FIGO 2014 Stadium III bis IVA der Studie KEYNOTE A18	121
Abbildung 12: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Atemnot (Dyspnoe) des EORTC QLQ-C30 der Teilpopulation FIGO 2014 Stadium III bis IVA der Studie KEYNOTE A18	122
Abbildung 13: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Schlaflosigkeit des EORTC QLQ-C30 der Teilpopulation FIGO 2014 Stadium III bis IVA der Studie KEYNOTE A18	123
Abbildung 14: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Appetitverlust des EORTC QLQ-C30 der Teilpopulation FIGO 2014 Stadium III bis IVA der Studie KEYNOTE A18	124

Abbildung 15: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Verstopfung des EORTC QLQ-C30 der Teilpopulation FIGO 2014 Stadium III bis IVA der Studie KEYNOTE A18	125
Abbildung 16: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Diarrhö des EORTC QLQ-C30 der Teilpopulation FIGO 2014 Stadium III bis IVA der Studie KEYNOTE A18	126
Abbildung 17: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Symptomerleben des EORTC QLQ-CX24 der Teilpopulation FIGO 2014 Stadium III bis IVA der Studie KEYNOTE A18	127
Abbildung 18: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Lymphödeme des EORTC QLQ-CX24 der Teilpopulation FIGO 2014 Stadium III bis IVA der Studie KEYNOTE A18	128
Abbildung 19: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Periphere Neuropathien des EORTC QLQ-CX24 der Teilpopulation FIGO 2014 Stadium III bis IVA der Studie KEYNOTE A18.....	129
Abbildung 20: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Menopausale Symptome des EORTC QLQ-CX24 der Teilpopulation FIGO 2014 Stadium III bis IVA der Studie KEYNOTE A18.....	130
Abbildung 21: Auswertung über den Studienverlauf für den Endpunkt Symptomschwere PGI-S der Teilpopulation FIGO 2014 Stadium III bis IVA der Studie KEYNOTE A18.....	131
Abbildung 22: Auswertung über den Studienverlauf für den Endpunkt Gesundheitszustand EQ-5D VAS der Teilpopulation FIGO 2014 Stadium III bis IVA der Studie KEYNOTE A18	132
Abbildung 23: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Erschöpfung zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Teilpopulation FIGO 2014 Stadium III bis IVA der Studie KEYNOTE A18 mit dem zu bewertenden Arzneimittel	133
Abbildung 24: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Übelkeit und Erbrechen zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Teilpopulation FIGO 2014 Stadium III bis IVA der Studie KEYNOTE A18 mit dem zu bewertenden Arzneimittel	134
Abbildung 25: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Schmerz zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Teilpopulation FIGO 2014 Stadium III bis IVA der Studie KEYNOTE A18 mit dem zu bewertenden Arzneimittel	135
Abbildung 26: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Atemnot (Dyspnoe) zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Teilpopulation FIGO 2014 Stadium III bis IVA der Studie KEYNOTE A18 mit dem zu bewertenden Arzneimittel	136
Abbildung 27: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Schlaflosigkeit zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Teilpopulation FIGO 2014 Stadium III bis IVA der Studie KEYNOTE A18 mit dem zu bewertenden Arzneimittel	137

Abbildung 28: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Appetitverlust zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Teilpopulation FIGO 2014 Stadium III bis IVA der Studie KEYNOTE A18 mit dem zu bewertenden Arzneimittel	138
Abbildung 29: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Verstopfung zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Teilpopulation FIGO 2014 Stadium III bis IVA der Studie KEYNOTE A18 mit dem zu bewertenden Arzneimittel	139
Abbildung 30: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Diarrhö zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Teilpopulation FIGO 2014 Stadium III bis IVA der Studie KEYNOTE A18 mit dem zu bewertenden Arzneimittel	140
Abbildung 31: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Symptomerleben zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-CX24 aus der Teilpopulation FIGO 2014 Stadium III bis IVA der Studie KEYNOTE A18 mit dem zu bewertenden Arzneimittel	141
Abbildung 32: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Lymphödeme zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-CX24 aus der Teilpopulation FIGO 2014 Stadium III bis IVA der Studie KEYNOTE A18 mit dem zu bewertenden Arzneimittel	142
Abbildung 33: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Periphere Neuropathien zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-CX24 aus der Teilpopulation FIGO 2014 Stadium III bis IVA der Studie KEYNOTE A18 mit dem zu bewertenden Arzneimittel	143
Abbildung 34: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Menopausale Symptome zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-CX24 aus der Teilpopulation FIGO 2014 Stadium III bis IVA der Studie KEYNOTE A18 mit dem zu bewertenden Arzneimittel	144
Abbildung 35: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Sexuelle/vaginale Funktionsfähigkeit zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-CX24 aus der Teilpopulation FIGO 2014 Stadium III bis IVA der Studie KEYNOTE A18 mit dem zu bewertenden Arzneimittel	145
Abbildung 36: Verteilung der Antwortkategorien für den Endpunkt PGI-S zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten aus der Teilpopulation FIGO 2014 Stadium III bis IVA der Studie KEYNOTE A18 mit dem zu bewertenden Arzneimittel	146
Abbildung 37: Verteilung der Antwortkategorien für den Endpunkt PGI-C zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten aus der Teilpopulation FIGO 2014 Stadium III bis IVA der Studie KEYNOTE A18 mit dem zu bewertenden Arzneimittel	147
Abbildung 38: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler für den Endpunkt Gesundheitszustand EQ-5D VAS zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten aus der Teilpopulation FIGO 2014 Stadium III bis IVA der Studie KEYNOTE A18 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	148

Abbildung 39: Auswertung über den Studienverlauf für den globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 der Teilpopulation FIGO 2014 Stadium III bis IVA der Studie KEYNOTE A18	160
Abbildung 40: Auswertung über den Studienverlauf für die Funktionsskala Körperliche Funktion des EORTC QLQ-C30 der Teilpopulation FIGO 2014 Stadium III bis IVA der Studie KEYNOTE A18	161
Abbildung 41: Auswertung über den Studienverlauf für die Funktionsskala Rollenfunktion des EORTC QLQ-C30 der Teilpopulation FIGO 2014 Stadium III bis IVA der Studie KEYNOTE A18.....	162
Abbildung 42: Auswertung über den Studienverlauf für die Funktionsskala Emotionale Funktion des EORTC QLQ-C30 der Teilpopulation FIGO 2014 Stadium III bis IVA der Studie KEYNOTE A18	163
Abbildung 43: Auswertung über den Studienverlauf für die Funktionsskala Kognitive Funktion des EORTC QLQ-C30 der Teilpopulation FIGO 2014 Stadium III bis IVA der Studie KEYNOTE A18	164
Abbildung 44: Auswertung über den Studienverlauf für die Funktionsskala Soziale Funktion des EORTC QLQ-C30 der Teilpopulation FIGO 2014 Stadium III bis IVA der Studie KEYNOTE A18	165
Abbildung 45: Auswertung über den Studienverlauf für die Funktionsskala Sexuelle Aktivität des EORTC QLQ-CX24 der Teilpopulation FIGO 2014 Stadium III bis IVA der Studie KEYNOTE A18	166
Abbildung 46: Auswertung über den Studienverlauf für die Funktionsskala Sorge vor schmerzhaftem Geschlechtsverkehr, sexueller Aktivität und sexuellem Erleben des EORTC QLQ-CX24 der Teilpopulation FIGO 2014 Stadium III bis IVA der Studie KEYNOTE A18	167
Abbildung 47: Auswertung über den Studienverlauf für die Funktionsskala Körperbild des EORTC QLQ-CX24 der Teilpopulation FIGO 2014 Stadium III bis IVA der Studie KEYNOTE A18	168
Abbildung 48: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler des Globalen Gesundheitsstatus zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Teilpopulation FIGO 2014 Stadium III bis IVA der Studie KEYNOTE A18 mit dem zu bewertenden Arzneimittel	169
Abbildung 49: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Funktionsskala Körperliche Funktion zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Teilpopulation FIGO 2014 Stadium III bis IVA der Studie KEYNOTE A18 mit dem zu bewertenden Arzneimittel	170
Abbildung 50: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Funktionsskala Rollenfunktion zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Teilpopulation FIGO 2014 Stadium III bis IVA der Studie KEYNOTE A18 mit dem zu bewertenden Arzneimittel	171
Abbildung 51: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Funktionsskala Emotionale Funktion zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Teilpopulation FIGO 2014 Stadium III bis IVA der Studie KEYNOTE A18 mit dem zu bewertenden Arzneimittel	172

Abbildung 52: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Funktionsskala Kognitive Funktion zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Teilpopulation FIGO 2014 Stadium III bis IVA der Studie KEYNOTE A18 mit dem zu bewertenden Arzneimittel	173
Abbildung 53: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Funktionsskala Soziale Funktion zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Teilpopulation FIGO 2014 Stadium III bis IVA der Studie KEYNOTE A18 mit dem zu bewertenden Arzneimittel	174
Abbildung 54: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Funktionsskala Sexuelle Aktivität zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-CX24 aus der Teilpopulation FIGO 2014 Stadium III bis IVA der Studie KEYNOTE A18 mit dem zu bewertenden Arzneimittel	175
Abbildung 55: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Funktionsskala Sexueller Genuss zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-CX24 aus der Teilpopulation FIGO 2014 Stadium III bis IVA der Studie KEYNOTE A18 mit dem zu bewertenden Arzneimittel	176
Abbildung 56: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Funktionsskala Sorge vor schmerzhaftem Geschlechtsverkehr, sexueller Aktivität und sexuellem Erleben zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-CX24 aus der Teilpopulation FIGO 2014 Stadium III bis IVA der Studie KEYNOTE A18 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	177
Abbildung 57: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Funktionsskala Körperbild zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-CX24 aus der Teilpopulation FIGO 2014 Stadium III bis IVA der Studie KEYNOTE A18 mit dem zu bewertenden Arzneimittel	178
Abbildung 58: Flow-Chart der Studie KEYNOTE A18	339

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
Abs.	Absatz
AEOSI	Adverse Events of Special Interest (Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse)
AESI	UE von besonderem Interesse
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AMIce	Arzneimittel-Informationssystem (früher AMIS)
APaT	All-Participants-as-Treated
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
BICR	Blinded Independent Central Review
CCRT	Concurrent Chemoradiotherapy (Radiochemotherapie)
CINAHL	Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature
cLDA	Constrained Longitudinal Data Analysis
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
COPD	Chronic Obstructive Pulmonary Disease (Chronisch obstruktive Lungenerkrankung)
COVID-19	Coronavirus Disease 2019 (Coronavirus-Krankheit-2019)
CPS	Combined Positive Score (Kombinierter positiver Score)
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
dFDR	Double False Discovery Rate
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
EBRT	External Beam Radiation Therapy (Perkutane Strahlentherapie)
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittel-Agentur)
EMBASE	Excerpta Medica Database
EMEA	Europa, Naher Osten, Afrika
(e)EORTC QLQ-C30	(Electronic) European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core Questionnaire
(e)EORTC QLQ-CX24	(Electronic) European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Cervical Cancer Module
(e)EQ-5D	(Electronic) EuroQoL-5 Dimensions

Abkürzung	Bedeutung
EQD2	Equivalent Dose in 2 Gy Fractions (Äquivalenzdosis von 2 Gy)
EU-CTR	Europäische Union Clinical Trials Register
EudraCT	European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials
FAS	Full-Analysis-Set
FDR	False Discovery Rate
FIGO	Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique (Internationale Föderation für Gynäkologie und Geburtshilfe)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
Gy	Gray
HDR	High Dose-Rate
HR	Hazard Ratio
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use
IMRT	Intensitätsmodulierte Radiotherapie
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention-To-Treat
i.v.	Intravenös
KI (CI)	Konfidenzintervall (Confidence Interval)
KOF	Körperoberfläche
LDR	Low Dose-Rate
LS	Least Squares
MEDLINE	Medical Literature Analyses and Retrieval System Online
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
mg	Milligramm
MID	Minimal Important Difference
ml	Milliliter
MMRM	Mixed-Effect Model Repeated Measure
MTC	Mixed Treatment Comparison
N	Anzahl der Patient:innen
n	Patient:innen mit Ereignis
n. a.	Not applicable (Nicht anwendbar)
n. c.	Not calculated (Nicht berechnet)

Abkürzung	Bedeutung
n. s.	nicht signifikant (adjustierter p-Wert $\geq 0,05$)
NCT	National Clinical Trial
OP	Operation
PD-1	Programmed Cell Death 1
PD-L1	Programmed Cell Death-Ligand 1
PD-L2	Programmed Cell Death-Ligand 2
PDR	Pulse Dose-Rate
Peto-OR	Odds Ratio nach Peto
PGI-C	Patient Global Impression of Change
PGI-S	Patient Global Impression of Severity
PRO	Patient-Reported Outcome (Patientenberichteter Endpunkt)
PT	Preferred Terms
Q1	Erstes Quartil
Q3	Drittes Quartil
Q3W	Alle 3 Wochen
Q6W	Alle 6 Wochen
QoL	Quality of Life
RCHT	Radiochemotherapie
RCT	Randomized Controlled Trial (Randomisierte kontrollierte Studie)
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
RoW	Rest of the World (Rest der Welt)
RR	Relatives Risiko
RT	Radiotherapie
SARS-CoV-2	Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2
SD	Standard Deviation (Standardabweichung)
SE	Standard Error
SGB	Sozialgesetzbuch
SMD	Standardisierte Mittelwertdifferenz
SMQ	Standardised Medical Dictionary for Regulatory Activities Queries
SOC	System Organ Class (Systemorganklasse)
STE	Surrogate Threshold Effects

Abkürzung	Bedeutung
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegende UE
TTE	Time-To-Event
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
UE	Unerwünschte Ereignisse
USA	United States of America (Vereinigte Staaten von Amerika)
VAS	Visual Analogue Scale (Visuelle Analogskala)
VerfO	Verfahrensordnung
VMAT	Volumetric Modulated Arc Therapy (Volumetrische Arc-Technik)
WHO	World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

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

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

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

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

Fragestellung

Das Ziel der vorliegenden Untersuchung ist die Ermittlung des Ausmaßes des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens von Pembrolizumab in Kombination mit Radiochemotherapie (perkutane Strahlentherapie in Kombination mit einer Chemotherapie mit Cisplatin, gefolgt von einer Brachytherapie) zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen Zervixkarzinoms (Stadium III bis IVA gemäß Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique [FIGO] 2014) bei Erwachsenen, die keine vorherige definitive Therapie erhalten haben, im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT).

MSD Sharp & Dohme GmbH (nachfolgend als MSD bezeichnet) folgt der Entscheidung des Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) hinsichtlich der festgelegten zVT und wählt die perkutane Strahlentherapie (External Beam Radiation Therapy, EBRT) in Kombination mit einer Chemotherapie mit Cisplatin (Mono- oder Kombinationstherapie), gefolgt von einer Brachytherapie für die im Anwendungsgebiet betrachtete Patientenpopulation als zVT (siehe auch Abschnitt 3.1.2 im Modul 3 A). Der Nachweis des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens von Pembrolizumab in Kombination mit Radiochemotherapie gegenüber der vom G-BA definierten zVT erfolgt auf Basis einer randomisierten kontrollierten Studie (Randomized Controlled Trial, RCT) (siehe Abschnitt 4.3.1.3).

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

Datenquellen

Neben der Suche in internen Informationssystemen und Datenbanken wurde eine systematische Literaturrecherche innerhalb externer Datenbanken durchgeführt. Die systematische bibliografische Literaturrecherche erfolgte in den Datenbanken Medical Literature Analyses and Retrieval System Online (MEDLINE), Excerpta Medica Database (EMBASE) und Cochrane Central Register of Controlled Trials. Zudem wurde eine systematische Suche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov und dem Clinical Trials Register der Europäischen Union (EU-CTR)-Suchportal durchgeführt. Des Weiteren wurden die Internetseite des G-BA, das Suchportal der europäischen Arzneimittel-Agentur (European Medical Agency, EMA) sowie das Arzneimittel-Informationssystem (AMIce) nach bewertungsrelevanten Dokumenten durchsucht. Mit der Suche in den herangezogenen Datenquellen konnte die Zulassungsstudie KEYNOTE A18 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 lokal fortgeschrittenem Zervixkarzinom (Stadium III bis IVA gemäß FIGO 2014), die keine vorherige definitive Therapie erhalten haben	Nicht E1
E2 Prüfintervention	Pembrolizumab (KEYTRUDA®) Therapie 200 mg i.v. alle drei Wochen oder 400 mg i.v. alle sechs Wochen in Kombination mit Radiochemotherapie, gefolgt von Pembrolizumab als Monotherapie	Nicht E2
E3 Vergleichsintervention	Radiochemotherapie	Nicht E3
E4 Patientenrelevante Endpunkte	Erhebung von mindestens einem patientenrelevanten Endpunkt aus den folgenden Endpunktkategorien: <ul style="list-style-type: none"> • Mortalität • Morbidität • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Nebenwirkungen 	Nicht E4
E5 Studiendauer	Keine Einschränkungen	
E6 Studientyp	Randomisierte kontrollierte Studien	Nicht E6
E7 Publikationstyp	Vollpublikation, Ergebnisbericht aus einem Studienregister bzw. Studienbericht verfügbar	Nicht E7 ^a
<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>EBRT: Perkutane Strahlentherapie; FIGO: Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique; i.v.: Intravenös; 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 mithilfe des Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT)-Statements (Item 2b bis Item 14) beschrieben und im Anhang 4-E dargestellt.

Zur Charakterisierung der für das im Anwendungsgebiet relevanten Teilpopulation werden sowohl demografische als auch krankheitsspezifische Merkmale betrachtet. Für Time-To-

Event (TTE)-Analysen der Endpunktkategorien Mortalität und Morbidität 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 Endpunktkategorie Nebenwirkungen wird das Relative Risiko (RR) mit dem entsprechenden 95 %-KI unter Angabe des gewählten statistischen Modells und der eingeschlossenen Einflussgrößen angegeben. Für die patientenberichteten Endpunkte zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität werden Mittelwertdifferenzen oder das RR mit dem entsprechenden 95 %-KI unter Angabe des gewählten statistischen Modells und der eingeschlossenen Einflussgrößen angegeben. Geeignete Sensitivitätsanalysen und geeignete ergänzende Analysen auf Endpunktebene werden neben den primären Analysen berichtet.

Zur Bestimmung möglicher Effektmodifikatoren werden die Ergebnisse der Subgruppenanalysen dargestellt. Für die patientenrelevanten Endpunkte aus den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen werden entsprechend der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA Subgruppen zu Alter, Krankheitsschwere und Region dargestellt. Da in der Studie KEYNOTE A18 kein männlicher Patient eingeschlossen wurde, wird auf die Auswertung der Subgruppe Geschlecht verzichtet. Zudem werden alle a priori definierten Subgruppenmerkmale für die primären Endpunkte Gesamtüberleben und Progressionsfreies Überleben auf mögliche Effektmodifikationen berücksichtigt. Darüber hinaus werden für die patientenrelevanten Endpunkte aus den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen zusätzlich die Subgruppen berichtet, die aus medizinischer Perspektive wichtige Indikatoren für die Erkrankung sind.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Daten zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen von Pembrolizumab in Kombination mit Radiochemotherapie stehen in Form der direkt mit der zVT vergleichenden Studie KEYNOTE A18 zur Verfügung. Die Studie KEYNOTE A18 ist eine randomisierte, multizentrische, Placebo-kontrollierte, doppelblinde Phase-III-Zulassungsstudie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Pembrolizumab in Kombination mit Radiochemotherapie gegenüber Placebo in Kombination mit Radiochemotherapie bei erwachsenen Patient:innen mit lokal fortgeschrittenem Hochrisiko-Zervixkarzinom (Stadium IB2 bis IIB [nodal-positiv] oder Stadium III bis IVA gemäß FIGO 2014), die keine vorherige definitive Therapie erhalten haben. Für diese Nutzenbewertung wird gemäß der Zulassung die Teilpopulation der erwachsenen Patient:innen mit lokal fortgeschrittenem Zervixkarzinom (Stadium III bis IVA gemäß FIGO 2014), die keine vorherige definitive Therapie erhalten haben, betrachtet.

Die Randomisierung der Studie erfolgte stratifiziert nach geplanter Art der perkutanen Strahlentherapie (External Beam Radiation Therapy, EBRT) (intensitätsmodulierte Radiotherapie [IMRT]/volumetrische Arc-Technik [Volumetric Modulated Arc Therapy, VMAT] vs. Nicht-IMRT/-VMAT), Stadium zu Screening (FIGO 2014 Stadium IB2-IIB [nodal-positiv] vs. Stadium III-IVA [nodal-negativ/-positiv]) und geplante

Gesamtstrahlendosis, definiert als EBRT + Brachytherapie (< 70 Gray [Gy] vs. \geq 70 Gy) in die zwei Studienarme.

Die Studie KEYNOTE A18 berichtet die für die vorliegende Nutzenbewertung patientenrelevanten Endpunkte der Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen. Für die vorliegende Nutzenbewertung wird der letztverfügbare, zulassungsbezügliche Datenschnitt vom 08. Januar 2024 zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

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

Tabelle 4-2: Übersicht über die zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogenen Endpunkte der Teilpopulation FIGO 2014 Stadium III bis IVA der Studie KEYNOTE A18

Studie: KEYNOTE A18 ^a	Pembrolizumab + RCHT ^b			Placebo + RCHT ^b			Pembrolizumab + RCHT ^b vs. Placebo + RCHT ^b	
	N ^c	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^{d,e} [95 %-KI]	N ^c	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^{d,e} [95 %-KI]	Hazard Ratio ^f [95 %-KI]	p-Wert ^{f,g}
Mortalität								
Gesamtüberleben	296	43 (14,5)	Nicht erreicht [-; -]	305	73 (23,9)	Nicht erreicht [-; -]	0,57 [0,39; 0,83]	0,004
Morbidität								
<i>Scheitern des potenziell kurativen Therapieansatzes</i>								
Progressionsfreies Überleben	296	79 (26,7)	Nicht erreicht [-; -]	305	125 (41,0)	Nicht erreicht [26,3; -]	0,57 [0,43; 0,76]	< 0,001
<i>Zeit bis zur palliativen Therapie als Übergang ins palliative Therapiesetting</i>								
Zeit bis zur palliativen Therapie oder Tod	296	71 (24,0)	Nicht erreicht [-; -]	305	118 (38,7)	Nicht erreicht [-; -]	0,55 [0,41; 0,74]	< 0,001

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

Studie: KEYNOTE A18 ^a	Mittelwert zu Baseline (SD)		Mittelwert zu Woche 60 (SD)		Mittlere Änderung von Baseline zu Woche 60 [95 %-KI] ^j	Pembrolizumab + RCHT ^b vs. Placebo + RCHT ^b			
	N ^h		N ^h			Mittelwertdifferenz zu Woche 60 [95 %-KI] ^j	p-Wert	Standardisierte Mittelwertdifferenz zu Woche 60 [95 %-KI] ^k	
Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand									
EORTC QLQ-C30 Symptomskalen									
Erschöpfung									
Pembrolizumab+RCHT ^b	261	30,44 (24,77)	177	18,96 (20,87)	272	-7,89 [-10,95;-4,83]	0,41 [-3,62; 4,45]	0,841	-
Placebo+RCHT ^b	270	30,12 (22,85)	166	17,40 (20,30)	283	-8,30 [-11,41;-5,19]			-
Übelkeit und Erbrechen									
Pembrolizumab+RCHT ^b	261	8,62 (16,05)	177	4,90 (11,43)	272	-2,97 [-4,86; -1,07]	0,77 [-1,44; 2,99]	0,492	-
Placebo+RCHT ^b	270	8,15 (17,59)	166	2,81 (9,47)	283	-3,74 [-5,68; -1,80]			-
Schmerzen									
Pembrolizumab+RCHT ^b	261	35,89 (32,09)	177	15,82 (25,58)	272	-17,05 [-20,63;-13,47]	-2,16 [-6,74; 2,41]	0,353	-
Placebo+RCHT ^b	270	33,27 (28,47)	166	13,76 (20,51)	283	-14,89 [-18,56;-11,22]			-
Atemnot (Dyspnoe)									
Pembrolizumab+RCHT ^b	261	9,96 (19,02)	177	7,16 (15,04)	272	-1,26 [-3,58; 1,06]	0,33 [-2,56; 3,22]	0,822	-
Placebo+RCHT ^b	270	8,89 (18,04)	166	6,43 (14,17)	283	-1,59 [-3,96; 0,77]			-
Schlaflosigkeit									
Pembrolizumab+RCHT ^b	261	30,78 (30,56)	177	16,38 (24,65)	272	-12,53 [-16,31;-8,76]	-0,45 [-5,19; 4,28]	0,851	-
Placebo+RCHT ^b	270	31,60 (29,96)	166	14,86 (22,77)	283	-12,08 [-15,94; -8,22]			-
Appetitverlust									
Pembrolizumab+RCHT ^b	261	19,28 (25,79)	177	9,42 (20,08)	272	-9,23 [-12,34;-6,12]	2,62 [-0,99; 6,24]	0,155	-
Placebo+RCHT ^b	270	21,23 (28,34)	166	5,22 (13,71)	283	-11,85 [-15,03;-8,67]			-
Verstopfung									
Pembrolizumab+RCHT ^b	261	23,37 (29,72)	177	8,85 (19,55)	272	-13,78 [-17,16;-10,41]	-2,72 [-6,75; 1,32]	0,186	-
Placebo+RCHT ^b	270	24,20 (29,57)	166	10,44 (21,04)	283	-11,07 [-14,51;-7,62]			-
Diarrhö									
Pembrolizumab+RCHT ^b	261	5,36 (15,91)	177	9,98 (19,32)	272	4,89 [2,16; 7,63]	3,83 [0,27; 7,38]	0,035	0,22
Placebo+RCHT ^b	270	6,42 (16,51)	166	6,43 (15,09)	283	1,07 [-1,74; 3,87]			[0,02;0,42]

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

Studie: KEYNOTE A18 ^a	Mittelwert zu Baseline (SD)		Mittelwert zu Woche 60 (SD)		Mittlere Änderung von Baseline zu Woche 60 [95 %-KI] ^j		Pembrolizumab + RCHT ^b vs. Placebo + RCHT ^b		
	N ^h		N ^h		N ⁱ		Mittelwertdifferenz zu Woche 60 [95 %-KI] ^j	p-Wert	Standardisierte Mittelwertdifferenz zu Woche 60 [95 %-KI] ^k
EORTC QLQ-CX24 Symptomskalen									
Symptomerleben									
Pembrolizumab+RCHT ^b	259	20,58 (14,73)	177	9,69 (11,85)	272	-10,74 [-12,45;-9,04]	0,06	0,958	-
Placebo+RCHT ^b	267	21,13 (15,72)	166	8,34 (10,94)	281	-10,80 [-12,53;-9,07]	[-2,04; 2,15]		-
Lymphödeme									
Pembrolizumab+RCHT ^b	259	3,99 (12,33)	177	7,16 (18,44)	272	1,66 [-0,81; 4,13]	0,06	0,970	-
Placebo+RCHT ^b	267	6,74 (17,71)	166	6,63 (13,84)	281	1,60 [-0,93; 4,13]	[-3,16; 3,28]		-
Periphere Neuropathien									
Pembrolizumab+RCHT ^b	259	9,78 (18,05)	177	17,51 (24,64)	272	7,70 [4,24; 11,16]	2,99	0,203	-
Placebo+RCHT ^b	267	10,86 (20,91)	166	15,06 (22,49)	281	4,71 [1,17; 8,26]	[-1,61; 7,58]		-
Menopausale Symptome									
Pembrolizumab+RCHT ^b	259	16,86 (24,79)	177	18,08 (27,05)	272	2,62 [-1,35; 6,58]	0,67	0,798	-
Placebo+RCHT ^b	267	16,98 (24,76)	166	17,27 (24,54)	281	1,95 [-2,09; 5,98]	[-4,47; 5,81]		-
PGI-S									
Pembrolizumab+RCHT ^b	259	1,64 (0,95)	177	0,44 (0,61)	272	-1,15 [-1,26; -1,04]	0,00	0,977	-
Placebo+RCHT ^b	267	1,60 (0,88)	165	0,38 (0,60)	281	-1,15 [-1,27; -1,04]	[-0,12; 0,13]		-
EQ-5D VAS									
Pembrolizumab+RCHT ^b	258	71,97 (21,30)	177	82,69 (15,29)	272	9,47 [7,08; 11,87]	1,68	0,270	-
Placebo+RCHT ^b	266	70,18 (20,14)	165	82,42 (15,34)	281	7,79 [5,36; 10,22]	[-1,31; 4,67]		-
PGI-C									
Studie: KEYNOTE A18 ^a	Pembrolizumab + RCHT ^b		Placebo + RCHT ^b		Pembrolizumab + RCHT ^b vs. Placebo + RCHT ^b				
	N ^c	Patient:innen mit Ereignis n (%)	N ^c	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko ^m [95 %-KI]	p-Wert ^e			
Verbesserung zu Woche 54	169	155 (91.7)	158	145 (91.8)	1.00 [0.94; 1.07]	0.985			

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

Studie: KEYNOTE A18 ^a	Mittelwert zu Baseline (SD)		Mittelwert zu Woche 60 (SD)		Mittlere Änderung von Baseline zu Woche 60 [95 %-KI] ^j	Pembrolizumab + RCHT ^b vs. Placebo + RCHT ^b			
	N ^h		N ^h			Mittelwertdifferenz zu Woche 60 [95 %-KI] ^j	p-Wert	Standardisierte Mittelwertdifferenz zu Woche 60 [95 %-KI] ^k	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität									
Globaler Gesundheitsstatus									
Pembrolizumab+RCHT ^b	261	64,46 (23,68)	177	75,66 (17,46)	272	10,29 [7,40; 13,18]	1,01	0,581	-
Placebo+RCHT ^b	270	64,14 (21,93)	166	76,10 (19,04)	283	9,28 [6,33; 12,24]	[-2,58; 4,60]		-
EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen									
Körperliche Funktion									
Pembrolizumab+RCHT ^b	261	83,78 (18,24)	177	90,58 (13,51)	272	4,75 [2,54; 6,96]	-0,42	0,772	-
Placebo+RCHT ^b	270	83,41 (18,03)	166	92,21 (12,66)	283	5,17 [2,93; 7,41]	[-3,25; 2,42]		-
Rollenfunktion									
Pembrolizumab+RCHT ^b	261	78,74 (27,23)	177	87,38 (21,71)	272	5,22 [1,99; 8,46]	-0,88	0,675	-
Placebo+RCHT ^b	270	79,14 (26,04)	166	89,86 (19,05)	283	6,11 [2,81; 9,40]	[-5,01; 3,25]		-
Emotionale Funktion									
Pembrolizumab+RCHT ^b	261	73,40 (21,94)	177	84,65 (19,15)	272	9,91 [7,11; 12,71]	4,50	0,018	0,24
Placebo+RCHT ^b	270	72,75 (21,89)	166	81,93 (21,11)	283	5,41 [2,55; 8,27]	[0,78; 8,23]		[0,04; 0,43]
Kognitive Funktion									
Pembrolizumab+RCHT ^b	261	84,35 (20,85)	177	86,35 (18,56)	272	-0,13 [-2,85; 2,60]	1,83	0,310	-
Placebo+RCHT ^b	270	87,41 (18,73)	166	86,55 (19,32)	283	-1,96 [-4,72; 0,81]	[-1,71; 5,36]		-
Soziale Funktion									
Pembrolizumab+RCHT ^b	261	80,71 (23,72)	177	87,48 (19,51)	272	6,10 [3,13; 9,06]	0,34	0,861	-
Placebo+RCHT ^b	270	77,96 (24,32)	166	87,65 (19,76)	283	5,76 [2,75; 8,77]	[-3,43; 4,10]		-
EORTC QLQ-CX24 Funktionsskalen									
Sexuelle Aktivität									
Pembrolizumab+RCHT ^b	255	95,43 (13,90)	174	94,06 (13,28)	271	-1,84 [-4,19; 0,52]	1,12	0,476	-
Placebo+RCHT ^b	258	94,19 (15,72)	164	91,26 (18,42)	278	-2,96 [-5,36; -0,55]	[-1,96; 4,20]		-
Sorge vor schmerzhaftem Geschlechtsverkehr, sexueller Aktivität und sexuellem Erleben									
Pembrolizumab+RCHT ^b	253	19,63 (30,95)	172	18,99 (31,44)	271	0,09 [-4,05; 4,23]	3,24	0,237	-
Placebo+RCHT ^b	257	19,07 (32,47)	164	13,21 (26,01)	278	-3,15 [-7,35; 1,05]	[-2,14; 8,61]		-

Studie: KEYNOTE A18 ^a	Mittelwert zu Baseline (SD)		Mittelwert zu Woche 60 (SD)		Mittlere Änderung von Baseline zu Woche 60 [95 %-KI] ^j		Pembrolizumab + RCHT ^b vs. Placebo + RCHT ^b		
	N ^h		N ^h		N ⁱ		Mittelwertdifferenz zu Woche 60 [95 %-KI] ^j	p-Wert	Standardisierte Mittelwertdifferenz zu Woche 60 [95 %-KI] ^k
Körperbild									
Pembrolizumab+RCHT ^b	259	82,76 (22,86)	177	88,14 (19,66)	272	4,95 [2,05; 7,86]	2,51	0,191	-
Placebo+RCHT ^b	267	79,94 (23,66)	166	85,74 (20,39)	281	2,44 [-0,51; 5,39]	[-1,26; 6,29]		-
Studie: KEYNOTE A18 ^a	Pembrolizumab + RCHT ^b		Placebo + RCHT ^b		Pembrolizumab + RCHT ^b vs. Placebo + RCHT ^b				
	N ^l	Patient:innen mit Ereignis n (%)	N ^l	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko ^m [95 %-KI]	p-Wert ⁿ			
Nebenwirkungen									
Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten									
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	295	100 (33,9)	304	99 (32,6)	1,04 [0,83; 1,31]	0,729			
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)	295	232 (78,6)	304	213 (70,1)	1,12 [1,02; 1,23]	0,016			
Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse	295	62 (21,0)	304	46 (15,1)	1,39 [0,98; 1,96]	0,061			
<p>a: Datenschnitt: 08.01.24</p> <p>b: Radiochemotherapie (RCHT) als Behandlung mit Cisplatin und Radiotherapie (EBRT, gefolgt von Brachytherapie)</p> <p>c: Anzahl der Patient:innen: Intention-To-Treat; Teilpopulation FIGO 2014 Stadium III bis IVA</p> <p>d: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode</p> <p>e: Mediane Ereigniszeit in Monaten</p> <p>f: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate, stratifiziert nach geplanter Art der EBRT (IMRT/VMAT vs. Nicht-IMRT/VMAT), Stadium zu Screening (FIGO 2014 IB2-IIB [nodal positiv] vs. III-IVA [nodal-negativ/-positiv], geplante Gesamtstrahlendosis (EBRT+ Brachytherapie [<70 Gy vs. ≥ 70 Gy]))</p> <p>g: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test)</p> <p>h: Anzahl der Patient:innen: Full-Analysis-Set; Teilpopulation FIGO 2014 Stadium III bis IVA; für die Daten zum entsprechenden Zeitpunkt vorliegen</p> <p>i: Anzahl der Patient:innen: Full-Analysis-Set; Teilpopulation FIGO 2014 Stadium III bis IVA; für die Daten für die Analyse vorliegen</p> <p>j: Basierend auf cLDA -Modell mit PRO-Wert als abhängige Variable und Behandlung-Visite-Interaktion als Kovariate</p> <p>k: Die standardisierte Mittelwertdifferenz (Hedges' g) wird nur berechnet, wenn das Konfidenzintervall für die Mittelwertdifferenz die Null ausschließt</p> <p>l: Anzahl der Patient:innen: All-Participants-as-Treated; Teilpopulation FIGO 2014 Stadium III bis IVA</p> <p>m: 2x2 Kontingenztabelle mit Konfidenzintervall nach Wald. Bei keinem:keiner Patient:innen mit Ereignis in einer der Behandlungsgruppen wird eine Korrektur auf alle Zellen der 2x2 Kontingenztabelle, um den Faktor +0,5 und ein Konfidenzintervall nach Wald angewendet. Wenn in beiden Behandlungsgruppen kein Ereignis oder bei allen Patient:innen ein Ereignis auftritt, wird n.a. berichtet.</p> <p>n: Mantel-Haenszel Chi-Squared Test. Wenn in beiden Behandlungsgruppen kein Ereignis oder bei allen Patient:innen ein Ereignis auftritt, wird n.a. berichtet.</p> <p>cLDA: Constrained Longitudinal Data Analysis; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EQ-5D: EuroQoL-5 Dimensions; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core Questionnaire; EORTC QLQ-CX24: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Cervical Cancer Module; EBRT: Perkutane Strahlentherapie; FIGO: Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique; Gy: Gray; IMRT: Intensitätsmodulierte Radiotherapie; KI: Konfidenzintervall; n.a.: Nicht anwendbar; PGI-S: Patient Global Impression of Severity; PGI-C: Patient Global Impression of Change; PRO: Patientenberichteter Endpunkt; RCHT: Radiochemotherapie; SD: Standardabweichung; VAS: Visuelle Analogskala; VMAT: Volumetrische Arc-Technik</p>									

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Im Einzelnen begründet sich der medizinische Nutzen und medizinische Zusatznutzen von Pembrolizumab in Kombination mit Radiochemotherapie bei erwachsenen Patient:innen mit einem lokal fortgeschrittenen Zervixkarzinom (Stadium III bis IVA gemäß FIGO 2014), die keine vorherige definitive Therapie erhalten haben, in Bezug auf die Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen wie folgt:

Mortalität

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Radiochemotherapie (HR [95 %-KI]: 0,57 [0,39; 0,83]; $p = 0,004$). Das entspricht einer Verringerung des Sterberisikos für die Patient:innen im Interventionsarm im Vergleich zum Kontrollarm um 43 %. Das mediane Überleben war zum Zeitpunkt des Datenschnitts noch nicht erreicht. Die Überlebensrate zu Monat 24 betrug 86,8 % im Interventionsarm und 78,0 % im Kontrollarm.

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

Durch eine Behandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit Radiochemotherapie kann gegenüber Placebo in Kombination mit Radiochemotherapie von einer nachhaltigen, bisher nicht erreichten großen Verbesserung des therapielevanten Nutzens ausgegangen werden. Die Überlebensdauer der Patient:innen konnte durch eine Behandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit Radiochemotherapie verlängert und das Sterberisiko um 43 % gesenkt werden.

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

Morbidität

Scheitern des potenziell kurativen Therapieansatzes

Für den Endpunkt Scheitern des potenziell kurativen Therapieansatzes operationalisiert als Progressionsfreies Überleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Radiochemotherapie gegenüber Placebo in Kombination mit Radiochemotherapie (HR [95 %-KI]: 0,57 [0,43; 0,76]; $p < 0,001$). Das mediane progressionsfreie Überleben war zum Zeitpunkt des Datenschnitts noch nicht erreicht.

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

Für den Endpunkt Scheitern des potenziell kurativen Therapieansatzes operationalisiert als Progressionsfreies Überleben ergibt sich somit ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** von Pembrolizumab in Kombination mit Radiochemotherapie gegenüber

Placebo in Kombination mit Radiochemotherapie. Ausgehend von dem kurativen Therapieansatz im vorliegenden Anwendungsgebiet stellt ein Progress in der Regel das Scheitern des potenziell kurativen Therapieansatzes dar, welches als hoch patientenrelevant anzusehen ist.

Zeit bis zur palliativen Therapie als Übergang ins palliative Therapiesetting

Für die Zeit bis zur palliativen Therapie oder Tod zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Radiochemotherapie gegenüber Placebo in Kombination mit Radiochemotherapie (HR [95 %-KI]: 0,55 [0,41; 0,74]; $p < 0,001$). Die mediane Zeit bis zur palliativen Therapie oder Tod war zum Zeitpunkt des Datenschnitts noch nicht erreicht. In den Einzelkomponenten des Endpunkts Zeit bis zur palliativen Therapie oder Tod zeigen sich 7,1 % Todesfälle im Interventionsarm und 9,8 % im Kontrollarm. Eine palliative systemische Therapie haben 15,9 % im Interventionsarm und 25,6 % im Kontrollarm erhalten. Eine palliative Radiotherapie haben 1,0 % im Interventionsarm und 3,0 % im Kontrollarm erhalten. Ein:e Patient:in (0,3 %) im Kontrollarm hat eine palliative systemische Therapie in Kombination mit einer palliativen Radiotherapie erhalten. Alle durchgeführten Sensitivitätsanalysen bestätigen die Ergebnisse der Hauptanalyse und zeigen eine signifikante Überlegenheit von Pembrolizumab in Kombination mit Radiochemotherapie.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Zeit bis zur palliativen Therapie oder Tod ist als niedrig zu bewerten.

Für den Endpunkt Zeit bis zur palliativen Therapie oder Tod ergibt sich somit ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** von Pembrolizumab in Kombination mit Radiochemotherapie gegenüber Placebo in Kombination mit Radiochemotherapie. Patient:innen unter Behandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit Radiochemotherapie profitieren signifikant länger von der potenziell heilenden Therapie. In der palliativen Situation hingegen rückt primär die Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, die Kontrolle von Symptomen und die Verlängerung des Lebens in den Vordergrund. Der Endpunkt Zeit bis zur palliativen Therapie oder Tod ist für Patient:innen deshalb von großer Bedeutung.

Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand

Für den Endpunkt Krankheitssymptomatik zeigt sich für die Symptomskalen des European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core Questionnaire (EORTC QLQ-C30), für die Symptomskalen des EORTC QLQ-Cervical Cancer Module (EORTC QLQ-CX24), den Endpunkt Patient Global Impression of Severity (PGI-S), den Endpunkt Patient Global Impression of Change (PGI-C) und für den Gesundheitszustand anhand der visuellen Analogskala (Visual Analogue Scale, VAS) des EuroQoL-5 Dimensions (EQ-5D) kein relevanter Behandlungseffekt.

Das Verzerrungspotenzial für die Endpunkte Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-CX24, PGI-S und PGI-C) und Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) ist als niedrig zu bewerten.

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

Ergänzende Morbiditätsendpunkte

Die Endpunkte Objektive Ansprechrate, Dauer des Ansprechens und Zeit bis zum Ansprechen werden als ergänzende Morbiditätsendpunkte dargestellt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-CX24) zeigt sich kein relevanter Behandlungseffekt.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (anhand des EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-CX24) ist als niedrig zu bewerten.

Für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität ist ein **Zusatznutzen** von Pembrolizumab in Kombination mit Radiochemotherapie gegenüber Placebo in Kombination mit Radiochemotherapie als **nicht belegt** anzusehen.

Nebenwirkungen

Bei den Gesamtraten der unerwünschten Ereignisse zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied bei dem Endpunkt Schwere Unerwünschte Ereignisse (Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE]-Grad 3-5) (RR [95 %-KI]: 1,12 [1,02; 1,23]; p = 0,016) zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Radiochemotherapie.

In den Analysen nach Systemorganklassen (System Organ Class, SOC) und Preferred Terms (PT) zeigen sich keine fazitrelevanten Effekte. Es ist festzuhalten, dass das bei Patient:innen in der Teilpopulation FIGO 2014 Stadium III bis IVA der Studie KEYNOTE A18 beobachtete Sicherheitsprofil von Pembrolizumab in der Gesamtschau mit dem (bereits in der Fachinformation ausgewiesenen) Sicherheitsprofil von Pembrolizumab übereinstimmt und keine neuen Sicherheitssignale beobachtet wurden. Dies ist insbesondere zu berücksichtigen, da es trotz einer Hinzunahme einer aktiven Wirksubstanz zu keiner Häufung an schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen sowie Therapieabbrüchen wegen unerwünschter Ereignisse bei Patient:innen kommt, die Pembrolizumab in Kombination mit Radiochemotherapie erhalten.

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

Für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten ist der **Zusatznutzen** von Pembrolizumab in Kombination mit Radiochemotherapie gegenüber Placebo in Kombination mit Radiochemotherapie in der Gesamtschau **nicht belegt**.

Gesamtfazit

Die im vorliegenden Dossier berichteten Analysen der Studie KEYNOTE A18 zeigen in der Gesamtschau einen **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** von Pembrolizumab in Kombination mit Radiochemotherapie zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen Zervixkarzinoms (Stadium III bis IVA gemäß FIGO 2014) bei Erwachsenen, die keine vorherige definitive Therapie erhalten haben.

Durch die Behandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit Radiochemotherapie kann von einer gegenüber der zVT nachhaltigen und bisher nicht erreichten großen Verbesserung des therapierelevanten Nutzens ausgegangen werden. Die Überlebensdauer der Patient:innen konnte durch eine Behandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit Radiochemotherapie deutlich verlängert werden.

Die Patient:innen im vorliegenden Anwendungsgebiet befinden sich bei Diagnose in einem Krankheitsstadium, in dem eine Kuration möglich und klares Therapieziel ist. Das Scheitern einer potenziell kurativen Primärtherapie stellt für jeden Patienten und jede Patientin eine schwere psychische und physische Belastung dar. Das Scheitern der potenziell kurativen Therapie operationalisiert als Krankheitsprogress zeigt einen erheblichen Vorteil von Pembrolizumab in Kombination mit Radiochemotherapie im Vergleich zu Placebo in Kombination mit Radiochemotherapie. Dies wird durch den Endpunkt Zeit bis zur palliativen Therapie bestätigt. Bei Behandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit Radiochemotherapie wechseln weniger Patient:innen von einer potenziell kurativen Behandlung in eine palliative Behandlungssituation. Dieser Vorteil ist in der vorliegenden kurativen Behandlungssituation bei einem recht jungen Patientenkollektiv von besonders großer Bedeutung.

Bei den patientenberichteten Endpunkten zu Lebensqualität und Krankheitssymptomatik ergaben sich keine relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Somit ist anzunehmen, dass die häufiger auftretenden unerwünschten Ereignisse die Krankheitssymptomatik und die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten, welche mit Pembrolizumab in Kombination mit Radiochemotherapie behandelt werden, nicht beeinflussen.

Wie bei einer Placebo-kontrollierten Studie zu erwarten, zeigen sich bei den unerwünschten Ereignissen Effekte zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Radiochemotherapie. Insgesamt weisen die Ergebnisse nicht darauf hin, dass die Unterschiede zwischen den Studienarmen durch gehäufte Ereignisse einzelner PT oder SOC auftraten. Es ist festzuhalten, dass die in der Teilpopulation FIGO 2014 Stadium III bis IVA der Studie KEYNOTE A18 überprüften, statistischen Beobachtungen im Allgemeinen mit dem etablierten Sicherheitsprofil von Pembrolizumab übereinstimmen. Es zeigten sich keine neuen Sicherheitssignale. Dies ist von besonderer Bedeutung, da es trotz einer Hinzunahme einer aktiven Wirksubstanz zu keiner Häufung an schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen sowie Therapieabbrüchen wegen unerwünschter Ereignisse bei Patient:innen kommt, die Pembrolizumab in Kombination mit Radiochemotherapie erhalten. Zudem sind die

Patient:innen in der kurativen Therapiesituation bereit, eine größere Belastung durch therapieassoziierte Nebenwirkungen hinzunehmen, um die Erfolgswahrscheinlichkeit der Therapie zu erhöhen. Die Patient:innen wägen die vorübergehende Belastung durch Therapien sorgfältig gegenüber der Chance auf Heilung und der langfristigen Prognose ab. In der Studie KEYNOTE A18 ist darüber hinaus nicht zu erkennen, dass sich die Nebenwirkungen negativ in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität niederschlagen.

Die für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogene Studie KEYNOTE A18 besitzt auf Studienebene ein niedriges Verzerrungspotenzial und somit eine hohe Aussagekraft. Die Ergebnisse der Studie sind zudem vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Hinweise, die eine Herabstufung der Ergebnissicherheit notwendig erscheinen lassen, bestehen nicht.

Aus den Ergebnissen der Studie KEYNOTE A18 lässt sich somit in der Gesamtschau ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** von Pembrolizumab in Kombination mit Radiochemotherapie zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen Zervixkarzinoms (Stadium III bis IVA gemäß FIGO 2014) bei Erwachsenen, die keine vorherige definitive Therapie erhalten haben, ableiten.

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 Radiochemotherapie (perkutane Strahlentherapie in Kombination mit einer Chemotherapie mit Cisplatin, gefolgt von einer Brachytherapie) im Vergleich zur zVT bei erwachsenen Patient:innen mit einem lokal fortgeschrittenen Zervixkarzinom (Stadium III bis IVA gemäß FIGO 2014), die keine vorherige definitive Therapie erhalten haben.

Patientenpopulation

Im vorliegenden Anwendungsgebiet handelt es sich um die Indikationserweiterung von Pembrolizumab in Kombination mit Radiochemotherapie zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen Zervixkarzinoms (Stadium III bis IVA gemäß FIGO 2014) bei Erwachsenen, die keine vorherige definitive Therapie erhalten haben.

Intervention

Die Prüfintervention im vorliegenden Anwendungsgebiet ist Pembrolizumab in Kombination mit einer Radiochemotherapie (perkutane Strahlentherapie in Kombination mit einer

Chemotherapie mit Cisplatin, gefolgt von einer Brachytherapie). Pembrolizumab wird 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 (i.v.) Infusion in Kombination mit einer Radiochemotherapie angewendet [1]. Die Anwendung der Radiotherapie (perkutane Strahlentherapie in Kombination mit einer Chemotherapie mit Cisplatin, gefolgt von Brachytherapie) soll gemäß Leitlinienempfehlung und/oder Fachliteratur erfolgen. Cisplatin soll als Radiosensitizer für fünf bis sechs Zyklen einmal pro Woche in einer Dosierung von 40 mg/m² i.v. angewendet werden [2, 3]. Nach der Radiochemotherapie soll die weitere Behandlung mit Pembrolizumab als Monotherapie bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Auftreten unzumutbarer Toxizität oder maximal 24 Monate durchgeführt werden [1].

Vergleichstherapie

Der G-BA legte im Rahmen der Beratungsanforderung 2020-B-210 die mit dem zugrunde gelegten, geplanten Anwendungsgebiet „KEYTRUDA® ist in Kombination mit einer Radiochemotherapie zur Behandlung von Hochrisiko-Patient:innen (FIGO 2014 Stadium IB2-IIB [nodal-positive] oder FIGO 2014 Stadium III-IVA [entweder nodal-positive oder nodal-negative Erkrankung]) mit einem lokal fortgeschrittenem Zervixkarzinom angezeigt“ wie folgt fest [4]:

„Perkutane Strahlentherapie in Kombination mit einer Chemotherapie mit Cisplatin (Mono- oder Kombinationstherapie), gefolgt von einer Brachytherapie.“

Im Anschluss an das Beratungsgespräch kam es zu einer Präzisierung des ursprünglich geplanten Anwendungsgebietes zu: KEYTRUDA® ist in Kombination mit Radiochemotherapie (perkutane Strahlentherapie, gefolgt von einer Brachytherapie) zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen Zervixkarzinoms (Stadium III bis IVA gemäß FIGO 2014) bei Erwachsenen, die keine vorherige definitive Therapie erhalten haben, angezeigt.

Aus Sicht von MSD handelt es sich bei dieser Änderung um eine Einschränkung und Präzisierung des Anwendungsgebiets, die keinen Einfluss auf die Ergebnisse der G-BA-Beratung hat. Das finale Anwendungsgebiet wird von dem Anwendungsgebiet, das der G-BA-Beratung zur Festlegung der zVT zugrunde lag, umfasst und somit bedarf es keiner Anpassung der zVT.

MSD folgt der Entscheidung des G-BA hinsichtlich der festgelegten zVT für das oben beschriebene Anwendungsgebiet. Der Nachweis des medizinischen Zusatznutzens von Pembrolizumab in Kombination mit einer Radiochemotherapie (perkutane Strahlentherapie in Kombination mit einer Chemotherapie mit Cisplatin, gefolgt von Brachytherapie) zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen Zervixkarzinoms (Stadium III bis IVA gemäß FIGO 2014) bei Erwachsenen, die keine vorherige definitive Therapie erhalten haben, wird entsprechend gegenüber der vom G-BA als zVT benannten perkutanen Strahlentherapie in Kombination mit einer Chemotherapie mit Cisplatin (Mono- oder Kombinationstherapie), gefolgt von einer Brachytherapie, dargestellt. Dies entspricht einem direkten Vergleich zum Nachweis des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens von Pembrolizumab in Kombination mit Radiochemotherapie gegenüber der vom G-BA benannten zVT.

Endpunkte

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

Studientypen

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

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

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

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

Begründung der Wahl der Selektionskriterien

Das untersuchte Anwendungsgebiet umfasst die bewertungsrelevante Patientenpopulation der erwachsenen Patient:innen mit lokal fortgeschrittenem Zervixkarzinom (Stadium III bis IVA gemäß FIGO 2014), die keine vorherige definitive Therapie erhalten haben.

Die Prüfintervention im vorliegenden Anwendungsgebiet ist Pembrolizumab in Kombination mit einer Radiochemotherapie (perkutane Strahlentherapie in Kombination mit einer Chemotherapie mit Cisplatin, gefolgt von einer Brachytherapie). Pembrolizumab wird gemäß den Angaben der Fachinformation zulassungskonform in einer Dosierung von 200 mg alle drei Wochen oder 400 mg alle sechs Wochen als 30-minütige i.v. Infusion in Kombination mit einer Radiochemotherapie angewendet [1]. Die Anwendung der Radiotherapie (perkutane

Strahlentherapie in Kombination mit einer Chemotherapie mit Cisplatin, gefolgt von Brachytherapie) soll gemäß Leitlinienempfehlung und/oder Fachliteratur erfolgen. Cisplatin soll als Radiosensitizer für fünf bis sechs Zyklen einmal pro Woche in einer Dosierung von 40 mg/m² i.v. angewendet werden [2, 3]. Nach der Radiochemotherapie soll die weitere Behandlung mit Pembrolizumab als Monotherapie bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Auftreten unzumutbarer Toxizität oder maximal 24 Monate durchgeführt werden [1].

MSD folgt der Auffassung des G-BA hinsichtlich der festgelegten zVT für das oben beschriebene Anwendungsgebiet. Der Nachweis des medizinischen Zusatznutzens von Pembrolizumab in Kombination mit einer Radiochemotherapie (perkutane Strahlentherapie in Kombination mit einer Chemotherapie mit Cisplatin, gefolgt von Brachytherapie) zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen Zervixkarzinoms (Stadium III bis IVA gemäß FIGO 2014), die keine vorherige definitive Therapie erhalten haben, wird entsprechend gegenüber der vom G-BA als zVT benannten perkutanen Strahlentherapie in Kombination mit einer Chemotherapie mit Cisplatin (Mono- oder Kombinationstherapie), gefolgt von einer Brachytherapie, dargestellt.

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

Die Studiendauer bzw. der Behandlungszeitraum wird nicht eingeschränkt, jedoch ist zu beachten, dass die zulassungskonforme Behandlung mit Pembrolizumab (KEYTRUDA®) bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Auftreten unzumutbarer Toxizität oder maximal 24 Monate durchgeführt werden soll [1].

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

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

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

Einschlusskriterien		Ausschlusskriterien
E1 Patientenpopulation	Erwachsene Patient:innen mit lokal fortgeschrittenem Zervixkarzinom (Stadium III bis IVA gemäß FIGO 2014), die keine vorherige definitive Therapie erhalten haben	Nicht E1

Einschlusskriterien		Ausschlusskriterien
E2 Prüfintervention	Pembrolizumab (KEYTRUDA®) Therapie 200 mg i.v. alle drei Wochen oder 400 mg i.v. alle sechs Wochen in Kombination mit Radiochemotherapie, gefolgt von Pembrolizumab als Monotherapie	Nicht E2
E3 Vergleichsintervention	Radiochemotherapie	Nicht E3
E4 Patientenrelevante Endpunkte	Erhebung von mindestens einem patientenrelevanten Endpunkt aus den folgenden Endpunktkategorien: <ul style="list-style-type: none"> • Mortalität • Morbidität • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Nebenwirkungen 	Nicht E4
E5 Studiendauer	Keine Einschränkungen	
E6 Studientyp	Randomisierte kontrollierte Studien	Nicht E6
E7 Publikationstyp	Vollpublikation, Ergebnisbericht aus einem Studienregister bzw. Studienbericht verfügbar	Nicht E7 ^a
<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>EBRT: Perkutane Strahlentherapie; FIGO: Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique; i.v.: Intravenös; 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 [7]. Die Suchstrategie in der

Cochrane-Datenbank wird hinsichtlich des Studientyps nicht eingeschränkt. Es werden keine Jahreseinschränkungen und Einschränkungen hinsichtlich der Sprache vorgenommen.

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

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

Die Suchstrategien und die Anzahl der Treffer sind 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), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal), Suchportal der WHO, Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (<https://clinicaldata.ema.europa.eu>) sowie dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIS, <https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/anznittel-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 –ergebnissen¹. Solche Daten sind dabei insbesondere in den Modulen 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, in IQWiG-Nutzenbewertungen sowie dem

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

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

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

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

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

Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

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

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

4.2.3.5 Selektion relevanter Studien

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

Selektion relevanter Publikationen aus den Ergebnissen der bibliografischen Literaturrecherche

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

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

Die aus den Recherchen in den Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken identifizierten Studien werden ebenfalls von zwei unabhängigen Reviewern anhand der zuvor festgelegten Kriterien (siehe Abschnitt 4.2.2) auf ihre Relevanz hin bewertet. Diskrepanzen zwischen den beiden Reviewern werden durch Diskussion aufgelöst und wenn nötig wird ein dritter Reviewer in die Diskussion miteinbezogen. Die als relevant erachteten Studien werden dem Studienpool zugeführt. Der Selektionsprozess wird elektronisch dokumentiert. Ausgeschlossene Studien aus der Studienregistersuche werden mit Ausschlussgrund im Anhang 4-D1 dokumentiert.

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

Die aus den Recherchen auf der Internetseite des G-BA identifizierten Dokumente werden ebenfalls von zwei unabhängigen Reviewern auf ihre Relevanz hin bewertet. Diskrepanzen zwischen den beiden Reviewern werden durch Diskussion gelöst und wenn nötig wird ein dritter Reviewer in die Diskussion miteinbezogen. Die als relevant erachteten Studiendokumente werden zusätzlich als Informationsquelle hinsichtlich 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)². Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-³ bzw. STROBE-Statements⁴ folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

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

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

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

³ 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.

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

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

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

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

4.2.5.2.1 Patientencharakteristika

Die Patientencharakteristika für die im Anwendungsgebiet relevante Teilpopulation 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, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen (siehe Abschnitt 4.3.1).

Der Nutzen eines Arzneimittels ist nach § 3 Abs. 1 des 5. Kapitels der Verfo des G-BA „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustands, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität“ [5]. 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“ [6].

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>Scheitern des potenziell kurativen Therapieansatzes^a</u>

Endpunktkategorie	Endpunkte
	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Zeit bis zur palliativen Therapie als Übergang ins palliative Therapiesetting</u> • <u>Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand</u> <ul style="list-style-type: none"> – Symptomskalen des EORTC QLQ-C30^b – Symptomskalen des EORTC QLQ-CX24 – PGI-S und PGI-C – EQ-5D VAS • <u>Ergänzende Morbiditätsendpunkte^c</u> <ul style="list-style-type: none"> – Objektive Ansprechrate – Zeit bis zum Ansprechen und Dauer des Ansprechens
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</u> <ul style="list-style-type: none"> – Globaler Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 – Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 – Funktionsskalen des EORTC QLQ-CX24
Nebenwirkungen	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten</u> <ul style="list-style-type: none"> – Unerwünschte Ereignisse gesamt^c – Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse – Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) – Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse • <u>Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT)^c</u> <ul style="list-style-type: none"> – Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) – Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) – Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (SOC und PT) • <u>Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI)^c</u> <ul style="list-style-type: none"> – Schwerwiegende AEOSI – Schwere AEOSI (CTCAE-Grad 3-5)

Endpunktkategorie	Endpunkte
	<p>a: Endpunkt operationalisiert als progressionsfreies Überleben (In der Fachinformation auch als Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung bezeichnet)</p> <p>b: Die Skala Finanzielle Schwierigkeiten wird als nicht patientenrelevant erachtet und nicht herangezogen, da deren Ergebnis von lokalen Gegebenheiten der Patientenversorgung und des jeweiligen Lebensstandards abhängt und dadurch die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext nicht gewährleistet ist [8]. Auf die Darstellung im vorliegenden Dossier wird daher verzichtet</p> <p>c: Diese Endpunkte werden in der vorliegenden Nutzenbewertung ergänzend dargestellt</p> <p>AEOSI: Adverse Events of Special Interest; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core Questionnaire; EORTC QLQ-CX24: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Cervical Cancer Module; EQ-5D: EuroQoL-5 Dimensions; PT: Preferred Terms; PGI-C: Patient Global Impression of Change; PGI-S: Patient Global Impression of Severity; SOC: Systemorganklasse; VAS: Visuelle Analogskala</p>

Mortalität

Gesamtüberleben

Das Gesamtüberleben gilt in der Onkologie unbestritten als patientenrelevanter Endpunkt [9]. Entsprechend wird dieser Endpunkt auch im Sozialgesetzbuch (SGB) V als eine der vorrangig zu berücksichtigenden Zielgrößen genannt [5, 6].

Morbidität

Scheitern des potenziell kurativen Therapieansatzes

Die Patient:innen im vorliegenden Anwendungsgebiet befinden sich bei Diagnose in einem Krankheitsstadium, in dem eine Kuration möglich und klares Therapieziel ist. In fortgeschrittenen Stadien bis FIGO IVA kann eine Kuration und Langzeitkontrolle erreicht werden [10]. Auch bei Vorliegen paraaortaler Lymphknotenmetastasen bestehen kurative Behandlungsoptionen (Radiochemotherapie), während bei darüber hinaus gehender Metastasierung eine palliative Situation vorliegt, vor allem wenn es sich um disseminierte oder einer lokalen Therapie nicht zugängliche Metastasierung handelt [3, 11]. Für die kurative Behandlung des lokal fortgeschrittenen Zervixkarzinoms mit einer Radiochemotherapie ist die Brachytherapie eine zwingend erforderliche Komponente, um die lokale Kontrolle über den Tumor durch eine hohe Strahlentherapiedosis zu erreichen. In der S3-Leitlinie wird hervorgehoben, dass die Brachytherapie Bestandteil des kurativen Therapiekonzeptes in der Primärtherapie des Zervixkarzinoms sein sollte [3].

Ausgehend von dem kurativen Therapieansatz im vorliegenden Anwendungsgebiet stellt ein Progress in der Regel den Übergang ins palliative Setting dar. Bei Patient:innen mit einem nicht kurativ (z. B. mit einer Operation [OP], Radiochemotherapie oder OP mit adjuvanter Radiochemotherapie) behandelbaren fortgeschrittenen Zervixkarzinom oder dem Vorliegen von Fernmetastasen kann in der Regel von einer fortschreitenden und zum Tode führenden Erkrankung ausgegangen werden [3]. Ein metastasiertes oder progredientes Zervixkarzinom ist eine fortgeschrittene symptomatische Erkrankung und lebensbedrohliche Situation. Ein Progress zeigt, dass der Versuch der potenziellen Heilung durch den kurativen Therapieansatz nicht erfolgreich war und stellt damit ein patientenrelevantes Ereignis dar. Insofern ist es sachgerecht, das Scheitern des potenziell kurativen Therapieansatzes als progressionsfreies

Überleben zu operationalisieren: Sämtliche unter dem Endpunkt Progressionsfreies Überleben enthaltenen Ereignisse bedeuten einen Progress der Erkrankung und entsprechend das Scheitern der Behandlung mit dem Anspruch der Heilung.

Der Endpunkt Scheitern des potenziell kurativen Therapieansatzes wird entsprechend operationalisiert als progressionsfreies Überleben, da alle im Endpunkt Progressionsfreies Überleben enthaltenen Ereignisse das Scheitern der Behandlung mit dem Anspruch der Heilung anzeigen. Zudem stellen sie in diesem – initial kurativen – Therapieansatz meist den Übergang in eine palliative Therapiesituation dar. In den Endpunkt Scheitern des potenziell kurativen Therapieansatzes geht der Progress basierend auf der Prüfarztentscheidung ein, welchem ein radiologisches Ergebnis (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, RECIST 1.1) oder eine histopathologische Bestätigung zugrunde liegt. Im sekundären Endpunkt Progressionsfreies Überleben nach Blinded Independent Central Review (BICR) geht die histopathologische Bestätigung des Krankheitsverlaufs mittels Biopsie nicht mit ein, weswegen von einer Verzerrung ausgegangen werden muss. Dies trifft insbesondere zu, da die klinische Beurteilung im Anwendungsgebiet von hoher Relevanz ist.

Zeit bis zur palliativen Therapie als Übergang ins palliative Therapiesetting

Im vorliegenden Anwendungsgebiet befinden sich die Patient:innen bei Diagnose in einem kurativen Therapiesetting mit dem Versuch einer Heilung. In seltenen Fällen ist bei einem Progress eine weitere kurative Therapie möglich, in den allermeisten Fällen ist eine Folgetherapie jedoch nur nach Scheitern des kurativen Therapieansatzes nötig und daher der Übergang in eine palliative Therapie. In der palliativen Situation rückt primär die Verbesserung der Lebensqualität, die Kontrolle von Symptomen und die Verlängerung des Lebens in den Vordergrund [3]. Der Endpunkt Zeit bis zur palliativen Therapie oder Tod ist für Patient:innen deshalb von großer Bedeutung. Er gibt Auskunft darüber, wie lange ein:e Patient:in von einer potenziell heilenden Therapie profitieren kann. Das Hinauszögern der Notwendigkeit einer Folgetherapie bedeutet für die Patient:innen eine deutliche Risikoreduktion für das Auftreten von therapiebedingten Nebenwirkungen/Komplikationen und psychosozialen Belastungen, die mit jeder weiteren Therapie einhergehen und ist damit in hohem Maße patientenrelevant. Als palliative Therapie werden systemische Therapien und Radiotherapien zur Kontrolle von Hirnmetastasen und zur Symptomkontrolle berücksichtigt. Radiotherapien zur Behandlung der Primärerkrankung und die OP als primär kurative Therapien werden nicht berücksichtigt. Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse werden Sensitivitätsanalysen durchgeführt mit folgenden Annahmen:

- (1) Zeit bis zur palliativen Therapie oder Tod (Sensitivitätsanalyse I): Als palliative Therapie werden systemische Therapien und Radiotherapien zur Kontrolle von Hirnmetastasen und zur Symptomkontrolle berücksichtigt. Zudem werden OP als palliativ in der Analyse berücksichtigt
- (2) Zeit bis zur palliativen Therapie oder Tod (Sensitivitätsanalyse II): Alle Folgetherapien werden als palliativ in der Analyse berücksichtigt.

- (3) Zeit bis zur palliativen Therapie (Sensitivitätsanalyse III): Als palliative Therapie werden systemische Therapien und Radiotherapien zur Kontrolle von Hirnmetastasen und zur Symptomkontrolle berücksichtigt.

Patientenberichtete Endpunkte

In der patientenberichteten Einschätzung der Symptomatik und des Gesundheitszustandes sowie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität spiegelt sich während der Behandlungsphase primär die Auswirkung der Nebenwirkungen der verabreichten Therapie und die psychische Belastung der Patient:innen wider. Im weiteren Verlauf nach Therapieende sind eher Belastungen durch ein Wiederauftreten der Erkrankung zu erwarten [12]. Um die Erfolgswahrscheinlichkeit der Therapie zu erhöhen, sind die Patient:innen jedoch bereit, eine größere Belastung durch therapieassoziierte Nebenwirkungen hinzunehmen. Dies ist insbesondere in der Indikation des Zervixkarzinoms von großer Bedeutung, da die Patient:innen zum Zeitpunkt der Diagnose häufig sehr jung sind. Die Patient:innen wägen die vorübergehende Belastung durch Therapien gegenüber der Chance auf Heilung und der langfristigen Prognose ab, daher ist in diesem frühen Erkrankungsstadium die Patientenrelevanz innerhalb des Therapiezeitraums anders zu betrachten als in der palliativen Therapiesituation.

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

Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand

Das IQWiG beschreibt die Krankheitssymptomatik und die gesundheitsbezogene Lebensqualität als „[...] ein direkt patientenrelevantes Maß für die Progression der Erkrankung [...]“, da sich „[...] Tumorwachstum bzw. die Progression einer onkologischen Erkrankung [...] auch in einer Symptomatik oder in einer Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Patienten niederschlagen [...]“ können [13].

Die Erfassung der Krankheitssymptomatik und des Gesundheitszustands erfolgt über die validierten Fragebögen EORTC QLQ-C30 [14], EORTC QLQ-CX24 [15], EQ-5D VAS [16], PGI-C und PGI-S [17].

EORTC QLQ-C30

Der EORTC QLQ-C30 ist ein in der Onkologie sehr häufig eingesetzter Fragebogen, dessen Validität und Reliabilität für verschiedene onkologische Indikationen bestätigt wurden [14, 18-20]. Der Fragebogen umfasst 30 Fragen, von denen jeweils bis zu 5 verschiedene Fragen zu 5 Funktionskalen (Körperliche Funktion, Rollenfunktion, Emotionale Funktion, Kognitive Funktion und Soziale Funktion), zu 9 Symptomskalen/Einzelsymptomen (Erschöpfung, Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen, Atemnot [Dyspnoe], Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Verstopfung, Diarrhö und finanzielle Schwierigkeiten) und zur Skala Globaler Gesundheitsstatus zusammengefasst werden. Die Skala Finanzielle Schwierigkeiten wird als nicht patientenrelevant erachtet und nicht herangezogen. Auf die Darstellung im vorliegenden Dossier wird daher verzichtet.

Für die Symptomskalen und Einzelsymptome kann aus niedrigeren (abnehmenden) Werten eine weniger ausgeprägte Symptomatik abgeleitet werden, für die Funktionsskalen und den globalen Gesundheitsstatus bedeuten höhere (zunehmende) Werte eine bessere Funktionalität bzw. höhere Lebensqualität [21].

Symptomskalen des EORTC QLQ-C30

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

EORTC QLQ-C30: Symptomskala Erschöpfung

Die Erschöpfung ist ein überwältigendes, anhaltendes Gefühl der Müdigkeit und Abgeschlagenheit, welches zu einer verminderten Fähigkeit führt, körperliche und geistige Arbeit auf dem gewohnten Niveau zu leisten [22]. Die Erschöpfung ist durch verminderte Körperkraft oder Belastbarkeit sowie vom Gefühl der Zermürbtheit, gesteigerter Irritation oder totalem Kräfteverschleiß gekennzeichnet [22, 23]. Bei Tumorpatient:innen kann es zu einer besonders ausgeprägten Form der Erschöpfung kommen, die sich auch durch ausreichend Schlaf oder Schonung nicht bessert [24]. 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 [24]. Die Erschöpfung ist damit ein sehr belastendes Symptom, welches die Lebensqualität und auch die Therapieadhärenz schwer beeinträchtigt [23, 25-27].

EORTC QLQ-C30: Symptomskala Übelkeit und Erbrechen

Übelkeit und Erbrechen gehören zu den Nebenwirkungen einer medikamentösen Tumortherapie, die Patient:innen mit am stärksten belasten. Dabei sind Intensität und Dauer der Symptomatik nicht nur von der Art oder Dosierung der eingesetzten Substanz abhängig, sondern auch von patientenindividuellen Risikofaktoren [28]. Die Krebserkrankung selbst kann ebenfalls zu Unwohlsein führen [29]. Bei der Übelkeit handelt es sich im Gegensatz zum Erbrechen eher um ein subjektives Gefühl. Es wird durch eine unangenehme und in Wellen auftretende Empfindung im Rachen, der Magengegend oder im Abdomen beschrieben, welches zu Brechreiz oder Erbrechen führen kann [30]. Während die Kontrolle der Übelkeit eine große Herausforderung darstellt, sind sogenannte Antiemetika auch im Rahmen einer Prophylaxe gegen Erbrechen mittlerweile fester Bestandteil einer Krebstherapie [29].

EORTC QLQ-C30: Symptomskala Schmerzen

Schmerz wird als Ansteigen der sensorischen Empfindung von Teilen des Körpers beschrieben, die mit der subjektiven Erfahrung von Wahrnehmung eines Reizes bis hin zu schwerem Leiden verbunden wird [31]. Im Zuge des invasiven Ausbreitens von Tumorzellen im Körper werden verschiedene Stufen von Schmerzintensität von den Betroffenen wahrgenommen. Dabei kann ein gleichzeitiges Empfinden von akutem und chronischem Schmerz auftreten. Für gewöhnlich wird der Tumorschmerz als dumpfe, wunde, brennende, stechende, wehenartige, ziehende, schneidende oder krampfartige Empfindung beschrieben, die schrecklich und unerträglich für

die Betroffenen sein kann [31]. Obwohl Schmerzen behandelt werden können, fürchtet sich die Mehrheit der Krebspatient:innen davor. Besonders starke und chronische Schmerzen können die Lebensqualität sehr beeinträchtigen und sogar das Auftreten einer psychischen Störung begünstigen [32, 33].

EORTC QLQ-C30: Symptomskala Atemnot (Dyspnoe)

Beim Auftreten von Atemnot führt die Atmung nicht zu einer ausreichenden Belüftung der Lungen. Sie ist durch mühsames Bewegen von Luft in die Lunge und aus der Lunge gekennzeichnet und führt zu Beschwerden, gesteigerter Anstrengung und Kurzatmigkeit. In der Folge kann es unter anderem zu einem Sauerstoffmangel im Kreislauf, zu Nasenflügelatmung, Beklemmung, Fremitus und Unwohlsein kommen [34]. Die Atemnot gehört zu den Symptomen, die von Krebspatient:innen als schlimm wahrgenommen werden und zu einer starken Beeinträchtigung des Alltags und der Lebensqualität führt.

EORTC QLQ-C30: Symptomskala Schlaflosigkeit

Eine ungenügende Dauer des Schlafs oder eine verminderte Schlafqualität führt zu Beeinträchtigungen im Alltag. Im Allgemeinen werden Schlaflosigkeit oder Schlafstörungen mit Arbeitsausfällen, Unfällen sowie psychischen und kardiovaskulären Erkrankungen in Verbindung gebracht. Das Wachsein und die Schlaflosigkeit sind häufig mit psychologischen und physischen Faktoren wie emotionalem Stress, Schmerzen, Unwohlsein und Spannungen verbunden [35]. Schätzungen zufolge leiden 30 % bis 60 % der Krebspatient:innen unter einem gestörten Schlaf-Wach-Rhythmus in der Zeit der Diagnose, der Behandlung und dem Verlauf der Erkrankung [36, 37].

EORTC QLQ-C30: Symptomskalen Appetitverlust, Verstopfung, Diarrhö

Viele Krebspatient:innen leiden während einer Therapie unter gastrointestinalen Komplikationen wie z. B. Diarrhö [38]. Obwohl die Beschwerden auch von selbst abklingen können, können sie mitunter über einen längeren Zeitraum persistieren. Begleitsymptome gastrointestinaler Beschwerden sind unter anderem Unwohlsein, Appetitlosigkeit, Völlegefühl, Bauchschmerzen, Blähungen und allgemeine Unruhe [39, 40]. In der Folge werden die Patient:innen in ihren Aktivitäten eingeschränkt, wodurch das psychosoziale Umfeld beeinträchtigt werden kann. Bei einer Krebserkrankung wird die allgemeine Schwäche der Patient:innen durch die Belastungen gastrointestinaler Beschwerden noch verstärkt und die Lebensqualität eingeschränkt [40].

EORTC QLQ-CX24

Der EORTC QLQ-CX24 stellt einen krankheitsspezifischen Fragenbogen dar, welcher als Zusatzmodul zum EORTC QLQ-C30 bei Patient:innen mit Zervixkarzinom angewandt wird und dessen Validität bestätigt ist [15]. Er ist somit auf die Belange und Bedürfnisse von Patient:innen mit Zervixkarzinom ausgerichtet und fokussiert auf die krankheitsspezifischen körperlichen, emotionalen und sozialen Probleme. Der Fragebogen umfasst 24 Fragen, von denen bis zu 5 Fragen in 5 Symptomskalen/Einzelsymptomen (Symptomerleben, Lymphödeme, periphere Neuropathie, menopausale Symptome, Sorge vor schmerzhaftem Geschlechtsverkehr, sexueller Aktivität und sexuellem Erleben) zusammengefasst werden [41]. Der EORTC QLQ-CX24 wurde in Studien getestet und hinsichtlich der Reliabilität und Validität überprüft [21]. Für die Symptomskalen und Einzelsymptome kann aus niedrigeren (abnehmenden) Werten eine weniger ausgeprägte

Symptomatik abgeleitet werden, für die Funktionsskalen und den globalen Gesundheitsstatus bedeuten höhere (zunehmende) Werte eine bessere Funktionalität bzw. höhere Lebensqualität [21].

Symptomskalen des EORTC QLQ-CX24

Im Folgenden werden die einzelnen Symptomskalen des EORTC QLQ-CX24 und deren Patientenrelevanz näher erläutert.

EORTC QLQ-CX24: Symptomskala Symptomerleben

Das Zervixkarzinom geht mit einer Vielzahl von Symptomen einher, die den Alltag der Patient:innen stark einschränken können und die Lebensqualität stark beeinträchtigen. Im Frühstadium sind für gewöhnlich lokale Symptome spürbar. Hierzu gehören Beschwerden des Genitaltrakts, z. B. Blutungen, Ausfluss, Harnstau, Blut im Urin, Harnwegsinfektionen, Lymphödeme, lumbosakrale- oder Unterleibsschmerzen und allgemeine Symptome einer Krebserkrankung (z. B. Fatigue oder Gewichtsverlust). Im metastasierenden Stadium können aufgrund der Invasion benachbarter oder ferner gelegener Organe auch z. B. Rückenschmerzen auftreten, die mit einer deutlichen Beeinträchtigung der Mobilität einhergehen können und somit den Alltag der Patient:innen stark einschränken [3, 42, 43].

EORTC QLQ-CX24: Symptomskala Lymphödeme

Das Lymphödem ist eine chronisch entzündliche Erkrankung des Interstitiums als Folge einer primären (anlagebedingten) oder sekundären (z. B. als Folge einer Arzneimitteltherapie erworbenen) Schädigung des Lymphdrainagesystems. Unbehandelt ist das Lymphödem eine progrediente, chronifizierende Erkrankung. Ein insuffizient gewordenes Lymphdrainagesystem führt zur konsekutiven Vermehrung und Veränderung der interstitiellen Gewebsflüssigkeit. Im weiteren Verlauf ist die Erkrankung durch trophische Störungen von Geweben und Organen unabhängig von ihrer Lokalisation gekennzeichnet, einhergehend mit einer Zunahme von Bindegewebe (Fibrose, Sklerose) und Fettgewebe, sowie Veränderungen in der Zusammensetzung der extrazellulären Matrix (Kollagen-Typen, Elastin, Glykosaminoglykane wie z. B. Hyaluronan). Neben sichtbaren Veränderungen im Körperbild verursachen Lymphödeme mitunter auch starke Schmerzen und schränken somit die Lebensqualität der Patient:innen stark ein [44].

EORTC QLQ-CX24: Symptomskala Menopausale Symptome

Vasomotorische Symptome wie Hitzewallungen und Schweißausbrüche werden in der Peri- und Postmenopause am häufigsten angegeben und sind als wichtigste klinische Parameter zu verstehen. Schlafstörungen, Niedergeschlagenheit, Stimmungsschwankungen, Ängste, sexuelle Probleme und Gelenkbeschwerden sind Symptome, deren Zusammenhang mit den hormonellen Veränderungen in der Peri- und Postmenopause nicht eindeutig belegt ist, aber auch nicht ausgeschlossen werden kann. Die Häufigkeit und Dauer sämtlicher Symptome schwankt und ist von einer Reihe von Faktoren abhängig (unter anderem kulturelle Einflüsse, Ethnie, familiäres und soziales Netzwerk, allgemeine Gesundheit und Wohlergehen, Sozialstatus und das gesellschaftliche Verständnis der Menopause). Auch der individuell empfundene Leidensdruck unterliegt diesen Einflussgrößen [45]. Im Rahmen des EORTC QLQ-CX24-Fragebogens wird der Status der Hitzewallungen und Schweißausbrüche erhoben.

EORTC QLQ-CX24: Symptomskala Periphere Neuropathien

Die periphere Neuropathie ist eine häufige, nicht selten dosislimitierende Nebenwirkung einer Tumorbehandlung mit neurotoxischen Tumorthapeutika, zu denen unter anderem und insbesondere Platinderivate zählen. Die Symptome der peripheren Neuropathie sind vielfältig. Im Bereich des sensiblen Nervensystems können Hypästhesien, Parästhesien oder Hyperästhesien auftreten. Dazu kommen Beeinträchtigungen des Vibrationsempfindens oder des Lagesinnes (Tiefensensibilität) und insbesondere auch neuropathische Schmerzen. Typisch sind an den Fingerspitzen und Zehen beginnende Symptome, die sich im Verlauf handschuh- bzw. strumpfförmig ausbreiten. Paresen, Muskelkrämpfe oder abgeschwächte Reflexe sind Störungen des motorischen Nervensystems. Seltener kommt es zur Schädigung des autonomen Nervensystems mit möglicher orthostatischer Hypotension, kardiovaskulären oder urogenitalen Störungen oder Veränderung der Magen-Darmmotilität im Sinne einer Gastroparese [28].

EORTC QLQ-CX24: Symptomskala Sexuelle/vaginale Funktionsfähigkeit

Störungen der Sexualfunktionen stehen bei Patient:innen mit Zervixkarzinom im Vordergrund, da diese sich auf das Selbstwertgefühl, das Körperbild und die wahrgenommene sexuelle Attraktivität, und damit auch die Lebensqualität der Patient:innen auswirken. Beim Zervixkarzinom ist die Sexualität der Patient:innen besonders beeinträchtigt, wenn eine Bestrahlung bzw. Radiochemotherapie durchgeführt werden muss und es zu Verwachsungen im Behandlungsbereich oder zu einer Verkürzung der Scheide kommt. Zudem können therapiebedingte Nervenverletzungen die Lubrikation stören. Eine Bestrahlung bzw. Radiochemotherapie kann zu Strahlenfibrosen oder Fistelbildung führen und das Scheidengewebe anfälliger für Infektionen machen. Alle diese Behandlungen können den Geschlechtsverkehr, unter anderem durch Schmerzen, sehr erschweren, wenn nicht unmöglich machen [3, 46, 47].

PGI-S und PGI-C

Für den PGI-S beurteilt der:die Patient:in die Schwere seiner Symptome anhand einer vierstufigen Skala von „keine“, „leicht“, „mittelschwer“ bis „schwer“ [48]. Die Einschätzung der Patient:innen zum Schweregrad der jeweils eigenen erkrankungsspezifischen Symptomatik ist als patientenrelevant zu bewerten [49].

Der PGI-C gibt unmittelbar die Verbesserung oder Verschlechterung der Symptome wieder und wird von dem:der Patient:in auf einer fünfstufigen Skala von „viel besser“, „ein bisschen besser“, „keine Änderung“, „ein bisschen schlechter“ bis „viel schlechter“ berichtet.

Da die Zervixkarzinom-Patient:innen die symptombezogene Veränderung ihres Gesundheitszustandes selbst anhand des PGI-S und PGI-C beurteilen können, spiegelt die Erfassung direkt die Relevanz des Endpunktes aus Sicht der Patient:innen wider. Die Verbesserung des Gesundheitszustandes der Patient:innen gemessen mittels PGI-S und PGI-C ist daher gemäß § 2 Abs. 3 der AM-NutzenV als patientenrelevant zu betrachten [50].

Entsprechende Endpunkte wurden vom G-BA in zwei aktuellen Bewertungen zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen [51, 52]. Der PGI-C ist ein Instrument, das bereits vielfach zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln verwendet wurde [53, 54]. Der G-BA stuft den PGI-C

„grundsätzlich als geeignet“ ein, um den Behandlungseffekt eines Arzneimittels auf den Gesundheitszustand der Patient:innen zu bewerten [54].

EQ-5D VAS

Der EQ-5D ist ein validierter krankheitsübergreifender Fragebogen zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, der häufig im Bereich onkologischer Indikationen eingesetzt wird [55, 56]. Er besteht aus zwei Teilen, dem deskriptiven System und der VAS. Das deskriptive System besteht aus fünf Fragen zur Beschreibung des Gesundheitsstatus. Diese werden zu einem Nutzwert zusammengefasst, der für gesundheitsökonomische Analysen verwendet werden kann. Anhand der VAS schätzt der:die Patient:in seinen:ihren Gesundheitszustand auf einer Skala von 0 (schlechtmöglicher aktueller Gesundheitszustand) bis 100 (bestmöglicher aktueller Gesundheitszustand) ein [57]. Entsprechend der Definition der Entwickler des Erhebungsbogens stellt die EQ-5D VAS „an individual’s rating of their overall current health-related quality of life“ dar [55]. In der Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V wird die EQ-5D VAS allerdings nicht der Endpunktkategorie Gesundheitsbezogene Lebensqualität, sondern der Endpunktkategorie Morbidität zugeordnet. Daher werden die Ergebnisse des EQ-5D VAS im vorliegenden Dossier unter der Endpunktkategorie Morbidität dargestellt.

Ergänzende Morbiditätsendpunkte

Die Objektive Ansprechrate, die Dauer des Ansprechens und die Zeit bis zum Ansprechen werden von der EMA neben dem Endpunkt Gesamtüberleben als wichtige Endpunkte in onkologischen Studien anerkannt [9, 13, 58]. Der Endpunkt Objektive Ansprechrate setzt sich aus den Komponenten komplettes Ansprechen und partielles Ansprechen zusammen. Die Relevanz der objektiven Ansprechrate ergibt sich aus der Tatsache, dass ein Ansprechen auf die Therapie Grundvoraussetzung für einen Therapieerfolg ist. Das Ansprechen kann allerdings nicht mit einem Therapieerfolg gleichgesetzt werden. Patient:innen ohne ein Ansprechen können jedoch als Therapieversager eingestuft werden. Als Parameter des Ansprechens (die Größe des Tumors verringert sich oder dieser ist nicht mehr vorhanden) ist die objektive Ansprechrate nicht nur im Kontext klinischer Studien für den Nachweis der Wirksamkeit relevant, sondern besitzt somit auch im klinischen Alltag einen hohen Stellenwert für die behandelnden Ärzte im Sinne eines direkten Therapieziels der Patient:innen. Letztendlich beeinflusst das Ansprechen die Therapieentscheidung der behandelnden Ärzt:innen. Weiterhin lässt sich aufführen, dass ein komplettes oder partielles Ansprechen sich generell in eine Verlängerung der Überlebensdauer übersetzen lässt [59]. Die Objektive Ansprechrate ist somit ebenfalls als klinisch wichtiger Parameter zu werten, welcher als nutzenbewertungsrelevanter Endpunkt zur Unterstützung der Ableitung des Zusatznutzens herangezogen wird. In der vorliegenden Nutzenbewertung werden die Objektive Ansprechrate, die Dauer des Ansprechens und die Zeit bis zum Ansprechen als ergänzende Morbiditätsendpunkte dargestellt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Das IQWiG beschreibt die Krankheitssymptomatik und die gesundheitsbezogene Lebensqualität als „[...] ein direkt patientenrelevantes Maß für die Progression der Erkrankung [...]“, da sich „[...] Tumorwachstum bzw. die Progression einer onkologischen Erkrankung [...] auch in einer Symptomatik oder in einer Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Patienten niederschlagen [...]“ können [13].

Da die Erkrankung in dem vorliegenden, frühen Stadium in der Regel noch weitestgehend ohne schwere Symptomaten verläuft, ist die gesundheitsbezogene Lebensqualität vorrangig von der psychischen Belastung durch die Sorge um eine langfristig erfolgreiche Behandlung der Erkrankung und den therapieassoziierten Belastungen geprägt [3]. In der patientenberichteten Einschätzung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität spiegelt sich somit primär die Auswirkung des Nebenwirkungsprofils der verabreichten Therapie als auch die psychische Belastung durch die Grunderkrankung, insbesondere die Angst vor dem Auftreten eines Progresses, auf das Wohlbefinden der Patient:innen wider. Die Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität erfolgt über den validierten Fragebogen EORTC QLQ-C30 [14] und EORTC QLQ-CX24 [15].

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

Globaler Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30

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

Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30

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

EORTC QLQ-C30: Funktionsskala Körperliche Funktion

Körperliche Funktionsstörungen betreffen die Mobilität und Bewegung, kognitive Funktionseinschränkungen oder auch sensorische Beeinträchtigungen im alltäglichen Leben wie bspw. beim Essen, Anziehen und Waschen. Im Besonderen zählen dazu körperliche Schwäche, Fatigue, fehlende körperliche Leistungsfähigkeit, Schmerzen, Schlafprobleme, Übelkeit oder Erbrechen. Krebspatient:innen sind im Verlauf ihrer Therapie durch die Nebenwirkungen der Behandlung oder deren Folgen stark eingeschränkt. Es konnte ein direkter Zusammenhang zwischen der Anzahl belastender Symptome und der Lebensqualität gezeigt werden [60].

EORTC QLQ-C30: Funktionsskala Rollenfunktion

Eine Krebserkrankung kann außer körperlichen auch psychische und soziale Probleme verursachen. Zu den psychischen Funktionsstörungen trägt besonders die Einschränkung der emotionalen Funktionsfähigkeit und der emotionalen Rollenfunktion bei [61]. Krebspatient:innen werden aus ihren alltäglichen Aufgaben und Lebensplänen herausgerissen und sind mit der Angst konfrontiert, ihren bisherigen Rollen nicht mehr gerecht zu werden. Viele Krebspatient:innen leiden unter einem Verlust sozialer Rollenfunktionen in der Partnerschaft, der Familie, im Berufsleben oder auch im individuellen Netzwerk [32].

EORTC QLQ-C30: Funktionsskala Emotionale Funktion

Zu psychischen Problemen zählen alle Einschränkungen des allgemeinen psychischen Befindens: Angst vor einem Progress, existenzielle und soziale Ängste, Depressivität, Niedergeschlagenheit, Demoralisierung, Antriebsstörungen oder ein sozialer Rückzug [62]. Darüber hinaus können die Patient:innen an Problemen der Selbstwahrnehmung, Körperbildstörungen, Scham, Wut oder Aggression leiden. Eine allgemeine hohe psychische Belastung tritt bei sehr vielen Patient:innen auf. In einer multizentrischen Studie von Mehnert [63], die Krebspatient:innen in allen Stadien einschloss, betrug die 4-Wochen-Prävalenz für eine psychische Erkrankung 31,8 %. Psychische Belastungen, körperliche Funktionsstörungen und Schmerzen stehen dabei in enger Wechselwirkung. So können körperliche Funktionsstörungen oder Schmerzen die psychische Belastung erhöhen und auch psychische Belastungen können die wahrgenommenen körperlichen Einschränkungen verstärken [32].

EORTC QLQ-C30: Funktionsskala Kognitive Funktion

Viele Krebspatient:innen oder Remissionspatient:innen leiden unter kognitiven Veränderungen und Beeinträchtigungen [64]. Dabei sind die am häufigsten identifizierten kognitiven Bereiche, die von Krebs betroffen sind, das Gedächtnis, die Aufmerksamkeit (Konzentration und Erinnerungsvermögen) und die exekutive Funktion [32, 65]. Diese Dysfunktion steht im Zusammenhang mit einer verminderten Produktivität, sowie eingeschränkten sozialen Aktivitäten [66]. Patient:innen berichten außerdem von Schwierigkeiten beim Autofahren oder beim Lesen, was deren Lebensqualität schwer beeinträchtigt [67].

EORTC QLQ-C30: Funktionsskala Soziale Funktion

Auch soziale Probleme können zu erheblichen Einschränkungen der Lebensqualität führen. Dazu zählen Einsamkeit, soziale Isolation, Kommunikationseinschränkungen, Einschränkungen der Kontaktfähigkeit oder der Entscheidungsfähigkeit und Konflikte in sozialen Interaktionen, zum Beispiel mit der Familie oder Angehörigen [32]. In der Folge werden die Patient:innen in ihren Aktivitäten eingeschränkt, wodurch das psychosoziale Umfeld beeinträchtigt werden kann.

Funktionsskalen des EORTC QLQ-CX24

Im Folgenden werden die einzelnen Funktionsskalen des EORTC QLQ-CX24 und deren Patientenrelevanz näher erläutert:

EORTC QLQ-CX24: Funktionsskala Sexuelle Aktivität

Störungen der Sexualfunktionen stehen bei Patient:innen mit Zervixkarzinom im Vordergrund, da diese sich auf das Selbstwertgefühl, das Körperbild und die wahrgenommene sexuelle Attraktivität, und damit auch die Lebensqualität der Patient:innen auswirken. Beim Zervixkarzinom ist die Sexualität der Patient:innen besonders beeinträchtigt, wenn eine Bestrahlung bzw. Radiochemotherapie durchgeführt werden muss und es zu Verwachsungen im Behandlungsbereich oder zu einer Verkürzung der Scheide kommt. Zudem können therapiebedingte Nervenverletzungen die Lubrikation stören. Eine Bestrahlung bzw. Radiochemotherapie kann zu Strahlenfibrosen oder Fistelbildung führen und das Scheidengewebe anfälliger für Infektionen machen. Alle diese Behandlungen können den Geschlechtsverkehr, unter anderem durch Schmerzen, sehr erschweren, wenn nicht unmöglich machen [3, 46, 47].

EORTC QLQ-CX24: Funktionsskala Sexueller Genuss

Siehe Funktionsskala „Sexuelle Aktivität“.

EORTC QLQ-CX24: Funktionsskala Sorge vor schmerzhaftem Geschlechtsverkehr, sexueller Aktivität und sexuellem Erleben

Siehe Funktionsskala „Sexuelle Aktivität“.

EORTC QLQ-CX24: Funktionsskala Körperbild

Das Körperbild ist ein entscheidendes psychosoziales Problem bei Krebspatient:innen [68]. Sowohl die Krebserkrankung als auch ihre Behandlung können das Körperbild tiefgreifend beeinträchtigen und verursachen dadurch große Herausforderungen bei der Behandlung. Das Körperbild beinhaltet Wahrnehmungen, Gedanken, Gefühle und Verhaltensweisen, die sich auf den Körper und seine Funktionen beziehen. Probleme mit dem Körperbild beeinflussen die Lebensqualität negativ und können psychotherapeutische Behandlungen wie kognitive Verhaltenstherapie erforderlich machen [68].

Nebenwirkungen***Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten***

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

Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT)

Für Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT), Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT), Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) und Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (SOC und PT) werden einzelne SOC – kodiert nach dem Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Version 25.1 – betrachtet. Die Darstellung von ausgewählten SOC und PT erfolgt ergänzend nach den in Tabelle 4-5 genannten Kriterien.

Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (Adverse Events of Special Interest, 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 (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-CX24, EQ-5D VAS, PGI-S und PGI-C).

Datenschnitte

Die Grundlage der vorliegenden Nutzenbewertung bildet der zulassungsbegründende Datenschnitt (08. Januar 2024). Eine detaillierte Übersicht der geplanten bzw. durchgeführten Datenschnitte aus der Studie KEYNOTE A18 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 Analysemethoden unterscheiden 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 Subgruppenkategorien ist in Abschnitt 4.2.5.5 beschrieben.

Dichotome Endpunkte

Der Endpunkt Objektive Ansprechrates, der Endpunkt Krankheitssymptomatik (PGI-C) und die Endpunktkategorie Nebenwirkungen wird mithilfe der Mantel-Haenszel-Methode ausgewertet. Zum Vergleich zwischen den Behandlungsarmen wird das Relative Risiko mit zugehörigen 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 mithilfe der Miettinen und Nurminen Methode ausgewertet wird [69]. Die Analyse für die im Anwendungsgebiet relevante Teilpopulation wird gemäß Präspezifizierung im Protokoll nicht stratifiziert durchgeführt.

Auswertungsmethode der Endpunktkategorie Nebenwirkungen

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

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

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

Für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT) wird unterstützend zu dem nominalen p-Wert ein adjustierter p-Wert dargestellt. Dieser p-Wert wird auf SOC-Ebene anhand der False Discovery Rate (FDR) Methodik [70] bzw. auf Ebene der PT anhand der Double FDR (Double False Discovery Rate [dFDR]) Methodik [71] 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.

TTE-Endpunkte

Die im Dossier dargestellten Analysen zu den Endpunkten Gesamtüberleben, Scheitern des potenziell kurativen Therapieansatzes und Zeit bis zur palliativen Therapie als Übergang ins palliative Therapiesetting werden mithilfe von TTE-Analysen ausgewertet. Die Bestimmung des HR inkl. 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. Die Analyse für die im Anwendungsgebiet relevante Teilpopulation wird gemäß Präspezifizierung im Protokoll nicht stratifiziert durchgeführt. Die Variablen werden als Kovariablen in das Modell mit aufgenommen.

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

Longitudinale Endpunkte

Die patientenberichteten Endpunkte (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-CX24, PGI-S und EQ-5D VAS) werden mittels constrained Longitudinal Data Analysis (cLDA) berechnet [72]. Hierbei gehen die Daten jeder Visite der Patient:innen über die gesamte Behandlungsdauer bis Woche 60 ein. Gemäß Studienprotokoll und statistischem Analyseplan sollten Analysen nur für Zeitpunkte durchgeführt werden, zu denen die Rücklaufquoten (Completion) über 60 % liegen. Spätere Zeitpunkte wurden nicht betrachtet. Diese präspezifizierten Analysen werden vorgelegt. Der Vollständigkeit halber wurden diese Analysen auch für die Einzelskalen der jeweiligen Fragebögen durchgeführt und dargestellt sowie zusätzlich Effektschätzer für die Veränderung zu Baseline berechnet. Das cLDA-Modell mit dem jeweiligen Score als Zielgröße beinhaltet die Interaktion zwischen Behandlung und Zeitpunkt. Der geschätzte Behandlungseffekt wird als mittlere Veränderung gegenüber dem Wert zu Baseline dargestellt. Die Unterschiede zwischen den Studienarmen werden durch eine Mittelwertdifferenz inkl. zugehörigem 95 %-KI angegeben. Bei signifikanten Effekten zwischen den Interventionen (KI schließt die 0 nicht ein) wird darüber hinaus die standardisierte Mittelwertdifferenz (SMD) in Form von Hedges' g inkl. zugehörigem 95 %-KI gezeigt. Durch den Abgleich des KI mit einer Irrelevanzschwelle von 0,2 bzw. -0,2 je nach Effektrichtung wird gewährleistet, dass eine signifikante Mittelwertdifferenz mit hinreichender Sicherheit auch klinisch relevant ist [6].

Ergänzende Darstellung der patientenberichteten Endpunkte

Für die patientenberichteten Endpunkte wird eine deskriptive Übersicht zu den jeweiligen Erhebungszeitpunkten für alle Fragebögen (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-CX24, EQ-5D VAS, PGI-S und PGI-C) ergänzend dargestellt. Hierzu erfolgt eine grafische Darstellung der Mittelwerte (inkl. Standardfehler) über den Studienverlauf. Für die Fragebögen PGI-S und PGI-C erfolgt die Darstellung der Antwortkategorien zu den verschiedenen Erhebungszeiträumen.

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 Heterogenitätsschätzung⁵ erfolgen. Im Fall von sehr wenigen Studien ist die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar. Liegen daher weniger als 5 Studien vor, ist auch die Anwendung eines Modells mit festem Effekt oder eine qualitative Zusammenfassung in Betracht zu ziehen. Kontextabhängig können auch alternative Verfahren wie z. B. Bayes'sche Verfahren oder Methoden aus dem Bereich der generalisierten linearen Modelle in Erwägung gezogen werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet⁶ 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^{7, 5} 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.

⁵ 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.

⁶ 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.

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

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.

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.

Zum Endpunkt Zeit bis zur palliativen Therapie oder Tod werden zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse Sensitivitätsanalysen durchgeführt. In der Hauptanalyse werden systemische Therapien und Radiotherapien zur Kontrolle von Hirnmetastasen und zur Symptomkontrolle als palliative Therapien berücksichtigt. Radiotherapien zur Behandlung der Primärerkrankung und OP als primär kurative Therapien werden nicht berücksichtigt. In den Sensitivitätsanalysen werden folgenden Annahmen getroffen:

- (1) Zeit bis zur palliativen Therapie oder Tod (Sensitivitätsanalyse I): Als palliative Therapie werden systemische Therapien und Radiotherapien zur Kontrolle von Hirnmetastasen und zur Symptomkontrolle berücksichtigt. Zudem werden OP als palliativ in der Analyse berücksichtigt.
- (2) Zeit bis zur palliativen Therapie oder Tod (Sensitivitätsanalyse II): Alle Folgetherapien werden als palliativ in der Analyse berücksichtigt.
- (3) Zeit bis zur palliativen Therapie (Sensitivitätsanalyse III): Als palliative Therapie werden systemische Therapien und Radiotherapien zur Kontrolle von Hirnmetastasen und zur Symptomkontrolle berücksichtigt.

Die Ergebnisse der jeweiligen Sensitivitätsanalyse werden in Abschnitt 4.3.1.3.1.2.2 bei der Zeit bis zur palliativen Therapie als Übergang ins palliative Therapiesetting 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 zugehörigen Subgruppenmerkmale in der vorliegenden Nutzenbewertung für die Betrachtung von Subgruppenanalysen herangezogen werden.

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

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

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

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

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

Die Durchführung von Subgruppenanalysen dient der Identifikation möglicher Effekte, die zur Modifikation der Ergebnisse in Subgruppen führen könnten; es soll hiermit insbesondere die Fragestellung geklärt werden, ob für eine Subgruppe ein anders zu bewertender Zusatznutzen vorliegt [6]. Die Ähnlichkeit der Subgruppen wird mithilfe eines mehrstufigen Verfahrens überprüft (siehe Abbildung 1).

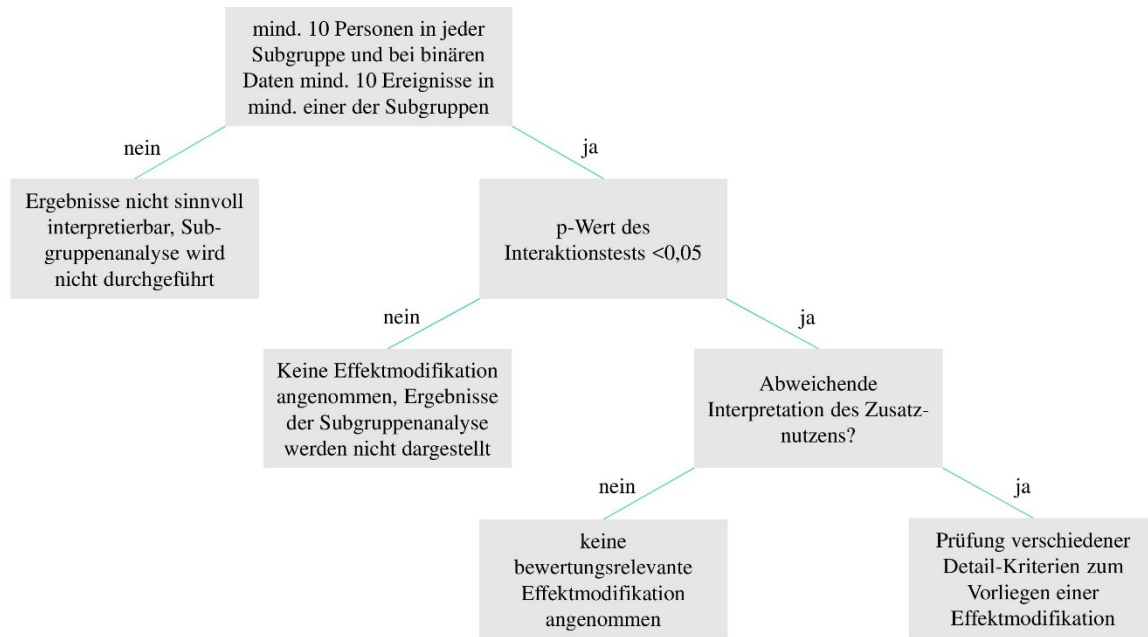


Abbildung 1: Mehrstufiges Vorgehen zur Durchführung von Subgruppenanalysen und methodisches Vorgehen zur Bewertung möglicher Effektmodifikationen (eigene Darstellung)

Vor Durchführung des Interaktionstests wird geprüft, ob einerseits eine ausreichende Anzahl an Patient:innen in den Subgruppen eingeschlossen 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 [6]. Sollten diese nicht erfüllt sein, erfolgt lediglich eine deskriptive Darstellung der Subgruppe.

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

Kriterien				
<ul style="list-style-type: none"> • Es müssen mindestens 10 Patient:innen in jeder Kategorie enthalten sein: $N1 + N2 \geq 10$ und $N3 + N4 \geq 10$. • Des Weiteren müssen in mindestens einer Kategorie mindestens 10 Ereignisse enthalten sein: $n1 + n2 \geq 10$ oder $n3 + n4 \geq 10$. 				
Erläuterung der Kategorien				
	Intervention		Kontrolle	
	Anzahl der Patient:innen	Patient:innen mit Ereignis ^a	Anzahl der Patient:innen	Patient:innen mit Ereignis ^a
Kategorie 1	N1	n1	N2	n2
Kategorie 2	N3	n3	N4	n4
a: Zusätzliches Kriterium bei dichotomen und TTE Endpunkten IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; N: Anzahl der Patient:innen; n: Patient:innen mit Ereignis; TTE: Time-To-Event				

Zur Überprüfung potenzieller Effektmodifikationen wird ein Interaktionstest durchgeführt. Für das vorliegende Dossier wird hierfür das jeweilige Modell um den Interaktionsterm *Behandlung*Subgruppe* erweitert. Anschließend erfolgt die Testung mittels des Likelihood-Ratio-Tests. Für Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen wird zur Überprüfung der Homogenität von Subgruppen ein Breslow-Day Test gerechnet.

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 Teilpopulation relevant. Auf eine Darstellung der jeweiligen Subgruppenanalysen im Ergebnisteil des Dossiers wird in diesem Fall verzichtet. Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit nicht signifikantem Interaktionstest werden dem Dossier in Anhang 4-G beigelegt.

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

Hierbei wird zunächst geprüft, ob sich aufgrund der Lage der Effektschätzer und deren KI in den einzelnen Subgruppen Unterschiede in der Interpretation des Zusatznutzens zwischen den Subgruppenanalysen und den Analysen der relevanten Teilpopulation 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 [73, 74]:

- 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 [5] Ergebnisse zu Subgruppen nach

- Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)
- Krankheitsschwere Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)-Leistungsstatus (0 vs. 1)
- Region (Westeuropa vs. Nordamerika vs. Rest der Welt)

dargestellt. Da in der Studie KEYNOTE A18 kein männlicher Patient eingeschlossen wurde, wird auf die Auswertung der Subgruppe Geschlecht verzichtet.

Für alle patientenrelevanten Endpunkte und alle relevanten SOC/PT werden zusätzlich Subgruppenanalysen für die Stratifikationsfaktoren dargestellt:

- Geplante Art der EBRT (IMRT/VMAT vs. Nicht-IMRT/-VMAT)
- Geplante Gesamtstrahlendosis (EBRT + Brachytherapie [< 70 Gy vs. ≥ 70 Gy])

Für die primären Endpunkte Progressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben werden zudem folgende präspezifizierte Subgruppenanalysen durchgeführt:

- Abstammung (Weiß vs. Nicht-Weiß)

Auf die Darstellung der Subgruppenanalysen für den Stratifikationsfaktor Stadium zu Screening (FIGO 2014 Stadium IB2-IIB (nodal-positiv) vs. Stadium III-IVA (nodal-negativ/-positiv) wird aufgrund der Einschränkung des Anwendungsgebiets auf die Patient:innen im FIGO 2014 Stadium III-IVA verzichtet.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind internationale Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Es besteht dabei internationaler Konsens, dass Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator (häufig als nicht adjustierte indirekte Vergleiche bezeichnet) regelhaft keine valide Analysemethoden darstellen⁸. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche⁹ 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)¹⁰ und Rücker (2012)¹¹ 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 ist¹².

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^{13, 14, 15}

⁸ 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.

⁹ 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.

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

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

¹² Schöttker B, Lüthmann D, Boukhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.

¹³ 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.

¹⁴ 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

¹⁵ 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 Radiochemotherapie gegenüber Radiochemotherapie 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 A18	ja	ja ^a	laufend	<u>Geschätzte Studiendauer:</u> 44 Monate <u>Datenschnitte^b:</u> Interimsanalyse I: 09.01.2023 Interimsanalyse II: 08.01.2024	<u>Interventionsarm:</u> Pembrolizumab in Kombination mit Radiochemotherapie (Cisplatin + EBRT + Brachytherapie) <u>Kontrollarm:</u> Placebo in Kombination mit Radiochemotherapie (Cisplatin + EBRT + Brachytherapie)
MK3475-227 ^c	nein	nein ^a	laufend	Studiendauer: 60 Monate	<u>Interventionsarm:</u> Pembrolizumab in Kombination mit Radiochemotherapie (Cisplatin + EBRT + Brachytherapie) <u>Kontrollarm:</u> Radiochemotherapie (Cisplatin + EBRT + Brachytherapie) gefolgt von Pembrolizumab
<p>a: Finanzieller Sponsor b: Weitere Informationen zu Datenschnitten finden sich in Abschnitt 4.3.1.2.1 c: Diese Studie ist unter NCT02635360 in ClinicalTrials.gov zu finden EBRT: Perkutane Strahlentherapie; NCT: National Clinical Trial; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie</p>					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-7 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dokuments maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Der Stand der Information in Tabelle 4-7 ist der 04. Oktober 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
MK3475-227	Falsche Vergleichsintervention (Nicht E3)
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 30. 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 Radiochemotherapie ergab insgesamt 279 Treffer. Nach automatisiertem und händischem Ausschluss der Duplikate (n = 66) wurden die verbleibenden 213 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 210 Publikationen als nicht relevant eingestuft und ausgeschlossen. Die verbleibenden 3 Publikationen (davon ein Duplikat) wurden im Volltext gesichtet und als relevant eingestuft (Tabelle 4-3). Die

Publikationen von Lorusso et. al. über die Daten der Studie KEYNOTE A18 erfüllten die Einschlusskriterien für die im vorliegenden Dossier untersuchte Patientenpopulation [75, 76].

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

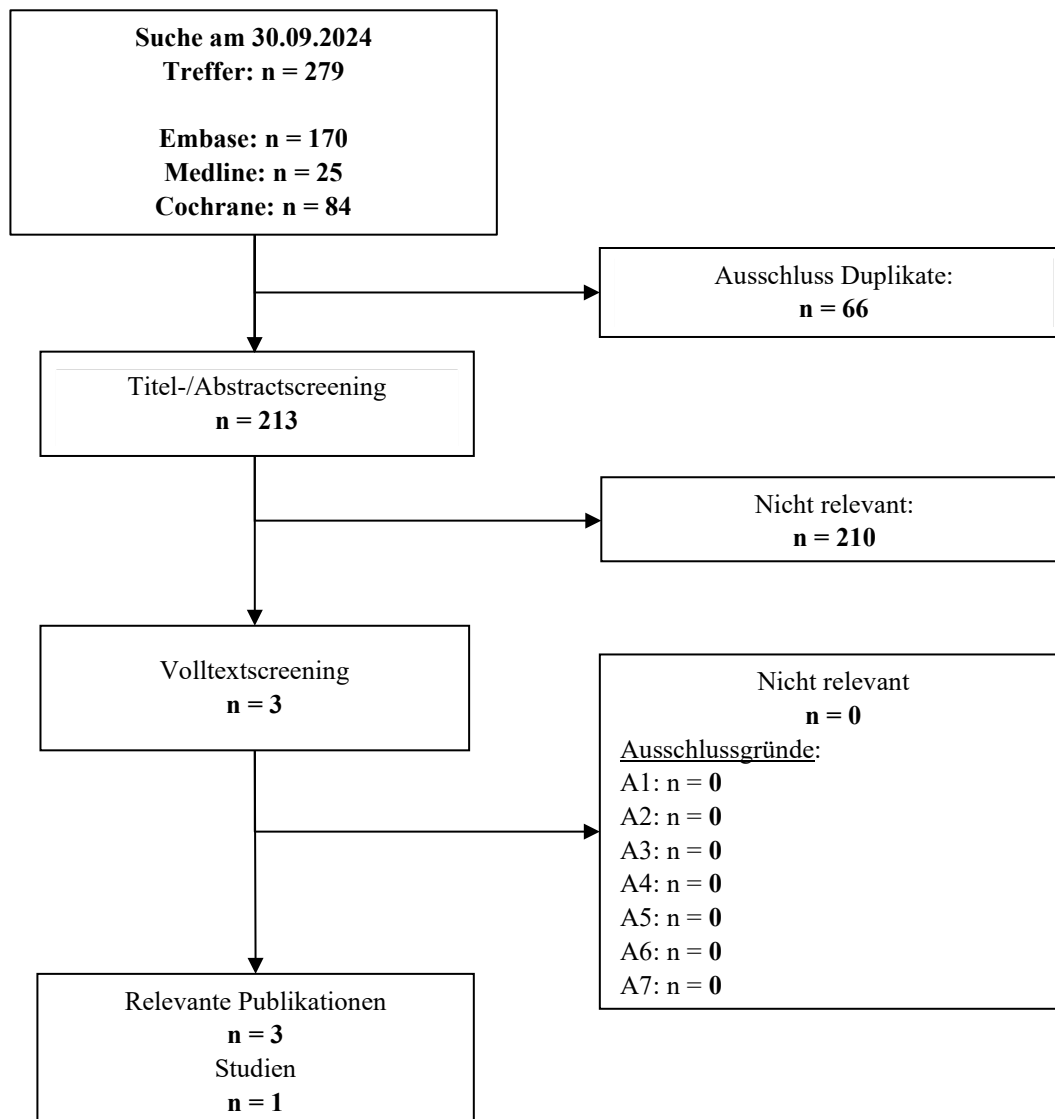


Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

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 30. 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 hin 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 30. 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 ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
KEYNOTE A18	ClinicalTrials.gov: NCT04221945 [77] EU-CTR: 2019-003152-37 [78]	ja	ja	laufend
<p>a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse EU-CTR: Europäische Union Clinical Trials Register; EudraCT: European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials; NCT: National Clinical Trial; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie</p>				

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

Der Stand der Information in Tabelle 4-9 ist der 30. 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 A18 erfolgte am 30. September 2024 eine Suche auf der Internetseite des G-BA unter Verwendung folgender Suchbegriffe:

- KEYNOTE A18
- MK-3475-A18
- 3475-A18
- NCT04221945 (NCT-Nummer)
- 2019-003152-37 (EudraCT-Number)
- 205189 (Registry Identifier: JAPAC-CTI)
- ENGOT-cx11 (Other Identifier: European Network for Gynaecological Oncological Trial groups)
- GOG-3047 (Other Identifier: Gynecologic Oncology Group Foundation)
- 2022-501972-25-00 (Registry Identifier: EU CT)

Die identifizierten Bewertungsverfahren mit den Verfahrensnummern

- 2021-12-15-D-759
- 2022-08-01-D-838
- 2022-08-01-D-845

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 A18 (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 ^a	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein)
Nicht zutreffend				
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-10 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 30. 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 ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
Placebokontrolliert						
-	-	-	-	-	-	-
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
KEYNOTE A18	ja	ja	nein	ja [79, 80]	ja [77, 78]	ja [75, 76]
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse</p> <p>d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie</p>						

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

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

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

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

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

Tabelle 4-12: 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 A18	Randomisiert, Placebo-kontrolliert, Phase III, Doppelblind, Multizentrisch	Erwachsene Patient:innen mit lokal fortgeschrittenem Hochrisiko- Zervixkarzinom (Stadium IB2 bis IIB [nodal-positiv] oder Stadium III bis IVA [nodal-positiv oder nodal-negativ] gemäß FIGO 2014), die keine vorherige definitive Therapie erhalten haben ^a	<p><u>Studienpopulation:</u> Pembrolizumab in Kombination mit Radiochemotherapie (Cisplatin + EBRT + Brachytherapie) (N^b = 529)</p> <p>Placebo in Kombination mit Radiochemotherapie (Cisplatin + EBRT + Brachytherapie) (N^b = 531)</p> <p><u>Relevante Teilpopulation:</u> Pembrolizumab in Kombination mit Radiochemotherapie (Cisplatin + EBRT + Brachytherapie) (N^c = 296)</p> <p>Placebo in Kombination mit Radiochemotherapie (Cisplatin + EBRT +</p>	<p><u>Studiendauer:</u> Screening: Bis zu 42 Tage vor Therapiebeginn</p> <p>Behandlung: Bis alle Zyklen laut Prüfplan durchlaufen sind oder bis zur Krankheits- progression oder bis zum Auftreten unzumutbarer Toxizität^d</p> <p>Nachbeobachtung^e: 30 Tage zur Erhebung von unerwünschten Ereignissen; 90 Tage zur Erhebung von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen</p>	<p><u>154 Studienzentren in 30 Ländern^g</u></p> <p><u>Studienperiode:</u> 05/2020 – noch laufend</p>	<p><u>Primäre Endpunkte:</u> Progressionsfreies Überleben (Prüfarzt), Gesamtüberleben</p> <p><u>Sekundäre Endpunkte:</u> EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-CX24, Nebenwirkungen</p> <p><u>Explorative Endpunkte:</u> EQ-5D VAS, PGI-C, PGI-S</p>

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
			Brachytherapie) (N ^c = 305)	<u>Datenschnitte^f:</u> Interimsanalyse I: Januar 2023 Interimsanalyse II: Januar 2024		
<p>a: Die Studie KEYNOTE A18 umfasst frühe und späte Stadien des lokal fortgeschrittenem Hochrisiko-Zervixkarzinom. Die gemäß Zulassung für die Nutzenbewertung relevante Population lautet: Erwachsene Patient:innen mit lokal fortgeschrittenem Zervixkarzinom (Stadium III bis IVA gemäß FIGO 2014), die keine vorherige definitive Therapie erhalten haben</p> <p>b: Anzahl der Patient:innen: Intention-To-Treat, Studienpopulation</p> <p>c: Anzahl der Patient:innen: Intention-To-Treat, Teilpopulation FIGO 2014 Stadium III bis IVA</p> <p>d: Weitere Gründe für das Ende einer Behandlung: Abbruch der Therapie aufgrund der Entscheidung des:r Patient:in oder des rechtlichen Vertreters; Patient:in unterbricht Verabreichung der Studienintervention aufgrund von Nebenwirkungen; Abbruch der Therapie aufgrund der Entscheidung des Arztes; Jedes Fortschreiten oder Wiederauftreten einer bösartigen Erkrankung oder jedes Auftreten einer anderen bösartige Erkrankung, die eine aktive Behandlung erfordert; Abschluss von 20 Infusionen von Pembrolizumab oder Placebo (5 Infusionen Q3W [gleichzeitig mit Radiochemotherapie] und weitere 15 Infusionen Q6W); Schwangerschaft</p> <p>e: Bei Patient:innen die auf eine Folgetherapie gewechselt haben, kann sich die Nachbeobachtungszeit auf 30 Tage reduzieren</p> <p>f: Der finale Datenschnitt findet ereignisgetrieben nach 240 Ereignissen im Gesamtüberleben statt. Der Endpunkt Gesamtüberleben wurde allerdings bereits zum zweiten Datenschnitt erreicht. Für die Ableitung des Zusatznutzens wird der zulassungsbegründende Datenschnitt (08.01.24, Interimsanalyse II) herangezogen</p> <p>g: 154 Studienzentren in 30 Ländern: Australien (2), Belgien (6), Brasilien (5), Chile (4), China (14), Deutschland (5), Frankreich (3), Griechenland (4), Großbritannien (2), Guatemala (6), Irland (1), Israel (4), Italien (10), Japan (16), Kanada (3), Kolumbien (4), Norwegen (2), Österreich (3), Peru (7), Russland (6), Spanien (5), Schweden (1), Südkorea (5), Taiwan (3), Thailand (3), Tschechien (3), Türkei (3), Ukraine (2), Ungarn (2), USA (20); Studienzentren, die mindestens eine:n Patient:in radomisierten</p> <p>EBRT: Perkutane Strahlentherapie; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core Questionnaire; EORTC QLQ-CX24: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Cervical Cancer Module; EQ-5D: EuroQoL-5 Dimensions; FIGO: Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique; N: Anzahl der Patient:innen; PGI-C: Patient Global Impression of Change; PGI-S: Patient Global Impression of Severity; Q3W: Alle 3 Wochen; Q6W: Alle 6 Wochen; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; USA: Vereinigte Staaten von Amerika; VAS: Visuelle Analogskala</p>						

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

Studie	Pembrolizumab in Kombination mit Radiochemotherapie	Placebo in Kombination mit Radiochemotherapie	ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.
KEYNOTE A18	<p>Pembrolizumab 200 mg als 30-minütige i.v. Infusion alle drei Wochen für 5 Zyklen</p> <p>und</p> <p>Radiochemotherapie: Cisplatin 40 mg/m² KOF i.v. Infusion 1 x pro Woche für 5^a Zyklen + EBRT^b + Brachytherapie^b</p> <p>gefolgt von: Pembrolizumab 400 mg als 30-minütige i.v. Infusion alle 6 Wochen für insgesamt 15 Zyklen oder bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Auftreten unzumutbarer Toxizität (weitere Kriterien siehe Tabelle 4-12)</p>	<p>Placebo als 30-minütige i.v. Infusion alle drei Wochen für 5 Zyklen</p> <p>und</p> <p>Radiochemotherapie: Cisplatin 40 mg/m² KOF i.v. Infusion 1 x pro Woche für 5^a Zyklen + EBRT^b + Brachytherapie</p> <p>gefolgt von: Placebo als 30-minütige i.v. Infusion alle 6 Wochen für insgesamt 15 Zyklen oder bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Auftreten unzumutbarer Toxizität (weitere Kriterien siehe Tabelle 4-12)</p>	<p><u>Erlaubte Begleittherapien:</u> Alle Therapien, die für das Wohlergehen der Patient:innen notwendig sind.</p> <p><u>Nicht erlaubte Begleittherapien</u> während der Behandlungsphase:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Antineoplastische systemische Chemotherapie oder biologische Therapie • Andere Immuntherapien • Andere Chemotherapien • Andere Radiosensitizer • Andere Prüfsubstanzen als Pembrolizumab • Andere Strahlentherapie (Ausnahme: Eine palliative Bestrahlung symptomatischer Läsionen, nachdem ein Progress festgestellt wurde) • Einnahme von nephrotoxischen und ototoxischen Arzneimittel gleichzeitig mit Cisplatin • Lebendimpfstoffe (30 Tage vor und 30 Tage nach letzter Dosis der Studienintervention) oder Impfstoffe, die sich in der Entwicklung befinden • Systemische Glukokortikoidgabe für andere Zwecke als die folgenden: <ul style="list-style-type: none"> - Modulation der Symptome unerwünschter Ereignisse, bei Verdacht, dass es mit der Studienintervention zusammenhängen könnte - Vorbeugung von Erbrechen - Prämedikation bei intravenösen Kontrastmittelallergien - Behandlung von Asthma- oder COPD-Anfällen - Als dauerhafte systemische Ersatztherapie (< 10 mg Prednisolonäquivalent/täglich) • Andere Verwendung von Glukokortikoiden, außer für folgende Zwecke: <ul style="list-style-type: none"> - Topische Anwendung oder Anwendung am Auge - Intraartikuläre Gelenkinjektion - Inhalation bei der Behandlung von Asthma oder COPD

Studie	Pembrolizumab in Kombination mit Radiochemotherapie	Placebo in Kombination mit Radiochemotherapie	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
a: Eine optionale sechste Infusion konnte gemäß lokaler Praxis gegeben werden			
b: EBRT gefolgt von einer Brachytherapie mit einer Gesamtdosis von mindestens 80 Gy EQD2 für die Volumen-basierte und mindestens 75 Gy EQD2 für die Punkt-basierte Applikation, wobei die Behandlungsdauer insgesamt 50 Tage nicht überschreiten sollte (max. 56 Tage)			
COPD: Chronisch obstruktive Lungenerkrankung; EBRT: Perkutane Strahlentherapie; EQD2: Äquivalenzdosis von 2 Gy; i.v.: Intravenös; KOF: Körperoberfläche; mg: Milligramm; Gy: Gray; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie			

Tabelle 4-14: Charakterisierung der Teilpopulation FIGO 2014 Stadium III bis IVA der Studie KEYNOTE A18 – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Charakteristikum	Studie: KEYNOTE A18^a	
	Pembrolizumab + RCHT^b N ^c = 296	Placebo + RCHT^b N ^c = 305
Geschlecht, n (%)		
Weiblich	296 (100,0)	305 (100,0)
Alter (Jahre)		
Mittelwert (SD)	51,3 (12,3)	51,6 (12,3)
Median (Q1; Q3)	51,0 (42,5; 60,5)	52,0 (43,0; 61,0)
Min, Max	24,0; 87,0	22,0; 78,0
Alter (Jahre) (<65 vs. ≥65), n (%)		
< 65	254 (85,8)	248 (81,3)
≥ 65	42 (14,2)	57 (18,7)
Abstammung, n (%)		
Indigene Bevölkerung Nordamerikas oder indigene Bevölkerung Alaskas	21 (7,1)	20 (6,6)
Asiatisch	104 (35,1)	99 (32,5)
Schwarz oder Afroamerikaner	6 (2,0)	3 (1,0)
Mehrere	60 (20,3)	69 (22,6)
Indigene Bevölkerung Hawaiis oder anderer pazifischer Inseln	1 (0,3)	1 (0,3)
Weiß	104 (35,1)	113 (37,0)
Ethnie, n (%)		
Hispanisch oder Latino	113 (38,2)	117 (38,4)
Nicht Hispanisch oder Latino	181 (61,1)	188 (61,6)
Nicht berichtet	2 (0,7)	0 (0,0)
Unbekannt	0 (0,0)	0 (0,0)
Geografische Region, n (%)		
Asien Pazifik	103 (34,8)	99 (32,5)
EMEA	70 (23,6)	78 (25,6)
Nordamerika	14 (4,7)	17 (5,6)
Lateinamerika	109 (36,8)	111 (36,4)

Charakteristikum	Studie: KEYNOTE A18 ^a	
	Pembrolizumab + RCHT ^b N ^c = 296	Placebo + RCHT ^b N ^c = 305
Region 2, n (%)		
Westeuropa	52 (17,6)	55 (18,0)
Nordamerika	14 (4,7)	17 (5,6)
RoW	230 (77,7)	233 (76,4)
Alter (Jahre), n (%)		
<65	254 (85,8)	248 (81,3)
65 - 74	37 (12,5)	54 (17,7)
75 - 84	4 (1,4)	3 (1,0)
85+	1 (0,3)	0 (0,0)
ECOG-Leistungsstatus zu Baseline, n (%)		
0	194 (65,5)	212 (69,5)
1	102 (34,5)	93 (30,5)
Befall von Lymphknoten, n (%)		
Positive Pelvine und/oder Paraaortale	213 (72,0)	212 (69,5)
Weder positive Pelvine noch Paraaortale	83 (28,0)	93 (30,5)
Histologischer Subtyp, n (%)		
Nicht-Plattenepithel	52 (17,6)	47 (15,4)
Plattenepithelial	244 (82,4)	258 (84,6)
Geplante Art der EBRT, n (%)		
IMRT/VMAT	255 (86,1)	264 (86,6)
Nicht-IMRT/-VMAT	41 (13,9)	41 (13,4)
Geplante Gesamtstrahlendosis (EQD2), n (%)		
< 70 Gy	32 (10,8)	29 (9,5)
≥ 70 Gy	264 (89,2)	276 (90,5)
PD-L1 Status, n (%)		
CPS < 1	14 (4,7)	20 (6,6)
CPS ≥ 1	278 (93,9)	281 (92,1)
Fehlend	4 (1,4)	4 (1,3)
Art der Brachytherapie, n (%)		
HDR	282 (95,3)	285 (93,4)
PDR/LDR	4 (1,4)	0 (0,0)
Nicht begonnen	10 (3,4)	20 (6,6)
Befall von Lymphknoten, n (%)		
Nur positive Pelvine	162 (54,7)	156 (51,1)
Nur positive Paraaortale	6 (2,0)	6 (2,0)
Positive Pelvine und Paraaortale	45 (15,2)	50 (16,4)
Weder positive Pelvine noch Paraaortale	83 (28,0)	93 (30,5)

Charakteristikum	Studie: KEYNOTE A18 ^a	
	Pembrolizumab + RCHT ^b N ^c = 296	Placebo + RCHT ^b N ^c = 305
Gesamtstrahlendosis (Zervix EQD2)		
Patienten, für die Daten vorliegen	295	304
Mittelwert (SD)	85,1 (12,1)	83,8 (15,3)
Median (Q1; Q3)	87,3 (82,8; 91,5)	87,3 (83,0; 91,8)
Min, Max	14,0; 113,1	7,1; 113,6
Behandlungsdauer (Tage) (RT)		
Patienten, für die Daten vorliegen	295	304
Mittelwert (SD)	54,5 (9,8)	54,0 (12,8)
Median (Q1; Q3)	52,0 (49,0; 57,0)	52,0 (49,5; 57,0)
Min, Max	12,0; 109,0	4,0; 166,0
a: Datenschnitt: 08. Januar 2024		
b: Radiochemotherapie (RCHT) als simultane Behandlung mit Cisplatin und Radiotherapie (EBRT gefolgt von Brachytherapie)		
c: Anzahl der Patient:innen: Intention-To-Treat; Teilpopulation FIGO 2014 Stadium III bis IVA		
CPS: Combined Positive Score; EBRT: External Beam Radiotherapie; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EMEA: Europa, Naher Osten, Afrika; EQD2: Äquivalenzdosis von 2 Gy; FIGO: International Federation of Gynecology and Obstetrics; Gy: Gray; HDR: High Dose-Rate; IMRT: Intensitätsmodulierte Radiotherapie; LDR: Low Dose-Rate; Max: Maximum; Min: Minimum; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; PDR: Pulse Dose-Rate; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; RCHT: Radiochemotherapie; RT: Radiotherapie; SD: Standardabweichung; VMAT: Volumetric Modulated Arc Therapy (volumetrische Arc-Technik)		

Tabelle 4-15: Charakterisierung der Teilpopulation FIGO 2014 Stadium III bis IVA der Studie KEYNOTE A18 (Therapieabbrecher, Studienabbrechern) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE A18 ^a	Pembrolizumab + RCHT ^b n (%)	Placebo + RCHT ^b n (%)
Patient:innen in der Population ^c	296	305
Status der Studie		
Abgebrochen	53 (17,9)	79 (25,9)
Todesfall	41 (13,9)	73 (23,9)
Lost to follow-up	2 (0,7)	1 (0,3)
Rücknahme der Einverständniserklärung	10 (3,4)	5 (1,6)
Laufend	243 (82,1)	226 (74,1)
Status der Studienmedikation in der Studie		
Begonnen ^d	295	304
Vollständig	128 (43,4)	109 (35,9)
Abgebrochen	117 (39,7)	142 (46,7)
Unerwünschtes Ereignis	33 (11,2)	15 (4,9)
Klinische Progression	3 (1,0)	7 (2,3)
Ausgeschlossene Medikation	1 (0,3)	0 (0,0)
Lost to follow-up	1 (0,3)	0 (0,0)
Fehlende Compliance der Studienmedikation	3 (1,0)	1 (0,3)
Für die Studie ungeeignete onkologische Therapie	1 (0,3)	0 (0,0)
Entscheidung des:der Prüfarztes:Prüfärztin	6 (2,0)	4 (1,3)
Krankheitsprogression	0 (0,0)	4 (1,3)
Radiologische Progression	57 (19,3)	94 (30,9)

Studie: KEYNOTE A18^a	Pembrolizumab + RCHT^b	Placebo + RCHT^b
	n (%)	n (%)
Rücknahme der Einverständniserklärung	12 (4,1)	17 (5,6)
Laufend	50 (16,9)	53 (17,4)

a: Datenschnitt: 08. Januar 2024
b: Radiochemotherapie (RCHT) als simultane Behandlung mit Cisplatin und Radiotherapie (EBRT gefolgt von Brachytherapie)
c: Anzahl der Patient:innen: Intention-To-Treat; Teilpopulation FIGO 2014 Stadium III bis IVA
d: Anzahl der Patient:innen: All-Participants-as-Treated; Teilpopulation FIGO 2014 Stadium III bis IVA
EBRT: External Beam Radiotherapie; FIGO: International Federation of Gynecology and Obstetrics; RCHT: Radiochemotherapie

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 A18 identifiziert.

Bei der Studie KEYNOTE A18 handelt es sich um eine randomisierte, multizentrische, Placebo-kontrollierte, doppelblinde Phase-III-Studie, zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Pembrolizumab in Kombination mit Radiochemotherapie gegenüber Placebo in Kombination mit Radiochemotherapie bei erwachsenen Patient:innen mit lokal fortgeschrittenem Hochrisiko-Zervixkarzinom (Stadium IB2 bis IIB [nodal-positiv] oder Stadium III bis IVA gemäß FIGO 2014), die keine vorherige definitive Therapie erhalten haben. Ko-primäre Endpunkte der Studie waren das Gesamtüberleben und das progressionsfreie Überleben.

Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach geplanter Art der EBRT (IMRT/VMAT vs. Nicht-IMRT/-VMAT), Stadium zu Screening (FIGO 2014 Stadium IB2-IIB [nodal-positiv] vs. Stadium III-IVA [nodal-negativ/-positiv]) und geplante Gesamtstrahlendosis, definiert als EBRT + Brachytherapie (<70 Gy vs. ≥70 Gy) in die zwei Studienarme.

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

- Radiochemotherapie in Kombination mit Pembrolizumab 200 mg alle 3 Wochen (Q3W) für 5 i.v. Zyklen gefolgt von Pembrolizumab 400 mg alle 6 Wochen (Q6W) für 15 i.v. Zyklen

- Radiochemotherapie in Kombination mit Placebo Q3W für 5 i.v. Zyklen gefolgt von Placebo Q6W für 15 i.v. Zyklen

Die Radiochemotherapie wurde während der Q3W Gabe von Pembrolizumab oder Placebo wie folgt verabreicht:

- Cisplatin 40 mg/m² wöchentlich, insgesamt 5 Zyklen (optional konnten auch 6 Zyklen gemäß lokaler Praxis gegeben werden)
- EBRT 40 Tage lang, gefolgt von
- Brachytherapie

Die Brachytherapie sollte im Anschluss an die EBRT gegeben werden, wobei die Behandlungsdauer insgesamt 50 Tage nicht überschreiten sollte (max. 56 Tage). Die geplante Gesamtstrahlendosis musste mindestens 80 Gy Äquivalenzdosis von 2 Gy (Equivalent Dose in 2 Gy Fractions, EQD2) für die Volumen-basierte und mindestens 75 Gy EQD2 für die Punkt-basierte Applikation betragen. Studienzentren in Japan konnten lokalen Leitlinien folgen und gegebenenfalls eine geringere Gesamtstrahlendosis verabreichen. Der Strahlentherapieplan musste während des Screenings von einem externen Zentrum für Qualitätssicherung genehmigt und nach abgeschlossenem Therapieplan geprüft werden.

Die Studie KEYNOTE A18 umfasst alle Patient:innen mit lokal fortgeschrittenem Hochrisiko-Zervixkarzinom im Stadium IB2 bis IIB (nodal-positiv) UND Stadium III bis IVA (gemäß FIGO 2014), die keine vorherige definitive Therapie erhalten haben. Für diese Nutzenbewertung wird gemäß Zulassung die Teilpopulation der Patient:innen im Stadium III bis IVA (gemäß FIGO 2014) betrachtet. Daher werden im Folgenden ausschließlich die Ergebnisse des Vergleichs zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Radiochemotherapie und Placebo in Kombination mit Radiochemotherapie der Teilpopulation (FIGO 2014 Stadium III bis IVA) verwendet.

Behandlungsdauer und Beobachtungsdauer

Die Studie umfasst eine Screeningphase (bis zu 42 Tage vor Therapiebeginn) und eine Behandlungsphase von maximal ca. 2 Jahren. Eine Behandlung ist so lange vorgesehen, bis alle Zyklen laut Prüfplan durchlaufen sind oder bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Auftreten unzumutbarer Toxizität bis maximal 2 Jahre.

Die mediane Behandlungsdauer betrug 20,0 Monate im Interventionsarm und 16,0 Monate im Kontrollarm.

Die mediane Beobachtungsdauer des Endpunkts Gesamtüberleben betrug 27,1 Monate im Interventionsarm und 25,3 Monate im Kontrollarm.

Für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben ergab sich eine mediane Beobachtungsdauer von 23,0 Monaten für den Interventionsarm und von 16,4 Monaten für den Kontrollarm.

Die mediane Beobachtungsdauer für den Endpunkt Zeit bis zur palliativen Therapie oder Tod als Sensitivitätsanalyse betrug im Interventionsarm 25,8 Monate und im Kontrollarm 20,5 Monate.

Die mediane Beobachtungsdauer für die patientenberichteten Endpunkte EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-CX24, PGI-S und EQ-5D VAS betrug 22,8 Monate im Interventionsarm und 17,1 im Kontrollarm. Die mediane Beobachtungsdauer des PGI-C betrug 11,8 Monate in beiden Studienarmen.

Die mediane Beobachtungsdauer war mit 20,7 Monaten bei den unerwünschten Ereignissen gesamt und mit 21,4 Monaten bei den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen im Interventionsarm etwas höher im Vergleich zum Kontrollarm mit 16,9 Monaten bei den unerwünschten Ereignissen und 17,6 Monaten bei den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen.

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

Datenschnitte

Für die KEYNOTE A18 liegen zum Zeitpunkt der Einreichung zwei Datenschnitte vor.

Erster Datenschnitt vom 09.01.2023 (Interimsanalyse I – präspezifiziert)

Hierbei handelt es sich um eine präspezifizierte Interimsanalyse, welche ereignisgetrieben nach 237 Ereignissen im primären Endpunkt Progressionsfreies Überleben und nach mindestens 28 Monaten Beobachtungszeit aller Patient:innen nach Randomisierung geplant war. Zu diesem Zeitpunkt wurden 132 Ereignisse im Gesamtüberleben erwartet. Zu diesem Zeitpunkt zeigte sich Pembrolizumab in Kombination mit Radiochemotherapie im Vergleich zu Placebo in Kombination mit Radiochemotherapie im primären Endpunkt Progressionsfreies Überleben überlegen.

Zweiter Datenschnitt vom 08.01.2024 (Interimsanalyse II – präspezifiziert)

Der zweite Datenschnitt ist die zweite präspezifizierte Interimsanalyse, welche ereignisgetrieben nach circa 204 Ereignissen im progressionsfreien Überleben und 182 Ereignissen im Gesamtüberleben geplant war. Zu diesem Zeitpunkt zeigte sich Pembrolizumab in Kombination mit Radiochemotherapie im Vergleich zu Placebo in Kombination mit Radiochemotherapie im primären Endpunkt Gesamtüberleben überlegen.

Die Zulassung basiert auf den Ergebnissen des zweiten Datenschnitts.

Der zweite Datenschnitt wird für die vorliegende Nutzenbewertung als relevanter Datenschnitt verwendet, da dieser den zulassungsbegründeten Datenschnitt darstellt und durch die längere Beobachtungsdauer zudem den höchsten Informationsgehalt bietet. Auf die Darstellung des

ersten Datenschnitts wird verzichtet, da dieser keinen Informationsgewinn gegenüber dem späteren Datenschnitt bietet.

Der finale Datenschnitt findet ereignisgetrieben nach 240 Ereignissen im Gesamtüberleben statt. Der ko-primäre Endpunkt Gesamtüberleben wurde bereits zum zweiten Datenschnitt erreicht.

Tabelle 4-16: Übersicht zu den Datenschnitten für KEYNOTE A18

Datenschnitt ^a	Zeitpunkt des Datenschnitts	Endpunkte/ Endpunktkategorien	Relevanz für Zusatznutzenableitung
Erster Datenschnitt Interimsanalyse I (präspezifiziert)	09.01.2023	Gesamtüberleben, Progressionsfreies Überleben	Nicht relevant
Zweiter Datenschnitt Interimsanalyse II (präspezifiziert)	08.01.2024	Gesamtüberleben, Progressionsfreies Überleben	<u>Relevanter Datenschnitt</u> für die Nutzenbewertung, da dieser zulassungsbegründend ist und aufgrund der längeren Beobachtungsdauer den höchsten Informationsgehalt bietet
a: Der finale Datenschnitt findet ereignisgetrieben nach 240 Ereignissen im Gesamtüberleben statt. Der ko-primäre Endpunkt Gesamtüberleben wurde bereits zum zweiten Datenschnitt erreicht			

Patientencharakteristika

In die Teilpopulation der Studie KEYNOTE A18 wurden insgesamt 601 Patient:innen randomisiert, davon 296 Patient:innen in den Interventionsarm (Pembrolizumab in Kombination mit Radiochemotherapie) und 305 Patient:innen in den Kontrollarm (Placebo in Kombination mit Radiochemotherapie). Bis zum zweiten Datenschnitt wurde bei 25,9 % der Patient:innen des Kontrollarms ein Studienabbruch verzeichnet, wobei insbesondere der Tod der Patient:innen ursächlich war (23,9 %). Im Interventionsarm kam es im gleichen Zeitraum bei 13,9 % der Patient:innen todesbedingt zu einem Studienabbruch. Insgesamt wurde für 17,9 % der Patient:innen des Interventionsarms ein Studienabbruch dokumentiert. Insgesamt befanden sich zum Zeitpunkt des zweiten Datenschnitts 82,1 % der Patient:innen des Interventionsarms und 74,1 % der Patient:innen des Kontrollarms laufend in der Studie. Bis zum zweiten Datenschnitt hatten insgesamt 295 Patient:innen des Interventionsarms und 304 Patient:innen des Kontrollarms mit ihrer Studienmedikation begonnen. Von diesen hatten 43,4 % der Patient:innen des Interventionsarms und 35,9 % der Patient:innen des Kontrollarms ihre Studienmedikation vollständig erhalten. 16,9 % der Patient:innen des Interventionsarms und 17,4 % der Patient:innen des Kontrollarms befanden sich zum Zeitpunkt des zweiten Datenschnitts in Behandlung mit der Studienmedikation. Insgesamt wurde bei 39,7 % der Patient:innen des Interventionsarms und 46,7 % der Patient:innen des Kontrollarms ein Abbruch der Studienmedikation verzeichnet. Die Hauptursache für einen Abbruch der Studienmedikation war in beiden Studienarmen eine Krankheitsprogression per Bildgebung, wobei mit 19,3 % der Patient:innen mit begonnener Studienmedikation im Interventionsarm und mit 30,9 % der Patient:innen mit begonnener Studienmedikation im Kontrollarm insgesamt

im Interventionsarm für weniger Patient:innen eine Progression im bildgebenden Verfahren erfasst wurde. Die zweithäufigste Ursache für einen Abbruch der Studienmedikation war das Auftreten von unerwünschten Ereignissen. Im Interventionsarm waren mit 11,2 % der Patient:innen mit begonnener Studienmedikation mehr Patient:innen betroffen als im Kontrollarm mit 4,9 %.

Charakterisierung der Studienpopulation

Das mittlere Alter der Patient:innen war 51,3 Jahre im Interventionsarm und 51,6 Jahre im Kontrollarm. Bei den Patient:innen unter 65 Jahren zeigt sich kein Unterschied in der Verteilung der beiden Behandlungsgruppen (Altersgruppe < 65 Jahre: 85,8 % im Interventionsarm und 81,3 % im Kontrollarm). In beide Studienarme wurden nur Frauen eingeschlossen. Hinsichtlich der Abstammung waren am häufigsten Patient:innen mit weißer Hautfarbe vertreten, und zwar 35,1 % im Interventionsarm und 37,0 % im Kontrollarm. Hinsichtlich der Region waren die Patient:innen in beiden Behandlungsgruppen vergleichbar: In Nordamerika waren es 4,7 % im Interventionsarm und 5,6 % im Kontrollarm, in Westeuropa 17,6 % im Interventionsarm und 18,0 % im Kontrollarm und im Rest der Welt 77,7 % im Interventionsarm und 76,4 % im Kontrollarm. Der ECOG-Leistungsstatus, der den allgemeinen Gesundheitszustand der Patient:innen widerspiegelt, zeigte ebenfalls keinen wesentlichen Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (ECOG-Leistungsstatus von 0: 65,5 % im Interventionsarm und 69,5 % im Kontrollarm; ECOG-Leistungsstatus von 1: 34,5 % im Interventionsarm und 30,5 % im Kontrollarm). Bei der Mehrheit der eingeschlossenen Patient:innen wurde ein Befall der Lymphknoten nachgewiesen. Mit 54,7 % im Interventionsarm und 51,1 % im Kontrollarm betraf es bei der Mehrheit und bei einem vergleichbaren Anteil beider Behandlungsgruppen ausschließlich die pelvinen Lymphknoten: bei 15,2 % der Patient:innen im Interventionsarm und 16,4 % der Patient:innen im Kontrollarm sowohl die pelvinen wie auch die paraaortalen Lymphknoten. Keine positiven Lymphknoten wiesen 28,0 % der Patient:innen im Interventionsarm und 30,5 % der Patient:innen im Kontrollarm auf. Die geplante Art der EBRT war bei 86,1 % der Patient:innen in der Interventionsgruppe und bei 86,6 % in der Kontrollgruppe IMRT oder VMAT. Auch in Bezug auf die geplante Gesamtstrahlendosis gab es keinen nennenswerten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (≥ 70 Gy: 89,2 % in der Interventionsgruppe und 90,5 % in der Kontrollgruppe). Darüber hinaus wurden fast ausschließlich Patient:innen mit einem Programmed Cell Death-Ligand 1 (PD-L1)-Status von Combined Positive Score (CPS) ≥ 1 eingeschlossen (CPS ≥ 1 : 93,9 % in der Interventionsgruppe und 92,1 % in der Kontrollgruppe; CPS < 1: 4,7 % in der Interventionsgruppe und 6,6 % in der Kontrollgruppe). Mit 95,3 % in der Interventionsgruppe und mit 93,4 % in der Kontrollgruppe erhielt in beiden Studienarmen der Großteil der Patient:innen eine High Dose-Rate (HDR) Brachytherapie. Daten für die Gesamtstrahlendosis (Zervix EQD2) sowie die Behandlungsdauer der Strahlentherapie waren für 295 Patient:innen im Interventionsarm und 304 Patient:innen im Kontrollarm verfügbar. Im Median erhielten die Patient:innen eine Gesamtstrahlendosis von 87,3 Gy in beiden Armen. Die mediane Behandlungsdauer betrug in beiden Studienarmen 52,0 Tage.

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

Bei der Behandlung des Zervixkarzinoms mit einer EBRT empfiehlt die nationale S3-Leitlinie, dass die neuen intensitätsmodulierten Techniken zur optimalen Schonung des umliegenden Gewebes zum Einsatz kommen sollen [3]. Die IMRT, die Tomotherapie und VMAT sind in der Therapie des Zervixkarzinoms einzusetzen. Dies wurde auch in der Studie KEYNOTE A18 umgesetzt, in der der überwiegende Teil der Patient:innen in der Teilpopulation FIGO 2014 Stadium III bis IVA (86,1 % im Interventionsarm; 86,6 % im Kontrollarm) eine IMRT oder VMAT erhielten. Die Subgruppenanalysen nach dem Stratifizierungsfaktor der geplanten Art der EBRT (IMRT/VMAT vs. Nicht-IMRT/-VMAT) zeigen konsistente Effekte und keinerlei Hinweise auf Effektmodifikationen. Die Leitlinie empfiehlt zudem, dass die Brachytherapie Bestandteil des kurativen Therapiekonzeptes in der Primärtherapie des Zervixkarzinoms sein soll [3], was dem Therapieregime der Studie KEYNOTE A18 entspricht. Mit einem Anteil von 95,3 % der Patient:innen im Interventionsarm und 93,4 % der Patient:innen im Kontrollarm erhielt der ganz überwiegende Teil der Patient:innen eine HDR Brachytherapie und 1,4 % der Patient:innen im Interventionsarm und kein:e Patient:in im Kontrollarm eine Pulse Dose-Rate (PDR) oder Low Dose-Rate (LDR) Brachytherapie. Innerhalb des deutschen Versorgungskontexts wird anhand des Jahresberichts der zertifizierten gynäkologischen Krebszentren ersichtlich, dass die Brachytherapie ebenfalls bei der Mehrzahl der Patient:innen mit primärer Radio(chemo)therapie ein Bestandteil war [81]. Die Anwendung der Radiochemotherapie (perkutane Strahlentherapie in Kombination mit einer Chemotherapie mit Cisplatin, gefolgt von Brachytherapie) in der KEYNOTE A18 erfolgt gemäß Leitlinienempfehlung und Fachliteratur und es wurde zudem jeder einzelne Strahlentherapieplan von einem externen Zentrum für Qualitätssicherung überprüft und genehmigt. Die mediane Gesamtstrahlendosis (EBRT + Brachytherapie) (EQD2) in der Studie KEYNOTE A18 beträgt in der Teilpopulation FIGO 2014 Stadium III bis IVA 87,3 Gy in beiden Studienarmen und entspricht damit der Empfehlung der S3-Leitlinie [3, 82]. Auch die weiteren demografischen und krankheitsspezifischen Charakteristika der in der Teilpopulation FIGO 2014 Stadium III bis IVA der Studie KEYNOTE A18 eingeschlossenen Patient:innen sind mit den Patient:innen im deutschen Versorgungsalltag vergleichbar. Die Ergebnisse der Studie KEYNOTE A18 lassen sich daher 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 A18	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
RCT: Randomisierte kontrollierte Studie							

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials der Zulassungsstudie KEYNOTE A18 basiert auf den Ergebnissen der unter Anhang 4-F durchgeführten und durch Quellen belegten Einschätzung. Die Erzeugung der Randomisierungssequenz wurde in der Studie KEYNOTE A18 adäquat durchgeführt, die Gruppenzuteilung fand verdeckt statt. In dieser doppelblinden Studie waren sowohl Patient:innen als auch das Prüfpersonal über den gesamten Behandlungsverlauf verblindet. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren wurden nicht identifiziert.

Somit wird das Verzerrungspotenzial für die Studie KEYNOTE A18 auf Studienebene als niedrig eingestuft.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

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

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

Studie	Mortalität ^a	Morbidität ^b	Gesundheits- bezogene Lebensqualität ^c	Nebenwirkungen ^d
KEYNOTE A18	ja	ja	ja	ja
<p>a: Mortalität: Gesamtüberleben</p> <p>b: Morbidität: Scheitern des potenziell kurativen Therapieansatzes, Zeit bis zur palliativen Therapie als Übergang ins palliative Therapiesetting, Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-CX24, PGI-S und PGI-C) und Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)</p> <p>c: Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-CX24)</p> <p>d: Nebenwirkungen: Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten</p> <p>EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core Questionnaire; EORTC QLQ-CX24: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Cervical Cancer Module; EQ-5D: EuroQoL-5 Dimensions; PGI-C: Patient Global Impression of Change; PGI-S: Patient Global Impression of Severity; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; VAS: Visuelle Analogskala</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 ≥ 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

Studie	Operationalisierung
KEYNOTE A18	<p>Hauptanalyse</p> <p>Das Gesamtüberleben ist definiert als Zeitraum von der Randomisierung bis zum Tod, unabhängig von der zugrunde liegenden Ursache. Patient:innen, die nicht verstorben sind und noch unter Beobachtung sind, werden zum Zeitpunkt des Datenschnitts zensiert. Patient:innen, die nicht verstorben sind und aus der Studie ausgeschieden sind, werden zum Zeitpunkt des letzten Studienkontaktes zensiert. Nach Abbruch der Studienmedikation werden die Patient:innen alle 12 Wochen bis zum Tod, dem Widerruf der Einwilligung oder dem Studienende nachbeobachtet, je nachdem, was zuerst eintritt.</p> <p>Für die Auswertungen wird der Datenschnitt vom 08.01.2024 verwendet.</p> <p>Alle Auswertungen erfolgen auf Grundlage der ITT-Population.</p>
ITT: Intention-To-Treat	

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

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

Tabelle 4-20: 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
KEYNOTE A18						
Gesamtüberleben	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ITT: Intention-To-Treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für die Studie KEYNOTE A18 als niedrig eingestuft.

Da es sich bei der Studie KEYNOTE A18 um eine doppelblinde Studie handelt, waren sowohl die Patient:innen als auch das Prüfpersonal über den gesamten Behandlungsverlauf verblindet. Der Endpunkt Gesamtüberleben wurde innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die alle randomisierten Patienten einschloss, unabhängig davon, ob sie die Studienmedikation erhalten haben oder nicht. Sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren liegen nicht vor und es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

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

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

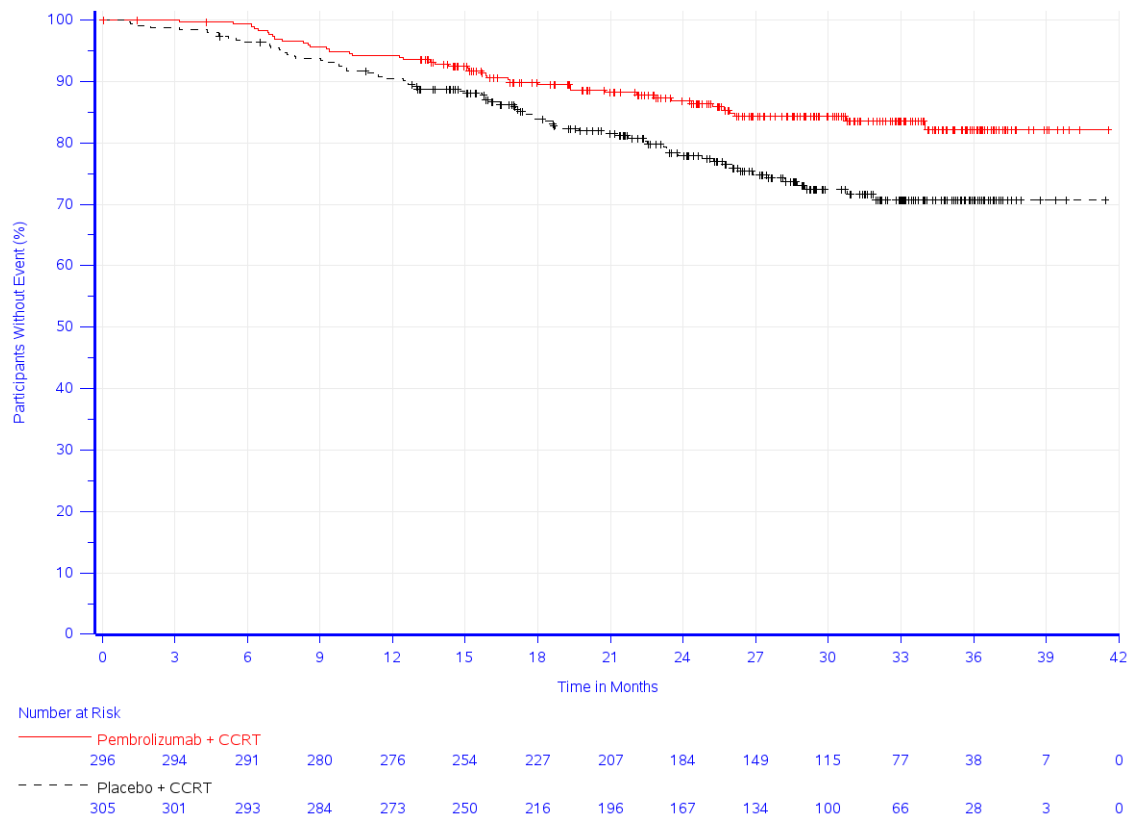
Hauptanalyse

Tabelle 4-21: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel der Teilpopulation FIGO 2014 Stadium III bis IVA der Studie KEYNOTE A18

Studie: KEYNOTE A18 ^a	Pembrolizumab + RCHT ^b			Placebo + RCHT ^b			Pembrolizumab + RCHT ^b vs. Placebo + RCHT ^b	
	N ^c	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Monaten [95 %-KI]	N ^c	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] ^e	p-Wert ^{e,f}
Gesamtüberleben	296	43 (14,5)	Nicht erreicht [-; -]	305	73 (23,9)	Nicht erreicht [-; -]	0,57 [0,39; 0,83]	0,004

a: Datenschnitt: 08. Januar 2024
b: Radiochemotherapie (RCHT) als simultane Behandlung mit Cisplatin und Radiotherapie (EBRT gefolgt von Brachytherapie)
c: Anzahl der Patient:innen: Intention-To-Treat; Teilpopulation FIGO 2014 Stadium III bis IVA
d: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten
e: Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Behandlung als Kovariate
f: Zweiseitiger p-Wert mittels Wald-Test
EBRT: External Beam Radiotherapie; FIGO: International Federation of Gynecology and Obstetrics; KI: Konfidenzintervall; RCHT: Radiochemotherapie

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Radiochemotherapie gegenüber Placebo in Kombination mit Radiochemotherapie (HR [95 %-KI]: 0,57 [0,39; 0,83]; p = 0,004). Das entspricht einer Verringerung des Sterberisikos für die Patient:innen im Interventionsarm im Vergleich zum Kontrollarm um 43 %. Das mediane Überleben war zum Zeitpunkt des Datenschnitts noch nicht erreicht. Die Überlebensrate zu Monat 24 betrug 86,8 % im Interventionsarm und 78,0 % im Kontrollarm (Tabelle 4-21, Abbildung 3).



Study: KEYNOTE A18 (Database Cutoff Date: 08JAN2024)
Overall Survival

Abbildung 3: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesamtüberleben der Teilpopulation FIGO 2014 Stadium III bis IVA der Studie KEYNOTE A18

CCRT: Radiochemotherapie; FIGO: Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique

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 Scheitern des potenziell kurativen Therapieansatzes – RCT**

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

Tabelle 4-22: Operationalisierung des Endpunkts Scheitern des potenziell kurativen Therapieansatzes

Studie	Operationalisierung
KEYNOTE A18	<p>Der Endpunkt Scheitern des potenziell kurativen Therapieansatzes wird operationalisiert als das progressionsfreie Überleben.</p> <p>Das progressionsfreie Überleben ist definiert als der Zeitraum von der Randomisierung bis zur ersten Dokumentation einer Krankheitsprogression oder Tod jeglicher Ursache, je nachdem, was zuerst eintritt. Patient:innen, die im Verlauf der Studie kein Ereignis haben (Progression oder Tod), werden zum Zeitpunkt der letzten Krankheitsbewertung zensiert. Die Auswertung erfolgt durch den Prüfarzt, welcher ein radiologisches Ergebnis (RECIST 1.1) oder eine histopathologische Bestätigung zugrunde liegt.</p> <p>Ausgehend von dem kurativen Therapieansatz zeigt ein Progress bei Patient:innen mit lokal fortgeschrittenen Zervixkarzinom, dass der Versuch einer potenziellen Heilung durch einen kurativen Therapieansatz gescheitert ist. Der Fortschritt der Krankheit ist ein bedeutender Einschnitt im Behandlungsverlauf und hat direkte Auswirkungen auf die Patient:innen, da dieser eine Umstellung auf eine palliative Therapie signalisiert.</p> <p>Insofern ist es sachgerecht, das Scheitern des potenziell kurativen Therapieansatzes als progressionsfreies Überleben zu operationalisieren: Sämtliche unter dem Endpunkt Progressionsfreies Überleben enthaltenen Ereignisse bedeuten einen Progress der Erkrankung und entsprechend das Scheitern der Behandlung mit dem Anspruch der Heilung.</p> <p>Für die Auswertungen wird der Datenschnitt vom 08.01.2024 verwendet.</p> <p>Alle Auswertungen erfolgen auf Grundlage der ITT-Population.</p>
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 4-23: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Scheitern des potenziell kurativen Therapieansatzes in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
KEYNOTE A18						
Progressionsfreies Überleben	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ITT: Intention-To-Treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für die Studie KEYNOTE A18 als niedrig eingestuft.

Da es sich bei der Studie KEYNOTE A18 um eine doppelblinde Studie handelt, waren sowohl die Patient:innen als auch das Prüfpersonal über den gesamten Behandlungsverlauf verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren liegen nicht vor. Auch gibt es keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

Somit wird das Verzerrungspotenzial des Endpunkts Scheitern des potenziell kurativen Therapieansatzes als niedrig bewertet.

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

Hauptanalyse

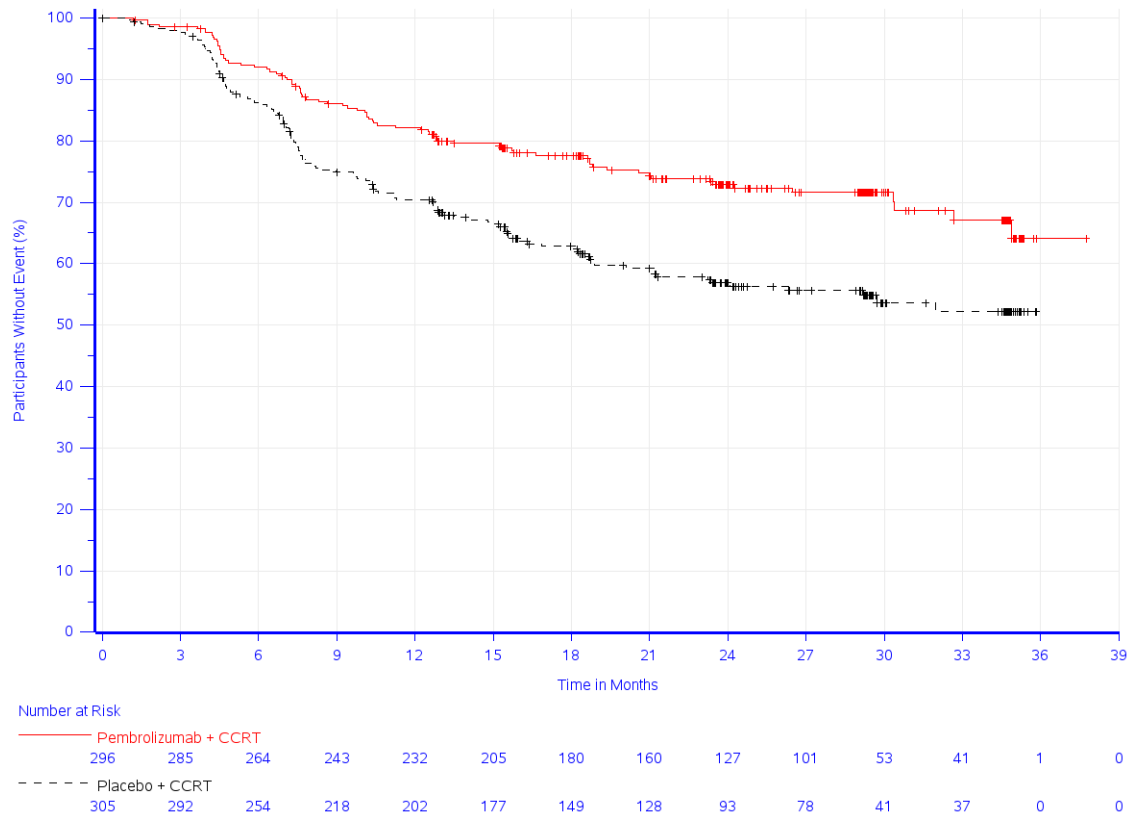
Tabelle 4-24: Ergebnisse für den Endpunkt Scheitern des potenziell kurativen Therapieansatzes aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel der Teilpopulation FIGO 2014 Stadium III bis IVA der KEYNOTE A18

Studie: KEYNOTE A18 ^a	Pembrolizumab + RCHT ^b			Placebo + RCHT ^b			Pembrolizumab + RCHT ^b vs. Placebo + RCHT ^b	
	N ^c	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Monaten [95 %-KI]	N ^c	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] ^e	p-Wert ^{e,f}
Progressionsfreies Überleben (Prüfarzt)	296	79 (26,7)	Nicht erreicht [-; -]	305	125 (41,0)	Nicht erreicht [26,3; -]	0,57 [0,43; 0,76]	< 0,001

a: Datenschnitt: 08. Januar 2024
b: Radiochemotherapie (RCHT) als simultane Behandlung mit Cisplatin und Radiotherapie (EBRT gefolgt von Brachytherapie)
c: Anzahl der Patient:innen: Intention-To-Treat; Teilpopulation FIGO 2014 Stadium III bis IVA

Studie: KEYNOTE A18 ^a	Pembrolizumab + RCHT ^b		Placebo + RCHT ^b		Pembrolizumab + RCHT ^b vs. Placebo + RCHT ^b	
	Patient:innen mit Ereignis N ^c n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Monaten [95 %-KI]	Patient:innen mit Ereignis N ^c n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] ^e	p-Wert ^{e,f}
d: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten e: Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Behandlung als Kovariate f: Zweiseitiger p-Wert mittels Wald-Test EBRT: External Beam Radiotherapie; FIGO: International Federation of Gynecology and Obstetrics; KI: Konfidenzintervall; RCHT: Radiochemotherapie						

Für den Endpunkt Scheitern des potenziell kurativen Therapieansatzes operationalisiert als progressionsfreies Überleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Radiochemotherapie gegenüber Placebo in Kombination mit Radiochemotherapie (HR [95 %-KI]: 0,57 [0,43; 0,76]; $p < 0,001$). Das mediane progressionsfreie Überleben war zum Zeitpunkt des Datenschnitts noch nicht erreicht. Die Rate des Endpunkts Progressionsfreies Überleben zu Monat 24 betrug 72,9 % im Interventionsarm und 56,9 % im Kontrollarm (Tabelle 4-24; Abbildung 4). In den Einzelkomponenten des Endpunkts Progressionsfreies Überleben zeigen sich 3,0 % Todesfälle im Interventionsarm und 4,6% Todesfälle im Kontrollarm. In den Studienarmen zeigen sich 23,6 % Progresse im Interventionsarm und 36,4 % Progresse im Kontrollarm.



Study: KEYNOTE A18 (Database Cutoff Date: 08JAN2024)
 Progression-Free Survival (Primary Censoring Rule) Based on Investigator Assessment

Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Scheitern des potenziell kurativen Therapieansatzes der Teilpopulation FIGO 2014 Stadium III bis IVA der Studie KEYNOTE A18

CCRT: Radiochemotherapie; FIGO: Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique

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

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

4.3.1.3.1.2.2 Zeit bis zur palliativen Therapie als Übergang ins palliative Therapiesetting – RCT

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

Tabelle 4-25: Operationalisierung des Endpunkts Zeit bis zur palliativen Therapie als Übergang ins palliative Therapiesetting

Studie	Operationalisierung
KEYNOTE A18	<p>Hauptanalyse</p> <p>Die <u>Zeit bis zur palliativen Therapie oder Tod als Übergang ins palliative Therapiesetting</u> ist definiert als Zeitraum von der Randomisierung bis zum Beginn der ersten onkologischen palliativen Therapie oder bis zum Tod, je nachdem, was zuerst eintritt. Patient:innen ohne palliative onkologische Therapie oder Tod werden zum Zeitpunkt des letzten Studienkontakts zensiert. Patient:innen ohne palliative onkologische Therapie oder Tod zum Zeitpunkt des letzten Studienkontakts und die nachfolgend ein Survival Update hatten, werden zum Zeitpunkt des Datenschnitts zensiert.</p> <p>Palliative onkologische Therapien mit fehlendem Startdatum oder bei denen das Startdatum vor dem Ende der letzten Studienmedikation liegt, werden nicht als Folgetherapien betrachtet.</p> <p>Folgende Therapien werden als palliative onkologische Therapien berücksichtigt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Systemische Folgetherapien • Radiotherapien zur Kontrolle von Hirnmetastasen und zur Symptomkontrolle <p>Sensitivitätsanalyse</p> <p><u>Zeit bis zur palliativen Therapie oder Tod (Sensitivitätsanalyse I):</u> Folgende Therapien werden als palliative onkologische Therapien berücksichtigt: Systemische Folgetherapien, Radiotherapien (zur Symptomkontrolle oder zur Kontrolle der Hirnmetastasen) und OP</p> <p><u>Zeit bis zur palliativen Therapie oder Tod (Sensitivitätsanalyse II):</u> Folgende Therapien werden als palliative onkologische Therapien berücksichtigt: Systemische Folgetherapien, Radiotherapien (zur Symptomkontrolle oder zur Kontrolle der Hirnmetastasen) und <i>zur Behandlung der Primärerkrankung</i>) und OP</p> <p><u>Zeit bis zur palliativen Therapie (Sensitivitätsanalyse III):</u> Folgende Therapien werden als palliative onkologische Therapien berücksichtigt: Systemische Folgetherapie und Radiotherapien (zur Symptomkontrolle oder zur Kontrolle der Hirnmetastasen).</p> <p>Für die Auswertungen wird der Datenschnitt vom 08.01.2024 verwendet.</p> <p>Alle Auswertungen erfolgen auf Grundlage der ITT-Population.</p>
ITT: Intention-To-Treat; OP: Operation	

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

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

Tabelle 4-26: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Zeit bis zur palliativen Therapie als Übergang ins palliative Therapiesetting in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunktherheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
KEYNOTE A18						
Zeit bis zur palliativen Therapie oder Tod	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ITT: Intention-To-Treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für die Studie KEYNOTE A18 als niedrig eingestuft.

Da es sich bei der Studie KEYNOTE A18 um eine doppelblinde Studie handelt, waren sowohl die Patient:innen als auch das Prüfpersonal über den gesamten Behandlungsverlauf verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren liegen nicht vor. Auch gibt es keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

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

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

Hauptanalyse

Tabelle 4-27: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur palliativen Therapie oder Tod als Übergang ins palliative Therapiesetting aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel der Teilpopulation FIGO 2014 Stadium III bis IVA der KEYNOTE A18

Studie: KEYNOTE A18 ^a	Pembrolizumab + RCHT ^b		Placebo + RCHT ^b		Pembrolizumab + RCHT ^b vs. Placebo + RCHT ^b	
	Patient:innen mit Ereignis N ^c	Mediane Ereigniszeit ^d in Monaten [95 %-KI]	Patient:innen mit Ereignis N ^c	Mediane Ereigniszeit ^d in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] ^e	p-Wert ^{e,f}
Zeit bis zur palliativen Therapie oder Tod	296 71 (24,0)	Nicht erreicht [-; -]	305 118 (38,7)	Nicht erreicht [-; -]	0,55 [0,41; 0,74]	< 0,001

a: Datenschnitt: 08. Januar 2024
b: Radiochemotherapie (RCHT) als simultane Behandlung mit Cisplatin und Radiotherapie (EBRT gefolgt von Brachytherapie)
c: Anzahl der Patient:innen: Intention-To-Treat; Teilpopulation FIGO 2014 Stadium III bis IVA
d: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten
e: Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Behandlung als Kovariate
f: Zweiseitiger p-Wert mittels Wald-Test
EBRT: External Beam Radiotherapie; FIGO: International Federation of Gynecology and Obstetrics; KI: Konfidenzintervall; RCHT: Radiochemotherapie

Tabelle 4-28: Übersicht der ersten palliativen Therapien in der Teilpopulation FIGO 2014 Stadium III bis IVA der Studie KEYNOTE A18

Erste onkologische palliative Folgetherapie	Studie: KEYNOTE A18 ^a	
	Pembrolizumab + RCHT ^b (N ^c = 296)	Placebo + RCHT ^b (N ^c = 305)
Erste onkologische Folgetherapie, n (%)		
Palliative systemische onkologische Therapie ^d	47 (15,9)	78 (25,6)
Palliative Radiotherapie ^e	3 (1,0)	9 (3,0)
Operation ^f	0 (0,0)	0 (0,0)
Palliative systemische onkologische Therapie und palliative Radiotherapie ^g	0 (0,0)	1 (0,3)
Gestorben ohne palliative Therapie zu erhalten	21 (7,1)	30 (9,8)
Hat keine palliative Therapie erhalten	225 (76,0)	187 (61,3)

a: Datenschnitt: 08. Januar 2024
b: Radiochemotherapie (RCHT) als simultane Behandlung mit Cisplatin und Radiotherapie (EBRT gefolgt von Brachytherapie)
c: Anzahl der Patient:innen: Intention-To-Treat; Teilpopulation FIGO 2014 Stadium III bis IVA
d: Als palliative onkologische Therapie gilt eine systemische onkologische Therapie die ein:e Patient:in nach dem Abbruch/Abschluss aller Studienmedikationen erhalten hat (ohne Radiotherapie oder Operation)
e: Als palliative Strahlentherapie gilt jede Strahlentherapie zur Symptomkontrolle oder zur Kontrolle von Hirnmetastasen
f: Operationen werden nicht als palliativ gezählt
g: Patient:innen, die sowohl eine palliative onkologische Therapie als auch eine palliative Strahlentherapie erhalten haben, werden nur in der kombinierten Kategorie gezählt
EBRT: External Beam Radiotherapie; FIGO: International Federation of Gynecology and Obstetrics; RCHT: Radiochemotherapie

Für die Zeit bis zur palliativen Therapie oder Tod als Übergang ins palliative Therapiesetting zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Radiochemotherapie gegenüber Placebo in Kombination mit Radiochemotherapie (HR [95 %-KI]: 0,55 [0,41; 0,74]; p < 0,001). Die mediane Zeit bis zur

palliativen Therapie oder Tod war zum Zeitpunkt des Datenschnitts noch nicht erreicht. In den Einzelkomponenten des Endpunkts Zeit bis zur palliativen Therapie oder Tod zeigen sich 7,1 % Todesfälle im Interventionsarm und 9,8 % im Kontrollarm. Eine palliative systemische Therapie haben 15,9 % im Interventionsarm und 25,6 % im Kontrollarm erhalten. Eine palliative Radiotherapie haben 1,0 % im Interventionsarm und 3,0 % im Kontrollarm erhalten. Eine Patient:in (0,3 %) im Kontrollarm hat eine palliative systemische Therapie in Kombination mit einer palliativen Radiotherapie erhalten (siehe Tabelle 4-27, Tabelle 4-28 und Abbildung 5). Alle durchgeführten Sensitivitätsanalysen unterstützen die Ergebnisse der Hauptanalyse (siehe Tabelle 4-29 bis Tabelle 4-31 und Abbildung 6 bis Abbildung 8).

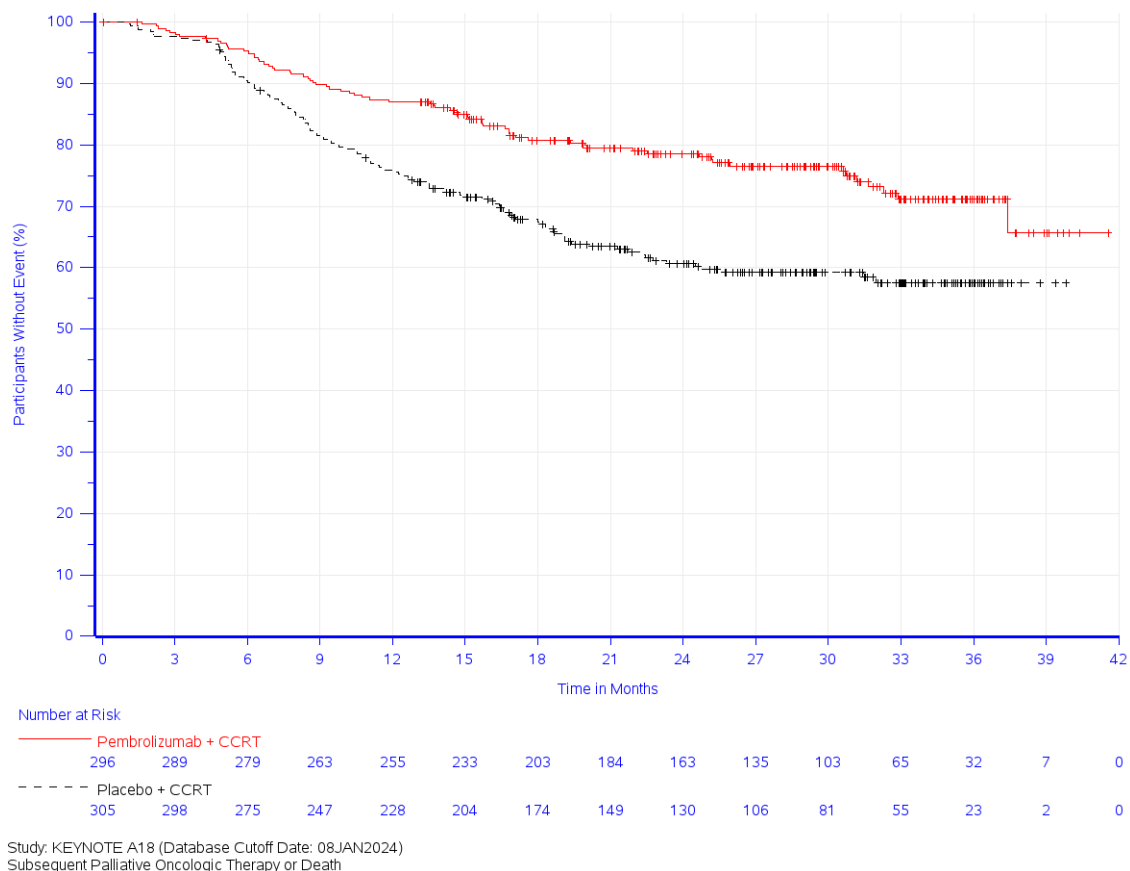


Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur palliativen Therapie oder Tod der Teilpopulation FIGO 2014 Stadium III bis IVA der Studie KEYNOTE A18
CCRT: Radiochemotherapie; FIGO: Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique

Sensitivitätsanalysen

Tabelle 4-29: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur palliativen Therapie oder Tod (Sensitivitätsanalyse I) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel der Teilpopulation FIGO 2014 Stadium III bis IVA der KEYNOTE A18

Studie: KEYNOTE A18 ^a	Pembrolizumab + RCHT ^b			Placebo + RCHT ^b			Pembrolizumab + RCHT ^b vs. Placebo + RCHT ^b	
	N ^c	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Monaten [95 %-KI]	N ^c	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] ^e	p-Wert ^{e,f}
Zeit bis zur palliativen Therapie oder Tod (Sensitivitätsanalyse I)	296	75 (25,3)	Nicht erreicht [-; -]	305	120 (39,3)	Nicht erreicht [-; -]	0,58 [0,43; 0,77]	< 0,001

a: Datenschnitt: 08. Januar 2024

b: Radiochemotherapie (RCHT) als simultane Behandlung mit Cisplatin und Radiotherapie (EBRT gefolgt von Brachytherapie)

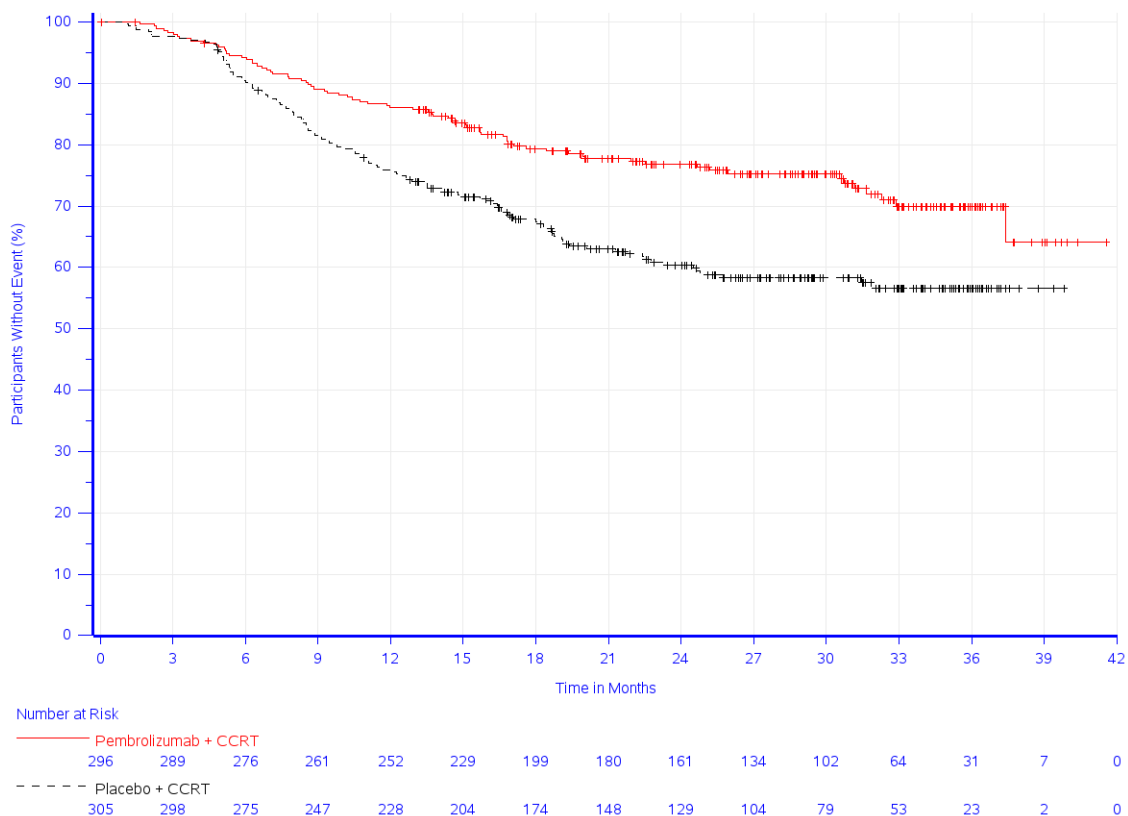
c: Anzahl der Patient:innen: Intention-To-Treat; Teilpopulation FIGO 2014 Stadium III bis IVA

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

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

f: Zweiseitiger p-Wert mittels Wald-Test

EBRT: External Beam Radiotherapie; FIGO: International Federation of Gynecology and Obstetrics; KI: Konfidenzintervall; RCHT: Radiochemotherapie



Study: KEYNOTE A18 (Database Cutoff Date: 08JAN2024)
Subsequent Palliative Oncologic Therapy or Death (Sensitivity 1)

Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur palliativen Therapie oder Tod (Sensitivitätsanalyse I) der Teilpopulation FIGO 2014 Stadium III bis IVA der Studie KEYNOTE A18

CCRT: Radiochemotherapie; FIGO: Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique

Tabelle 4-30: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur palliativen Therapie oder Tod (Sensitivitätsanalyse II) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel der Teilpopulation FIGO 2014 Stadium III bis IVA der KEYNOTE A18

Studie: KEYNOTE A18 ^a	Pembrolizumab + RCHT ^b			Placebo + RCHT ^b			Pembrolizumab + RCHT ^b vs. Placebo + RCHT ^b	
	N ^c	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Monaten [95 %-KI]	N ^c	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] ^e	p-Wert ^{e,f}
		76 (25,7)	Nicht erreicht [-; -]		121 (39,7)	Nicht erreicht [32,0; -]		
Zeit bis zur palliativen Therapie oder Tod (Sensitivitätsanalyse II)	296	76 (25,7)	Nicht erreicht [-; -]	305	121 (39,7)	Nicht erreicht [32,0; -]	0,58 [0,43; 0,77]	< 0,001

a: Datenschnitt: 08. Januar 2024

b: Radiochemotherapie (RCHT) als simultane Behandlung mit Cisplatin und Radiotherapie (EBRT gefolgt von Brachytherapie)

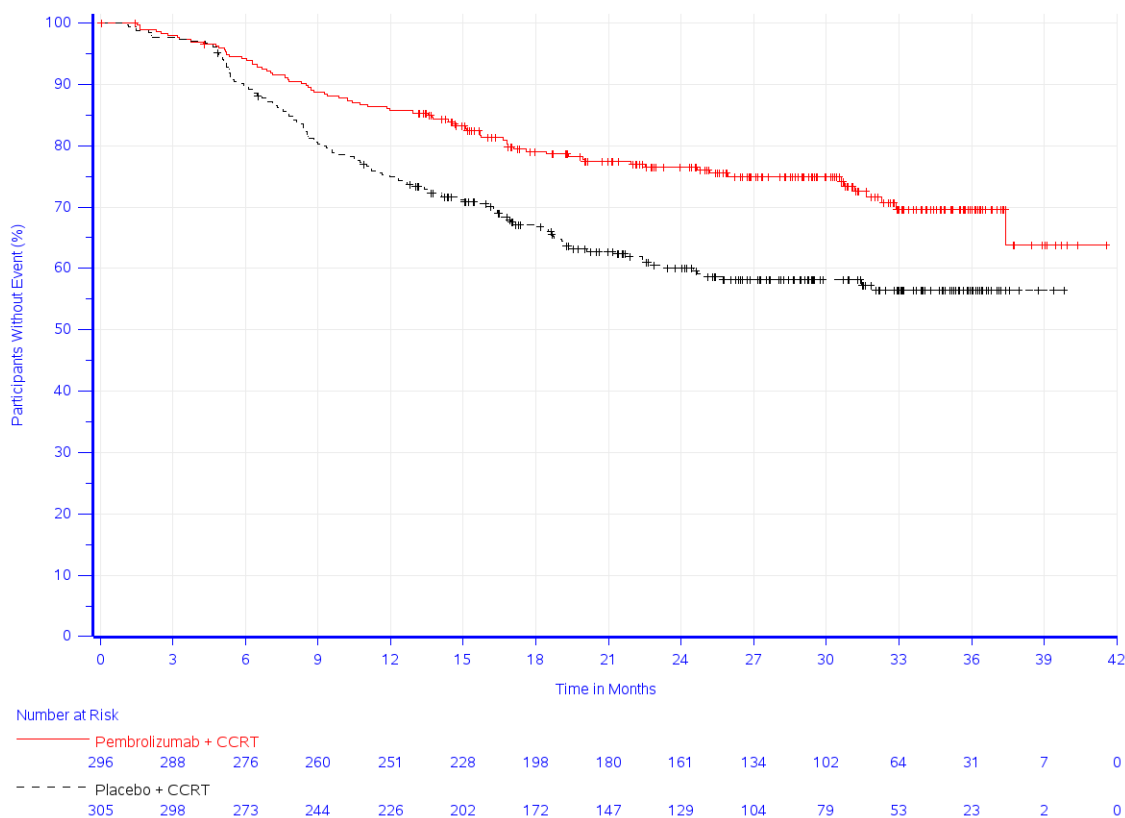
c: Anzahl der Patient:innen: Intention-To-Treat; Teilpopulation FIGO 2014 Stadium III bis IVA

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

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

f: Zweiseitiger p-Wert mittels Wald-Test

EBRT: External Beam Radiotherapie; FIGO: International Federation of Gynecology and Obstetrics; KI: Konfidenzintervall; RCHT: Radiochemotherapie



Study: KEYNOTE A18 (Database Cutoff Date: 08JAN2024)
Subsequent Palliative Oncologic Therapy or Death (Sensitivity 2)

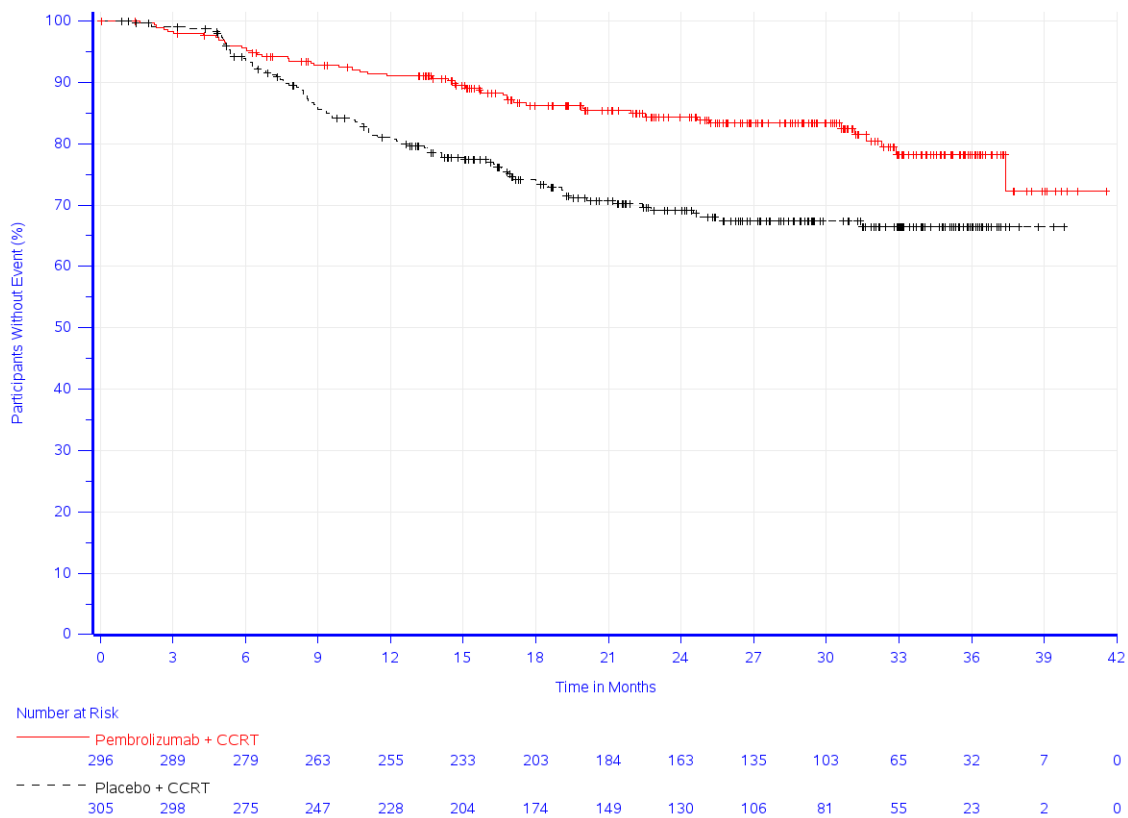
Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur palliativen Therapie oder Tod (Sensitivitätsanalyse II) der Teilpopulation FIGO 2014 Stadium III bis IVA der Studie KEYNOTE A18

CCRT: Radiochemotherapie; FIGO: Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique

Tabelle 4-31: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur palliativen Therapie (Sensitivitätsanalyse III) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel der Teilpopulation FIGO 2014 Stadium III bis IVA der KEYNOTE A18

Studie: KEYNOTE A18 ^a	Pembrolizumab + RCHT ^b			Placebo + RCHT ^b			Pembrolizumab + RCHT ^b vs. Placebo + RCHT ^b	
	Patient:innen mit Ereignis	Mediane Ereigniszeit ^d in Monaten		Patient:innen mit Ereignis	Mediane Ereigniszeit ^d in Monaten		Hazard Ratio [95 %-KI] ^e	p-Wert ^{e,f}
	N ^c	n (%)	[95 %-KI]	N ^c	n (%)	[95 %-KI]		
Zeit bis zur palliativen Therapie (Sensitivitätsanalyse III)	296	50 (16,9)	Nicht erreicht [-; -]	305	88 (28,9)	Nicht erreicht [-; -]	0,52 [0,37; 0,73]	< 0,001

a: Datenschnitt: 08. Januar 2024
 b: Radiochemotherapie (RCHT) als simultane Behandlung mit Cisplatin und Radiotherapie (EBRT gefolgt von Brachytherapie)
 c: Anzahl der Patient:innen: Intention-To-Treat; Teilpopulation FIGO 2014 Stadium III bis IVA
 d: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten
 e: Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Behandlung als Kovariate
 f: Zweiseitiger p-Wert mittels Wald-Test
 EBRT: External Beam Radiotherapie; FIGO: International Federation of Gynecology and Obstetrics; KI: Konfidenzintervall; RCHT: Radiochemotherapie



Study: KEYNOTE A18 (Database Cutoff Date: 08JAN2024)
 Subsequent Palliative Oncologic Therapy

Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur palliativen Therapie (Sensitivitätsanalyse III) der Teilpopulation FIGO 2014 Stadium III bis IVA der Studie KEYNOTE A18

CCRT: Radiochemotherapie; FIGO: Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique

Ergänzende Übersicht der palliativen Therapien

Nachfolgend sind die ersten palliativen systemischen Therapien (Tabelle 4-32) für den Endpunkt Zeit bis zur palliativen Therapie als Übergang ins palliative Therapiesetting aufgeführt.

Tabelle 4-32: Übersicht der ersten palliativen systemischen Therapien in der Teilpopulation FIGO 2014 Stadium III bis IVA der Studie KEYNOTE A18

Studie: KEYNOTE A18 ^a Therapiekategorie ^c Therapiebegriff ^d	Patient:innen mit Ereignis n (%)	
	Pembrolizumab + RCHT ^b (N ^e = 296)	Placebo + RCHT ^b (N ^e = 305)
Patient:innen, die als erstes eine systemische palliative Therapie erhalten haben	47 (15,9)	79 (25,9)
Anthracycline und verwandte Substanzen	0 (0,0)	1 (0,3)
Doxorubicin	0 (0,0)	1 (0,3)
Mehrere	40 (13,5)	71 (23,3)
Paclitaxel	39 (13,2)	67 (22,0)
Bevacizumab	15 (5,1)	23 (7,5)
Zimberelimab	0 (0,0)	1 (0,3)
Stickstoffsenf-Analoga	0 (0,0)	1 (0,3)
Cyclophosphamid	0 (0,0)	1 (0,3)
Weitere monoklonale Antikörper und Antikörper-Wirkstoff-Konjugate	1 (0,3)	0 (0,0)
Cadonilimab	1 (0,3)	0 (0,0)
Weitere Proteinkinase Inhibitoren	1 (0,3)	0 (0,0)
Catequentinib	1 (0,3)	0 (0,0)
PD-1/PDL-1 (Programmed Cell Death Protein 1/Programmed Cell Death Ligand 1) Inhibitoren	5 (1,7)	7 (2,3)
Pembrolizumab	4 (1,4)	7 (2,3)
Sintilimab	1 (0,3)	0 (0,0)
Platinverbindungen	41 (13,9)	66 (21,6)
Carboplatin	31 (10,5)	52 (17,0)
Cisplatin	10 (3,4)	14 (4,6)
Pyrimidin Analoga	0 (0,0)	1 (0,3)
Gemcitabin Hydrochlorid	0 (0,0)	1 (0,3)
Taxane	3 (1,0)	7 (2,3)
nab-Paclitaxel	2 (0,7)	7 (2,3)
Docetaxel	1 (0,3)	0 (0,0)
Topoisomerase Typ I (TOP1) Inhibitoren	1 (0,3)	2 (0,7)
Topotecan	1 (0,3)	2 (0,7)
Vinca-Alkaloide und Analoga	0 (0,0)	1 (0,3)
Vincristin	0 (0,0)	1 (0,3)

a: Datenschnitt: 08. Januar 2024
b: Radiochemotherapie (RCHT) als simultane Behandlung mit Cisplatin und Radiotherapie (EBRT gefolgt von Brachytherapie)
c: 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
d: Jede:r Patient:in wird nur einmal in der entsprechenden Therapie aufgeführt.
e: Anzahl der Patient:innen: Intention-To-Treat; Teilpopulation FIGO 2014 Stadium III bis IVA
EBRT: External Beam Radiotherapie; FIGO: International Federation of Gynecology and Obstetrics; RCHT: Radiochemotherapie

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

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

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

4.3.1.3.1.2.3 Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand – RCT

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

Tabelle 4-33: Operationalisierung des Endpunkts Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand

Studie	Operationalisierung
KEYNOTE A18	<p>Krankheitssymptomatik</p> <p>Zur Einschätzung der Krankheitssymptomatik werden die 8^a Symptomskalen des eEORTC QLQ-C30 Version 3.0 und die 5 Symptomskalen des EORTC QLQ-CX24 Fragebogens und der PGI-S und PGI-C herangezogen.</p> <p>Der <u>EORTC QLQ-C30</u> umfasst 30 Fragen, von denen bis zu 5 verschiedene Fragen zu Funktions- bzw. Symptomskalen und zum globalen Gesundheitsstatus zusammengefasst werden. Keine der Fragen ist dabei in mehreren Skalen enthalten. Zu den Symptomskalen gehören: Erschöpfung, Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen, Atemnot (Dyspnoe), Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Verstopfung, Diarrhö und finanzielle Schwierigkeiten.</p> <p>Zur Beantwortung der Fragen, die in die Symptomskalen eingehen, stehen die Antwortkategorien „Überhaupt nicht“ (= 1), „Wenig“ (= 2), „Mäßig“ (= 3) und „Sehr“ (= 4) zur Verfügung.</p> <p>Der krankheitsspezifische <u>EORTC QLQ-CX24</u> ist ein validiertes Instrument und umfasst 24 Fragen, von denen bis zu 5 Fragen zu Funktions- bzw. Symptomskalen zusammengefasst werden. Keine der Fragen ist dabei in mehreren Skalen enthalten. Zu den Symptomskalen gehören: Symptomerleben, Lymphödeme, Menopausale Symptome, Periphere Neuropathie, Sexuelle / vaginale Funktionsfähigkeit. Zur Beantwortung von Fragen, die in die Symptomskalen eingehen, stehen die Antwortkategorien „Überhaupt nicht“ (= 1), „Wenig“ (= 2), „Mäßig“ (= 3) und „Sehr“ (= 4) zur Verfügung.</p> <p>Für die Fragebögen EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-CX24 werden zur Auswertung gemäß Scoring Manual [83] die jeweils aufsummierten Werte über lineare Transformation standardisiert, sodass Werte zwischen 0 und 100 angenommen werden. Bei den Symptomskalen stehen niedrigere (abnehmende) Werte für eine weniger ausgeprägte Symptomatik.</p> <p>Der Fragebogen <u>PGI-S</u> und <u>PGI-C</u> werden verwendet, um klinisch bedeutsame Schwellenwerte für den Schweregrad und die Veränderung des allgemeinen Gesundheitszustands, der körperlichen Funktion und der Symptome von Gebärmutterhalskrebs sowie der sexuellen Domänen aus den Fragebögen EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-CX24 in der Studienpopulation zu validieren.</p> <p>Der PGI-S ist ein Standard-Einzelfragebogen zur Beurteilung der Schwere krankheitsbedingter Symptome. Die Antwortoptionen des PGI-S sind wie folgt: „Keine“, „Leicht“, „Mittelschwer“ und „Schwer“.</p> <p>Der PGI-C ist ein Single-Item-Fragebogen zur Beurteilung der Veränderung krankheitsbedingter Symptome im Vergleich zum Behandlungsbeginn. Die Antwortoptionen des PGI-C sind wie folgt: „Viel besser“, „Ein bisschen besser“, „Keine Veränderung“, „Ein bisschen schlechter“ und „Viel schlechter“.</p> <p>Gesundheitszustand</p> <p>Zur Einschätzung des Gesundheitszustandes wird die VAS des EQ-5D herangezogen.</p>

Studie	Operationalisierung
	<p>Der <u>EQ-5D</u> ist ein krankheitsübergreifender, validierter Fragebogen zur Erfassung des Gesundheitszustandes [16]. Er besteht aus 2 Teilen – dem deskriptiven System und der VAS, wobei für die vorliegende Nutzenbewertung lediglich die VAS relevant ist und dargestellt wird. Anhand der VAS schätzen die Patient:innen ihren Gesundheitszustand auf einer Skala von 0 (schlechtmöglicher aktueller Gesundheitszustand) bis 100 (bestmöglicher aktueller Gesundheitszustand) ein [55].</p> <p>Hauptanalyse</p> <p>Die Differenz der mittleren Änderung der Skalen zur Krankheitssymptomatik und des Gesundheitszustands wird mittels einer cLDA berechnet. Betrachtet wird der Zeitraum zwischen Baseline und dem Analysezeitpunkt zu Woche 60.</p> <p>Eine positive Änderung gegenüber Studienbeginn bedeutet eine Verschlechterung für die Symptomskalen des EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-CX24, PGI-S und eine Verbesserung für die EQ-5D VAS.</p> <p>Bei signifikanten Unterschieden zwischen den Studienarmen ($p < 0,05$) werden zudem jeweils die SMD inkl. 95 %-KI in Form von Hedges' g berichtet. Zusätzlich erfolgt eine grafische Darstellung des Modells im zeitlichen Verlauf.</p> <p>Der Fragebogen PGI-C wird als dichotome Analyse ausgewertet und ist definiert als Anteil an Patient:innen zu Woche 54, welche "ein bisschen besser" oder "viel besser" geantwortet haben.</p> <p>Auswertung über den Studienverlauf</p> <p>In der vorliegenden Nutzenbewertung wird eine Auswertung über den Studienverlauf der einzelnen Symptomskalen, von PGI-S und PGI-C und der VAS dargestellt. Hierzu erfolgt eine grafische Darstellung des Mittelwerts und des Standardfehlers über den Studienverlauf. Für den PGI-S und PGI-C erfolgt die Darstellung der Verteilung der Antwortkategorien.</p> <p>Der EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-CX24, PGI-S und EQ-5D-Fragebogen wurde gemäß Studienprotokoll zu Studienbeginn, zu Woche 3, 6, 9, 12, 18, 24 und darauffolgend alle sechs Wochen bis Woche 102 oder bis zum Therapieabbruch und darauffolgend alle 12 Wochen bis Woche 210 (1.-2. Jahr) bzw. alle 24 Wochen bis Woche 258 (3. Jahr) und jährlich danach bis zur Krankheitsprogression, dem Tod, einer Schwangerschaft, dem Widerruf der Einwilligung oder dem Lost-to-follow-up, je nachdem, was zuerst eintritt, erhoben. Der PGI-C wurde davon abweichend zu Woche 9, 24, 30, 42, 48 und 54 erhoben. Für die Auswertungen wird der Datenschnitt vom 08.01.2024 verwendet.</p> <p>Alle Auswertungen erfolgen auf Grundlage der FAS-Population.</p>
<p>a: Die Skala Finanzielle Schwierigkeiten wird als nicht patientenrelevant erachtet und nicht herangezogen, da deren Ergebnis von lokalen Gegebenheiten der Patientenversorgung und des jeweiligen Lebensstandards abhängt und dadurch die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext nicht gewährleistet ist [8]. Auf die Darstellung im vorliegenden Dossier wird daher verzichtet</p>	<p>cLDA: Constrained Longitudinal Data Analysis; (e)EORTC QLQ-C30: (Electronic) European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core Questionnaire; (e)EORTC QLQ-CX24: (Electronic) European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Cervical Cancer Module; (e)EQ-5D: (Electronic) EuroQoL-5 Dimensions; FAS: Full-Analysis-Set; KI: Konfidenzintervall; PGI-C: Patient Global Impression of Change; PGI-S: Patient Global Impression of Severity, SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz; VAS: Visuelle Analogskala</p>

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

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

Tabelle 4-34: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Endpunkte Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-CX24) und Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ^a	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
KEYNOTE A18						
EORTC QLQ-C30 ^b	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
EORTC QLQ-CX24 ^c	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
PGI-C	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
PGI-S	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
EQ-5D VAS	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
<p>a: Die Auswertung wurde in der FAS-Population gemäß ITT-Prinzip und ICH E9 Richtlinien durchgeführt. Diese umfasst alle Patient:innen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation verabreicht bekommen hatten und für die mindestens eine Erhebung patientenberichteter Endpunkte vorlag</p> <p>b: Dies umfasst die Darstellung der acht Symptomskalen</p> <p>c: Dies umfasst die Darstellung der fünf Symptomskalen</p> <p>EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core Questionnaire; EORTC QLQ-CX24: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Cervical Cancer Module; EQ-5D: EuroQoL-5 Dimensions; FAS: Full-Analysis-Set; ICH: International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use; ITT: Intention-To-Treat; PGI-C: Patient Global Impression of Change; PGI-S: Patient Global Impression of Severity; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; VAS: Visuelle Analogskala</p>						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für die Studie KEYNOTE A18 als niedrig eingestuft.

Da es sich bei der Studie KEYNOTE A18 um eine doppelblinde Studie handelt, waren sowohl die Patient:innen als auch das Prüfpersonal über den gesamten Behandlungsverlauf verblindet. Die Auswertung wurde in der FAS-Population gemäß ITT-Prinzip und International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH) E9 Richtlinie durchgeführt. Diese umfasst alle Patient:innen, die mindestens eine Dosis der

Studienmedikation verabreicht bekommen haben und für die mindestens eine Erhebung patientenberichteter Endpunkte vorlag. Sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren liegen nicht vor. Auch gibt es keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

Anteil eingeschlossener Studienteilnehmer:innen

In der Teilpopulation FIGO 2014 Stadium III bis IVA der KEYNOTE A18 liegen die Rücklaufquoten bei allen Fragebögen (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-CX24, PGI-C, PGI-S, EQ-5D VAS) zu Baseline, beziehungsweise zum ersten Erhebungszeitpunkt in beiden Studienarmen bei um die 95 %.

Follow-up Verluste

Bis Woche 36 im Kontrollarm und Woche 42 im Interventionsarm lag die Rücklaufquote für alle Fragebögen bei über 70 %. Zu Woche 60 war die Rücklaufquote (Completion) bei ca. 60 % und die Compliance bei über 90 %. Beim PGI-C war zu Woche 54 die Rücklaufquote (Completion) bei ca. 60 % und die Compliance bei ca. 90 %. Fehlende Beobachtungen lassen sich zum größten Teil durch eine Progression der Patient:innen erklären. Es liegt in den Rücklaufquoten kein wesentlicher Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen im Studienverlauf vor. Eine detaillierte Übersicht der Gründe für das Fehlen von Werten, getrennt nach Studienarmen und Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-CX24, PGI-S, PGI-C und der EQ-5D VAS, befindet sich in Anhang 4-G.

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

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

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

Hauptanalyse

Tabelle 4-35: Ergebnisse für die Endpunkte Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-CX24, PGI-S) und Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel der Teilpopulation FIGO 2014 Stadium III bis IVA der Studie KEYNOTE A18

Studie: KEYNOTE A18 ^a	Baseline		Woche 60		Änderung von Baseline zu Woche 60		Pembrolizumab + RCHT ^b vs. Placebo + RCHT ^b		
	N ^c	Mittelwert (SD)	N ^c	Mittelwert (SD)	N ^d	Mittelwert [95 %-KI] ^e	Mittlere Änderung zu Woche 60		Standardisierte Mittelwertdifferenz zu Woche 60
							[95 %-KI] ^e	p-Wert	
EORTC QLQ-C30 Symptomskalen									
Erschöpfung									
Pembrolizumab + RCHT ^b	261	30,44 (24,77)	177	18,96 (20,87)	272	-7,89 [-10,95; -4,83]	0,41	0,841	-
Placebo + RCHT ^b	270	30,12 (22,85)	166	17,40 (20,30)	283	-8,30 [-11,41; -5,19]	[-3,62; 4,45]		-
Übelkeit und Erbrechen									
Pembrolizumab + RCHT ^b	261	8,62 (16,05)	177	4,90 (11,43)	272	-2,97 [-4,86; -1,07]	0,77	0,492	-
Placebo + RCHT ^b	270	8,15 (17,59)	166	2,81 (9,47)	283	-3,74 [-5,68; -1,80]	[-1,44; 2,99]		-
Schmerzen									
Pembrolizumab + RCHT ^b	261	35,89 (32,09)	177	15,82 (25,58)	272	-17,05 [-20,63; -13,47]	-2,16	0,353	-
Placebo + RCHT ^b	270	33,27 (28,47)	166	13,76 (20,51)	283	-14,89 [-18,56; -11,22]	[-6,74; 2,41]		-
Dyspnoe									
Pembrolizumab + RCHT ^b	261	9,96 (19,02)	177	7,16 (15,04)	272	-1,26 [-3,58; 1,06]	0,33	0,822	-
Placebo + RCHT ^b	270	8,89 (18,04)	166	6,43 (14,17)	283	-1,59 [-3,96; 0,77]	[-2,56; 3,22]		-
Schlaflosigkeit									
Pembrolizumab + RCHT ^b	261	30,78 (30,56)	177	16,38 (24,65)	272	-12,53 [-16,31; -8,76]	-0,45	0,851	-
Placebo + RCHT ^b	270	31,60 (29,96)	166	14,86 (22,77)	283	-12,08 [-15,94; -8,22]	[-5,19; 4,28]		-
Appetitverlust									
Pembrolizumab + RCHT ^b	261	19,28 (25,79)	177	9,42 (20,08)	272	-9,23 [-12,34; -6,12]	2,62	0,155	-
Placebo + RCHT ^b	270	21,23 (28,34)	166	5,22 (13,71)	283	-11,85 [-15,03; -8,67]	[-0,99; 6,24]		-
Verstopfung									
Pembrolizumab + RCHT ^b	261	23,37 (29,72)	177	8,85 (19,55)	272	-13,78 [-17,16; -10,41]	-2,72	0,186	-
Placebo + RCHT ^b	270	24,20 (29,57)	166	10,44 (21,04)	283	-11,07 [-14,51; -7,62]	[-6,75; 1,32]		-

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

Studie: KEYNOTE A18 ^a	Baseline		Woche 60		Änderung von Baseline zu Woche 60		Pembrolizumab + RCHT ^b vs. Placebo + RCHT ^b		
	N ^c	Mittelwert (SD)	N ^c	Mittelwert (SD)	N ^d	Mittelwert [95 %-KI] ^e	Mittlere Änderung zu Woche 60		Standardisierte Mittelwertdifferenz zu Woche 60
							[95 %-KI] ^e	p-Wert	[95 %-KI] ^f
Diarrhoe									
Pembrolizumab + RCHT ^b	261	5,36 (15,91)	177	9,98 (19,32)	272	4,89 [2,16; 7,63]	3,83	0,035	0,22
Placebo + RCHT ^b	270	6,42 (16,51)	166	6,43 (15,09)	283	1,07 [-1,74; 3,87]	[0,27; 7,38]		[0,02; 0,42]
EORTC QLQ-CX24 Symptomskalen									
Symptomerleben									
Pembrolizumab + RCHT ^b	259	20,58 (14,73)	177	9,69 (11,85)	272	-10,74 [-12,45; -9,04]	0,06	0,958	-
Placebo + RCHT ^b	267	21,13 (15,72)	166	8,34 (10,94)	281	-10,80 [-12,53; -9,07]	[-2,04; 2,15]		-
Lymphödem									
Pembrolizumab + RCHT ^b	259	3,99 (12,33)	177	7,16 (18,44)	272	1,66 [-0,81; 4,13]	0,06	0,970	-
Placebo + RCHT ^b	267	6,74 (17,71)	166	6,63 (13,84)	281	1,60 [-0,93; 4,13]	[-3,16; 3,28]		-
Periphere Neuropathie									
Pembrolizumab + RCHT ^b	259	9,78 (18,05)	177	17,51 (24,64)	272	7,70 [4,24; 11,16]	2,99	0,203	-
Placebo + RCHT ^b	267	10,86 (20,91)	166	15,06 (22,49)	281	4,71 [1,17; 8,26]	[-1,61; 7,58]		-
Menopausale Symptome									
Pembrolizumab + RCHT ^b	259	16,86 (24,79)	177	18,08 (27,05)	272	2,62 [-1,35; 6,58]	0,67	0,798	-
Placebo + RCHT ^b	267	16,98 (24,76)	166	17,27 (24,54)	281	1,95 [-2,09; 5,98]	[-4,47; 5,81]		-
PGI-S									
PGI-Severity									
Pembrolizumab + RCHT ^b	259	1,64 (0,95)	177	0,44 (0,61)	272	-1,15 [-1,26; -1,04]	0,00	0,977	-
Placebo + RCHT ^b	267	1,60 (0,88)	165	0,38 (0,60)	281	-1,15 [-1,27; -1,04]	[-0,12; 0,13]		-
EQ-5D VAS									
EQ-5D VAS Score									
Pembrolizumab + RCHT ^b	258	71,97 (21,30)	177	82,69 (15,29)	272	9,47 [7,08; 11,87]	1,68	0,270	-
Placebo + RCHT ^b	266	70,18 (20,14)	165	82,42 (15,34)	281	7,79 [5,36; 10,22]	[-1,31; 4,67]		-
a: Datenschnitt: 08. Januar 2024									
b: Radiochemotherapie (RCHT) als simultane Behandlung mit Cisplatin und Radiotherapie (EBRT gefolgt von Brachytherapie)									
c: Anzahl der Patient:innen: Full-Analysis-Set; Teilpopulation FIGO 2014 Stadium III bis IVA; für die Daten zum entsprechenden Zeitpunkt vorliegen									
d: Anzahl der Patient:innen: Full-Analysis-Set; Teilpopulation FIGO 2014 Stadium III bis IVA; für die Daten für die Analyse vorliegen									

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

Studie: KEYNOTE A18 ^a	Baseline	Woche 60	Änderung von Baseline zu Woche 60	Pembrolizumab + RCHT ^b vs. Placebo + RCHT ^b				
				Mittlere Änderung zu Woche 60		Standardisierte Mittelwertdifferenz zu Woche 60		
				N ^c	Mittelwert (SD)	N ^c	Mittelwert (SD)	N ^d
e: Basierend auf constrained longitudinal data analysis Modell mit PRO-Wert als abhängige Variable und Behandlung-Visite-Interaktion als Kovariate f: Die standardisierte Mittelwertdifferenz (Hedges' g) wird nur berechnet, wenn das Konfidenzintervall für die Mittelwertsdifferenz die Null ausschließt EBRT: External Beam Radiotherapie; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Core 30; EORTC QLQ-CX24: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cervical Cancer Module 24 Items; EQ-5D: European Quality of Life 5 Dimensions; FIGO: International Federation of Gynecology and Obstetrics; KI: Konfidenzintervall; PGI-S: Patient Global Impression Severity; PRO: Patient Reported Outcome; RCHT: Radiochemotherapie; SD: Standardabweichung; VAS: Visuelle Analogskala								

Tabelle 4-36: Ergebnisse für den Endpunkt Krankheitssymptomatik (PGI-C) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel der Teilpopulation FIGO 2014 Stadium III bis IVA der Studie KEYNOTE A18

Studie: KEYNOTE A18 ^a	Pembrolizumab + RCHT ^b		Placebo + RCHT ^b		Pembrolizumab + RCHT ^b vs. Placebo + RCHT ^b		
	N ^c	Patient:innen mit Ereignis n (%)	N ^c	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko Peto-Odds Ratio ^d [95 %-KI]	p-Wert ^e	Differenz in % ^f [95 %-KI]
PGI-C Verbesserung zu Woche 54	169	155 (91,7)	158	145 (91,8)	1,00 [0,94; 1,07]	0,985	-0,06 [-6,24; 6,25]
a: Datenschnitt: 08. Januar 2024 b: Radiochemotherapie (RCHT) als simultane Behandlung mit Cisplatin und Radiotherapie (EBRT gefolgt von Brachytherapie) c: Anzahl der Patient:innen: Full-Analysis-Set; Teilpopulation FIGO 2014 Stadium III bis IVA; mit vorliegenden Daten zu Woche 54 d: Berechnung des Peto-OR statt des Mantel-Haenszel-RR, wenn Ereignisraten von ≤ 1 % oder ≥ 99 % in mindestens einer Zelle vorliegen e: Zweiseitiger p-Wert mittels Wald-Test f: Methode nach Miittinen und Nurminen EBRT: External Beam Radiotherapie; FIGO: International Federation of Gynecology and Obstetrics; KI: Konfidenzintervall; PGI-C: Patient Global Impression of Change; RCHT: Radiochemotherapie							

In der cLDA-Auswertung des EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-CX24, PGI-S und EQ-5D VAS zeigt sich lediglich in einer Symptomskala des EORTC QLQ-C30 (Diarrhö) ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (Mittelwertdifferenz [95%-KI]:

3,83 [0,27; 7,38]; $p = 0.035$). Allerdings liegt das jeweilige 95 %-KI zu Hedges' g nicht vollständig außerhalb des Bereichs von -0,2 bis 0,2, sodass davon auszugehen ist, dass die Effektschätzer in einem irrelevanten Bereich liegen. Für alle übrigen Symptomskalen des EORTC QLQ-C30, sowie für alle Symptomskalen des EORTC QLQ-CX24, den PGI-S und die EQ-5D VAS wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede beobachtet (Tabelle 4-35; Abbildung 9 bis Abbildung 22). Für die Funktionsskala Sexuelle/vaginale Funktionsfähigkeit des EORTC QLQ-CX24 wurden lediglich Werte von Patient:innen eingeschlossen, welche gemäß der Skala Sexuelle Aktivität des EORTC QLQ-CX24 als sexuell aktiv dokumentiert wurden. Aufgrund der geringen Anzahl an eingeschlossenen Patient:innen in dieser Skala und dahingehenden Konvergenzproblemen des cLDA-Modells konnte die Analyse der Skala Sexuelle/vaginale Funktionsfähigkeit des EORTC QLQ-CX24 nicht durchgeführt werden.

Hinsichtlich des PGI-C zeigt sich in der Studie KEYNOTE A18 in der Teilpopulation FIGO 2014 Stadium III bis IVA kein statistisch signifikanter Unterschied (RR [95 %-KI]: 1,00 [0,94; 1,07], $p = 0,985$) (Tabelle 4-36).

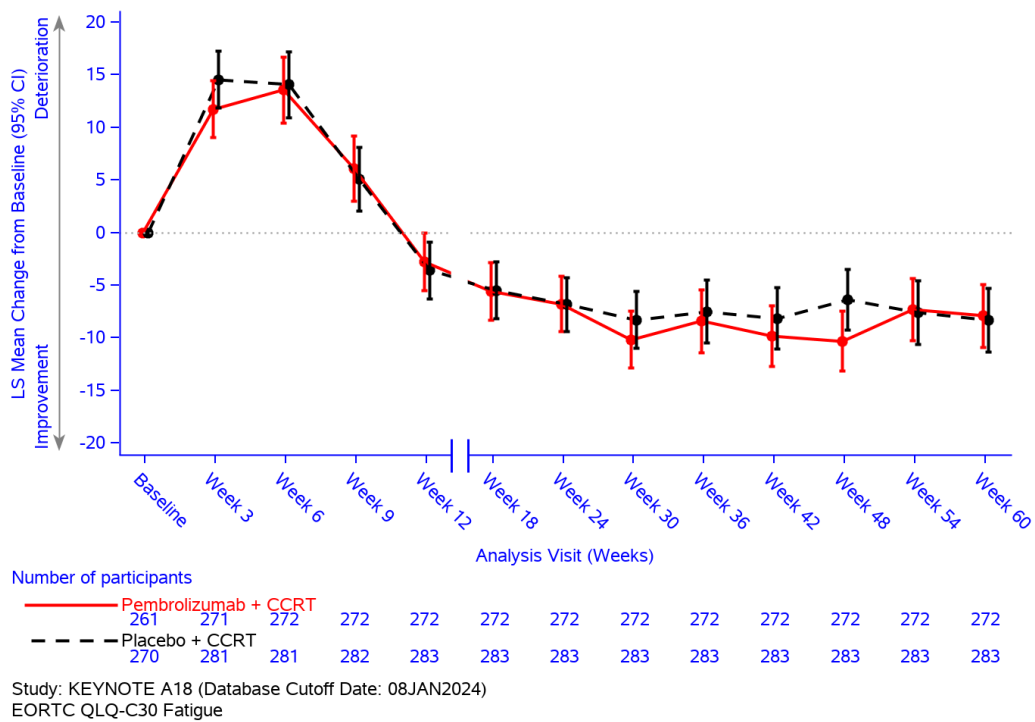


Abbildung 9: Auswertung über den Studienverlauf für die Symptomskala Erschöpfung des EORTC QLQ-C30 der Teilpopulation FIGO 2014 Stadium III bis IVA der Studie KEYNOTE A18

CI: Konfidenzintervall; CCRT: Radiochemotherapie; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core Questionnaire; FIGO: Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique; LS: Least Squares

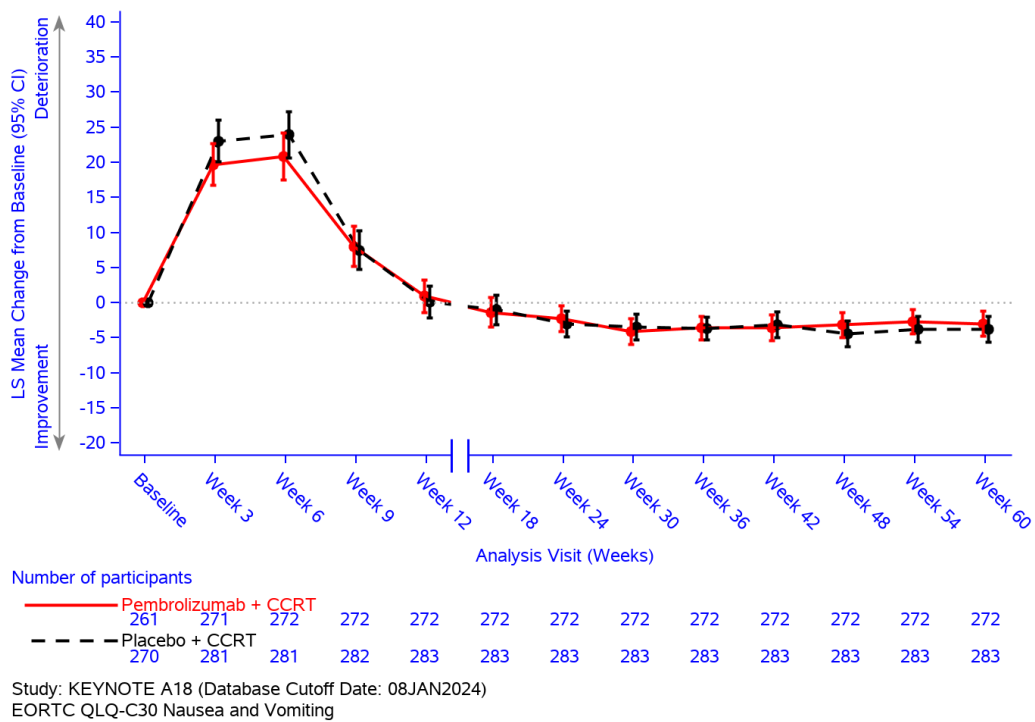


Abbildung 10: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Übelkeit und Erbrechen des EORTC QLQ-C30 der Teilpopulation FIGO 2014 Stadium III bis IVA der Studie KEYNOTE A18

CI: Konfidenzintervall; CCRT: Radiochemotherapie; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core Questionnaire; FIGO: Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique; LS: Least Squares

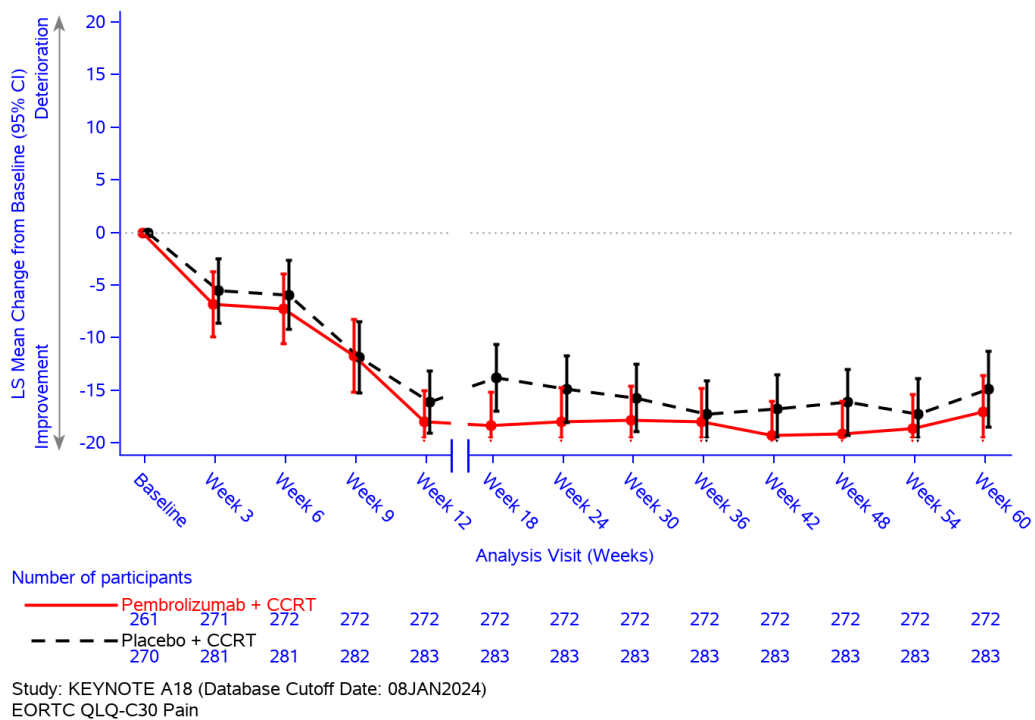


Abbildung 11: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Schmerz des EORTC QLQ-C30 der Teilpopulation FIGO 2014 Stadium III bis IVA der Studie KEYNOTE A18

CI: Konfidenzintervall; CCRT: Radiochemotherapie; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core Questionnaire; FIGO: Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique; LS: Least Squares

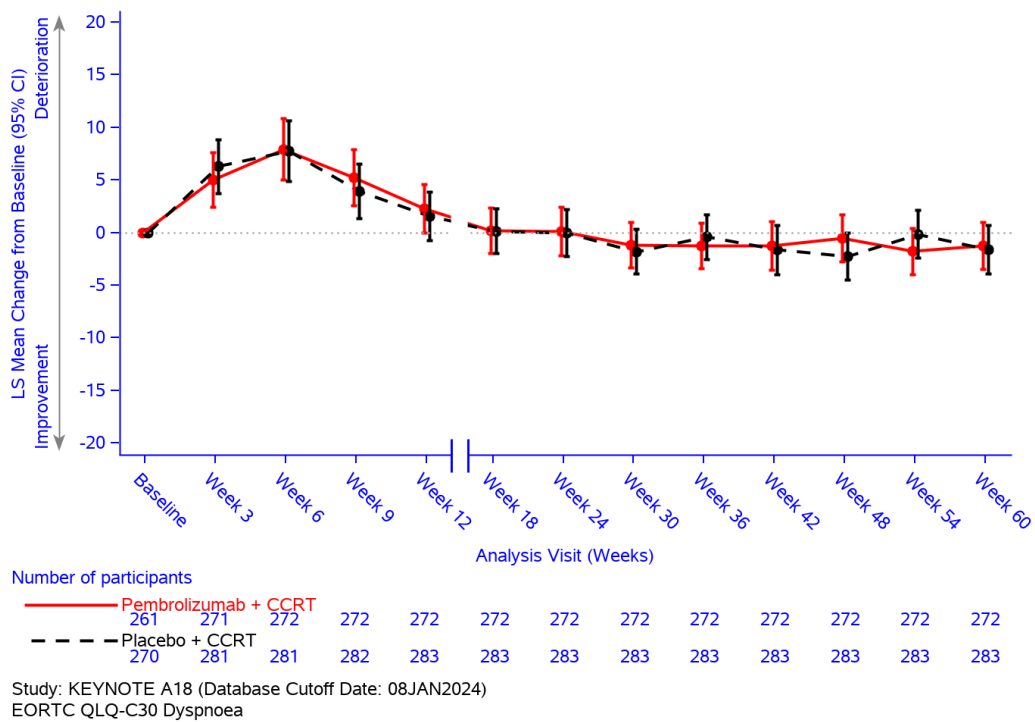


Abbildung 12: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Atemnot (Dyspnoe) des EORTC QLQ-C30 der Teilpopulation FIGO 2014 Stadium III bis IVA der Studie KEYNOTE A18

CI: Konfidenzintervall; CCRT: Radiochemotherapie; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core Questionnaire; FIGO: Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique; LS: Least Squares

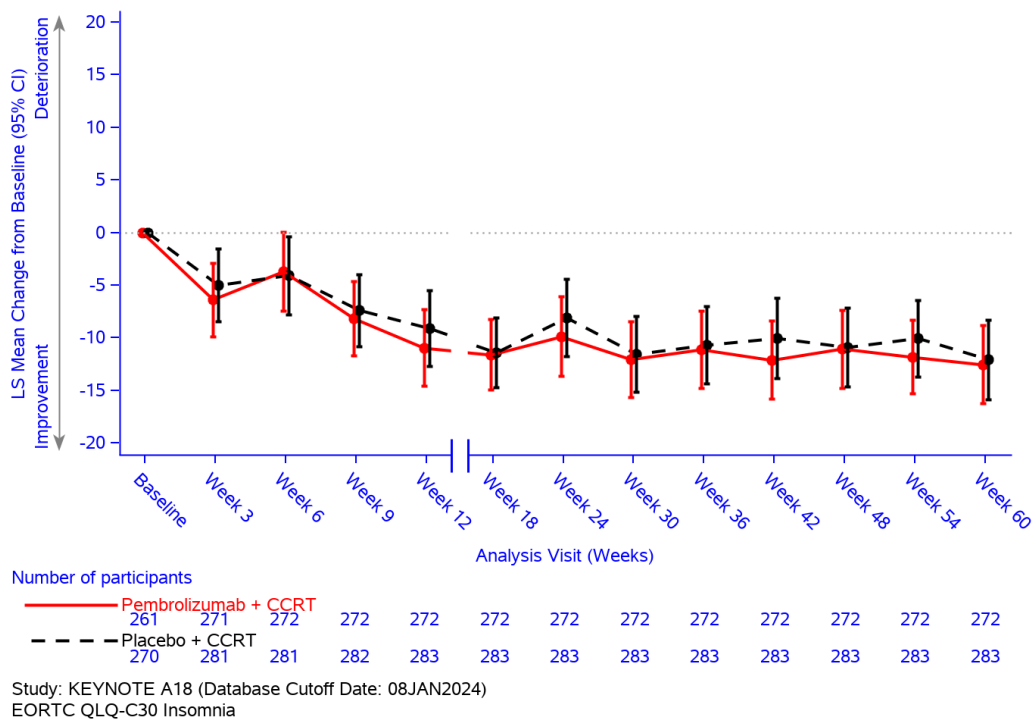


Abbildung 13: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Schlaflosigkeit des EORTC QLQ-C30 der Teilpopulation FIGO 2014 Stadium III bis IVA der Studie KEYNOTE A18

CI: Konfidenzintervall; CCRT: Radiochemotherapie; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core Questionnaire; FIGO: Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique; LS: Least Squares

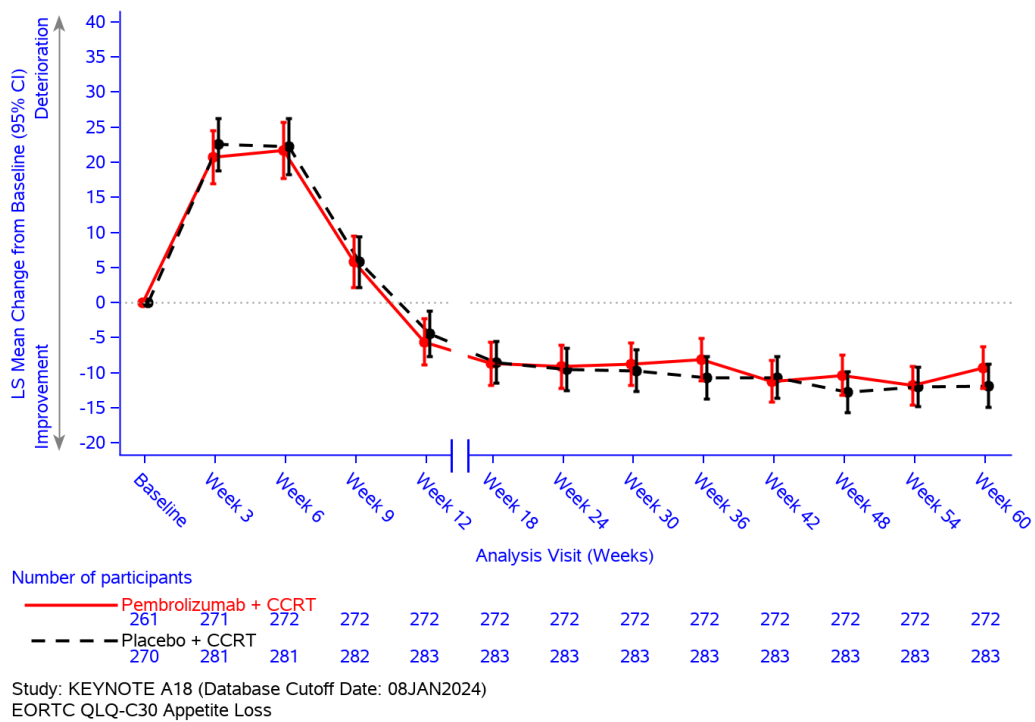


Abbildung 14: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Appetitverlust des EORTC QLQ-C30 der Teilpopulation FIGO 2014 Stadium III bis IVA der Studie KEYNOTE A18

CI: Konfidenzintervall; CCRT: Radiochemotherapie; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core Questionnaire; FIGO: Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique; LS: Least Squares

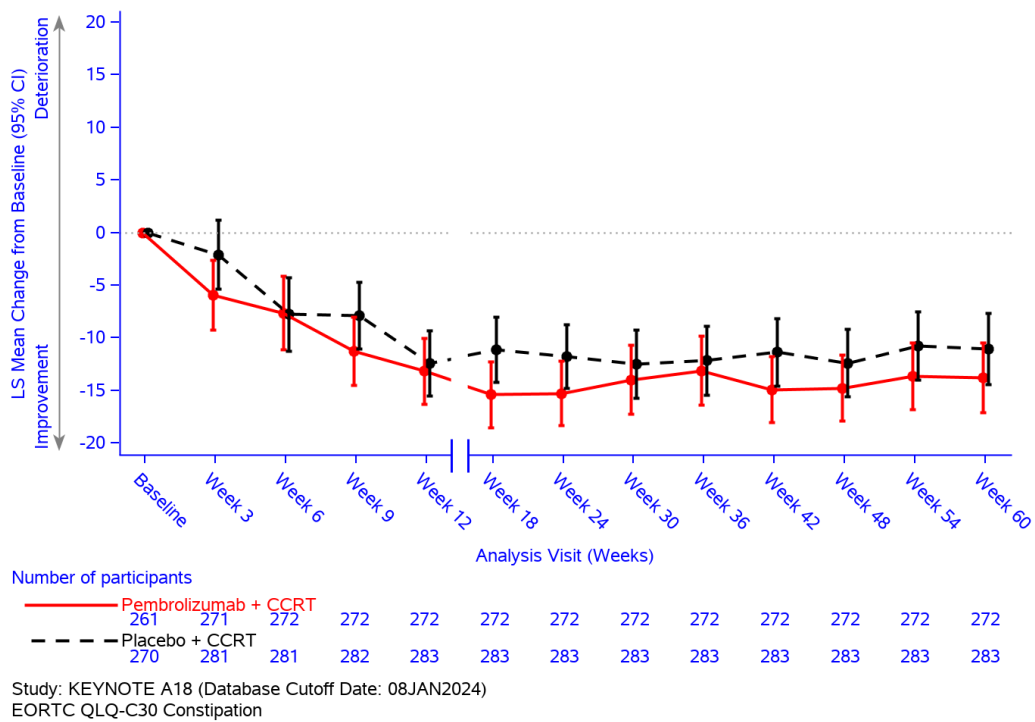


Abbildung 15: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Verstopfung des EORTC QLQ-C30 der Teilpopulation FIGO 2014 Stadium III bis IVA der Studie KEYNOTE A18

CI: Konfidenzintervall; CCRT: Radiochemotherapie; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core Questionnaire; FIGO: Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique; LS: Least Squares

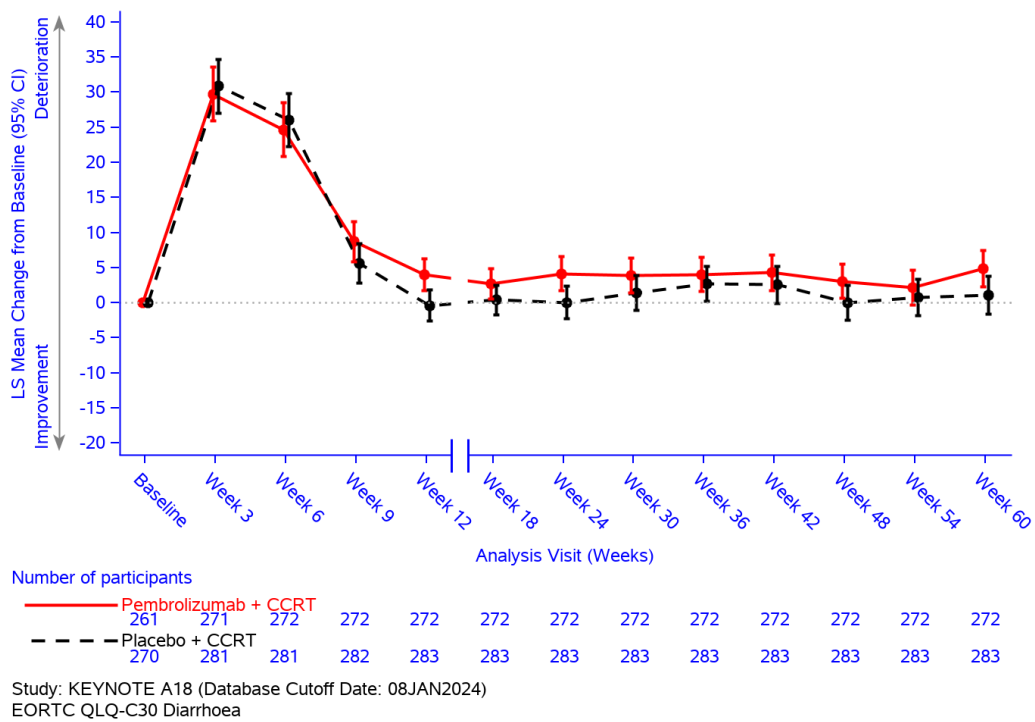


Abbildung 16: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Diarrhö des EORTC QLQ-C30 der Teilpopulation FIGO 2014 Stadium III bis IVA der Studie KEYNOTE A18

CI: Konfidenzintervall; CCRT: Radiochemotherapie; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core Questionnaire; FIGO: Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique; LS: Least Squares

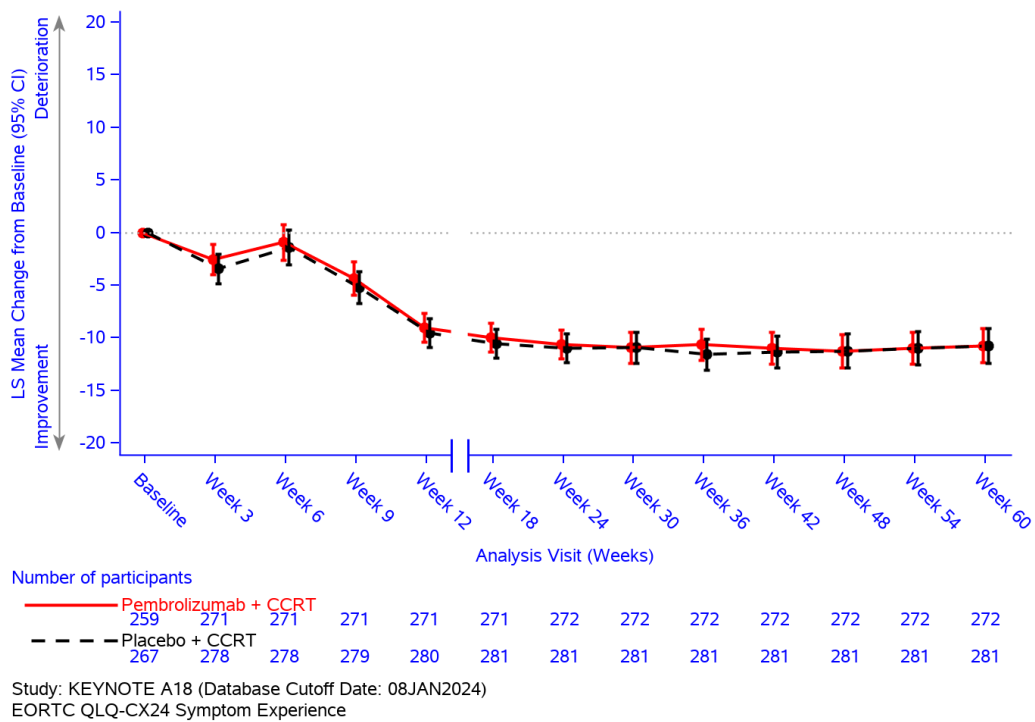


Abbildung 17: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Symptomerleben des EORTC QLQ-CX24 der Teilpopulation FIGO 2014 Stadium III bis IVA der Studie KEYNOTE A18

CI: Konfidenzintervall; CCRT: Radiochemotherapie; EORTC QLQ-CX24: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Cervical Cancer Module; FIGO: Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique; LS: Least Squares

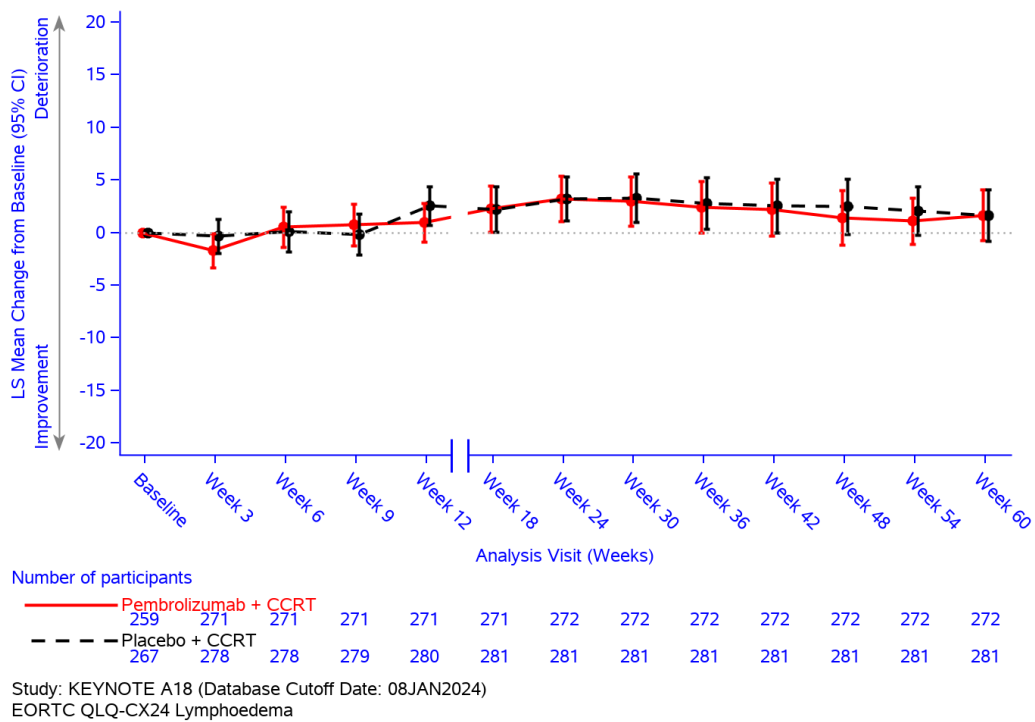


Abbildung 18: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Lymphödeme des EORTC QLQ-CX24 der Teilpopulation FIGO 2014 Stadium III bis IVA der Studie KEYNOTE A18

CI: Konfidenzintervall; CCRT: Radiochemotherapie; EORTC QLQ-CX24: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Cervical Cancer Module; FIGO: Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique; LS: Least Squares

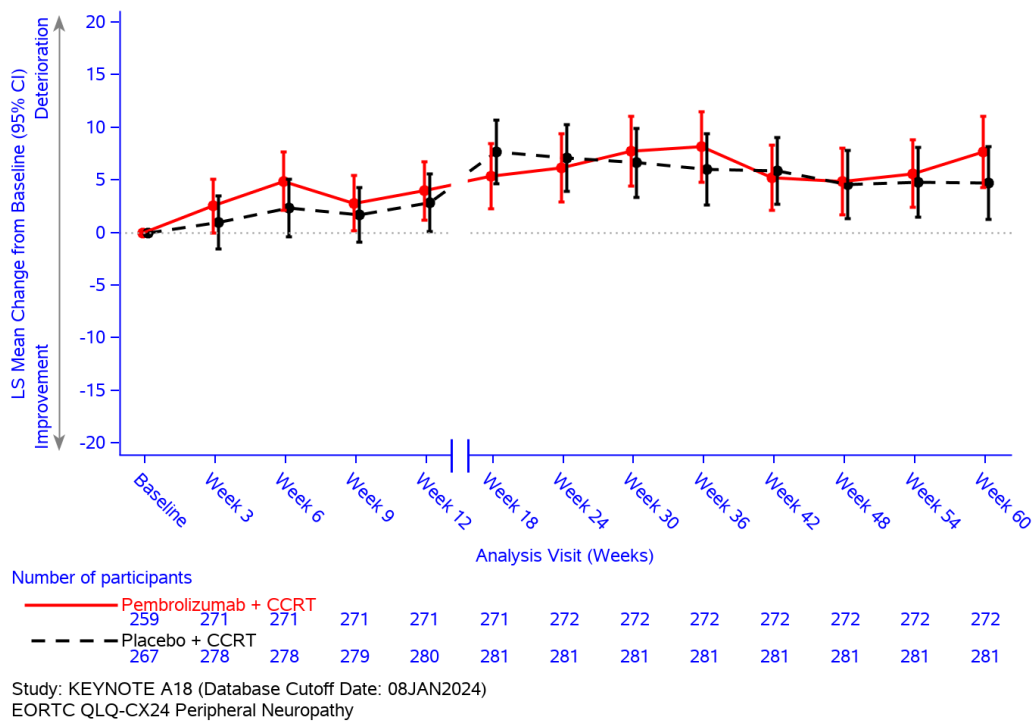


Abbildung 19: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Periphere Neuropathien des EORTC QLQ-CX24 der Teilpopulation FIGO 2014 Stadium III bis IVA der Studie KEYNOTE A18

CI: Konfidenzintervall; CCRT: Radiochemotherapie; EORTC QLQ-CX24: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Cervical Cancer Module; FIGO: Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique; LS: Least Squares

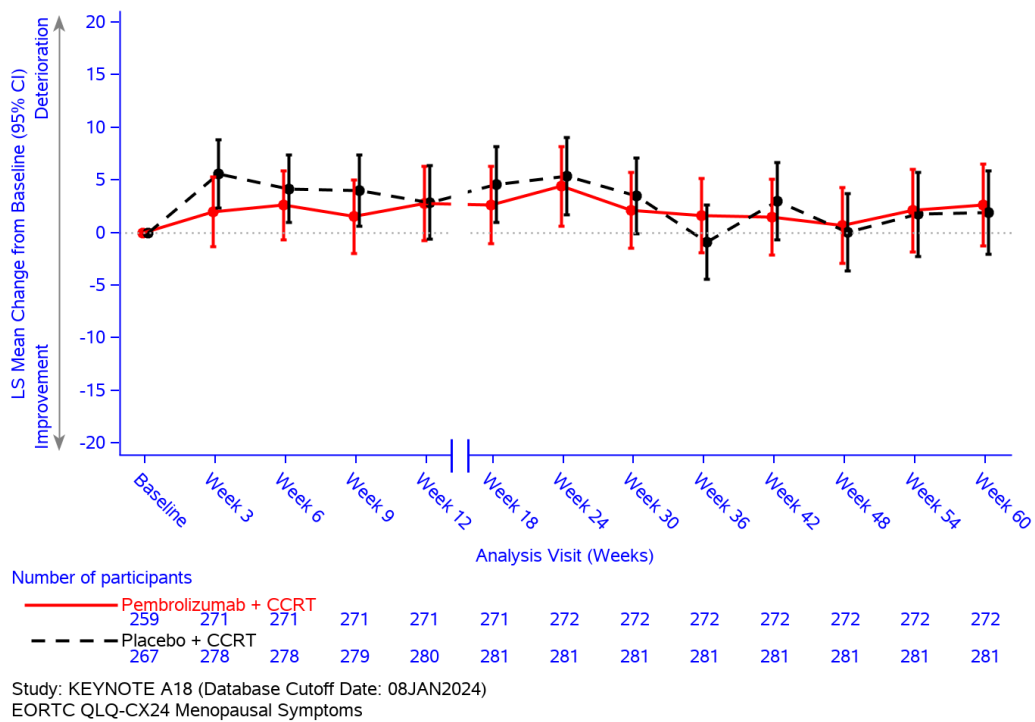


Abbildung 20: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Menopausale Symptome des EORTC QLQ-CX24 der Teilpopulation FIGO 2014 Stadium III bis IVA der Studie KEYNOTE A18

CI: Konfidenzintervall; CCRT: Radiochemotherapie; EORTC QLQ-CX24: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Cervical Cancer Module; FIGO: Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique; LS: Least Squares

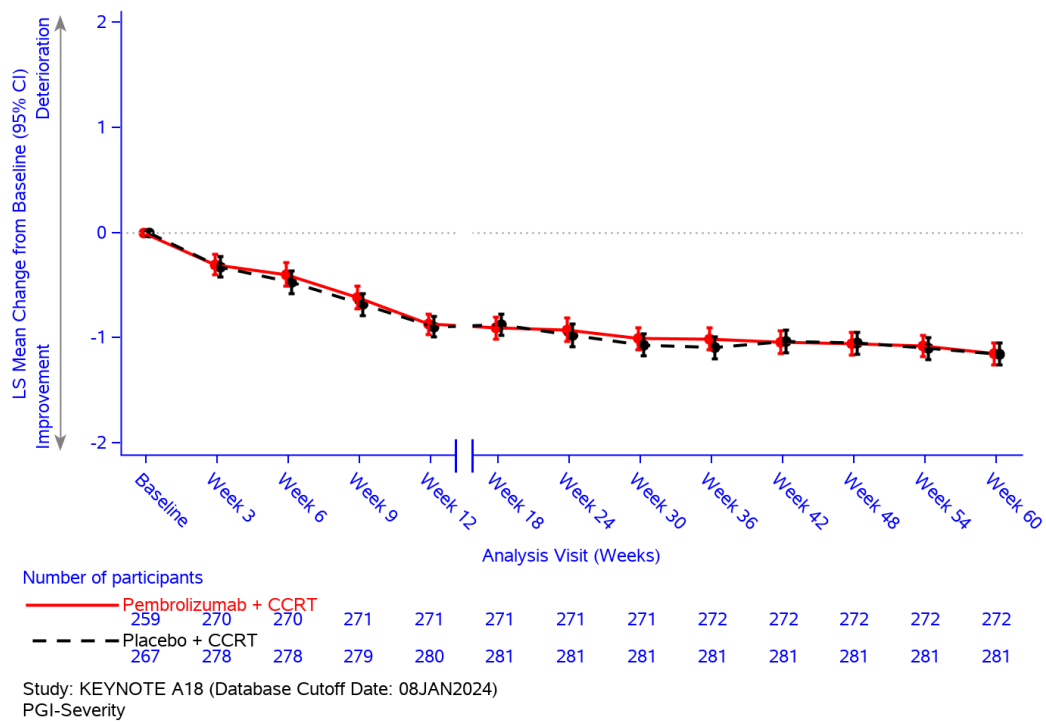


Abbildung 21: Auswertung über den Studienverlauf für den Endpunkt Symptomschwere PGI-S der Teilpopulation FIGO 2014 Stadium III bis IVA der Studie KEYNOTE A18
CI: Konfidenzintervall; CCRT: Radiochemotherapie; FIGO: Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique; LS: Least Squares; PGI-S: Patient Global Impression of Severity

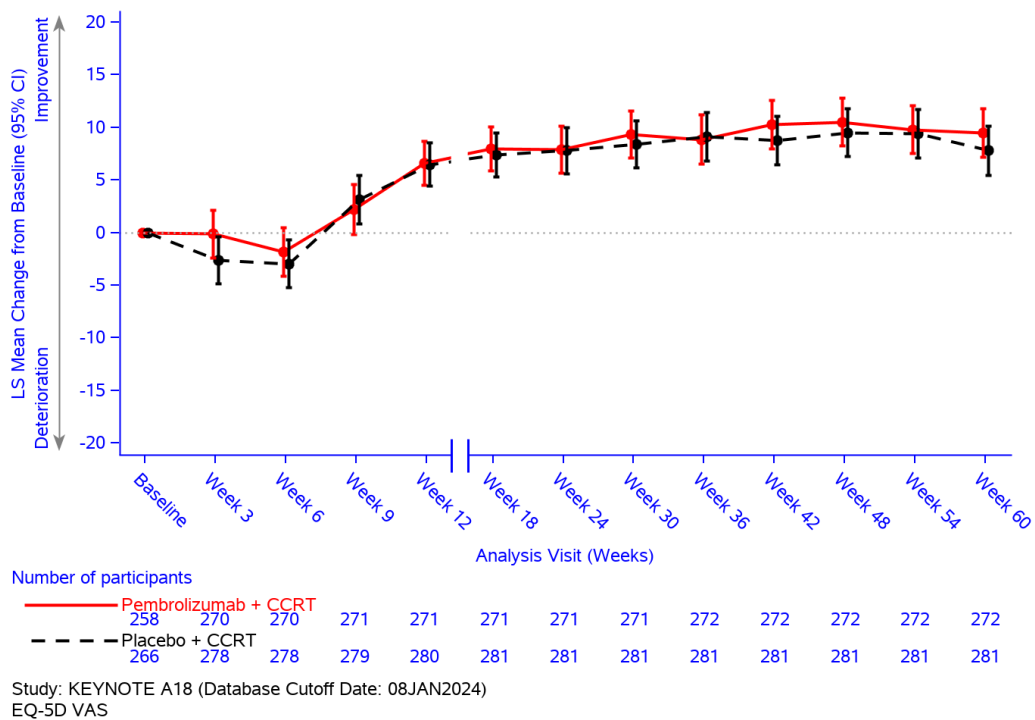
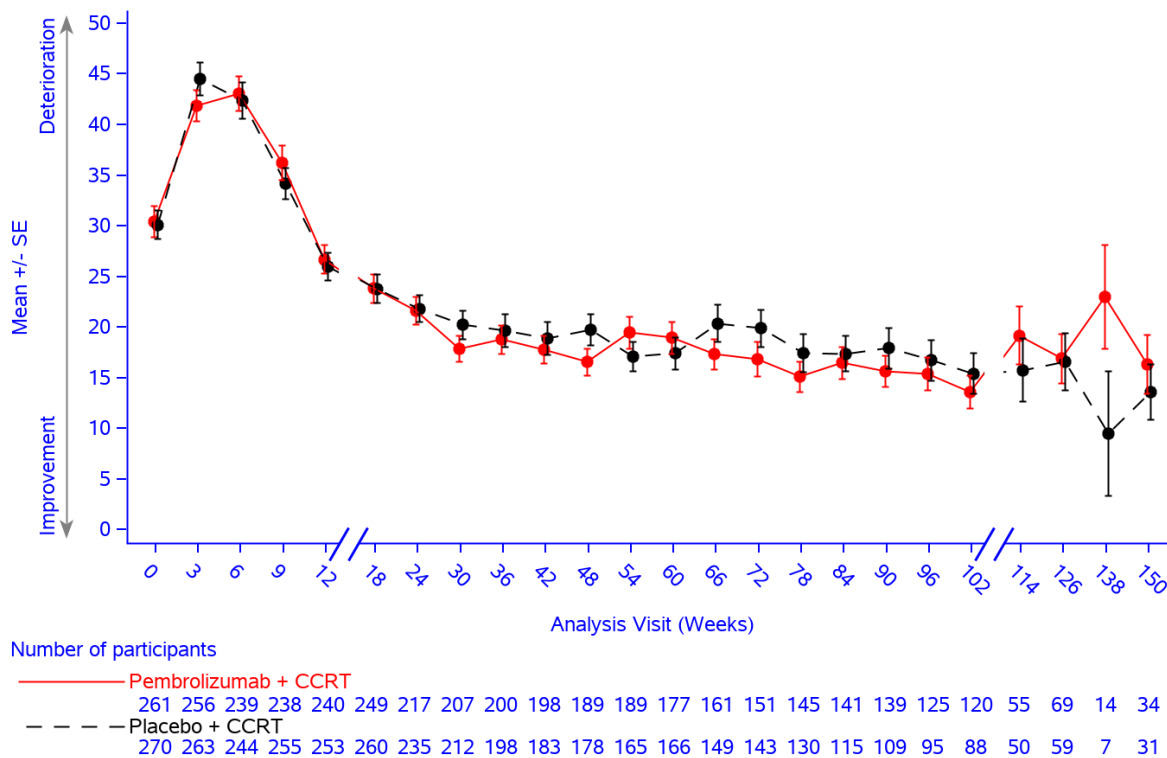


Abbildung 22: Auswertung über den Studienverlauf für den Endpunkt Gesundheitszustand EQ-5D VAS der Teilpopulation FIGO 2014 Stadium III bis IVA der Studie KEYNOTE A18
CI: Konfidenzintervall; CCRT: Radiochemotherapie; EQ-5D: EuroQoL-5 Dimensions; FIGO: Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique; LS: Least Squares; VAS: Visuelle Analogskala

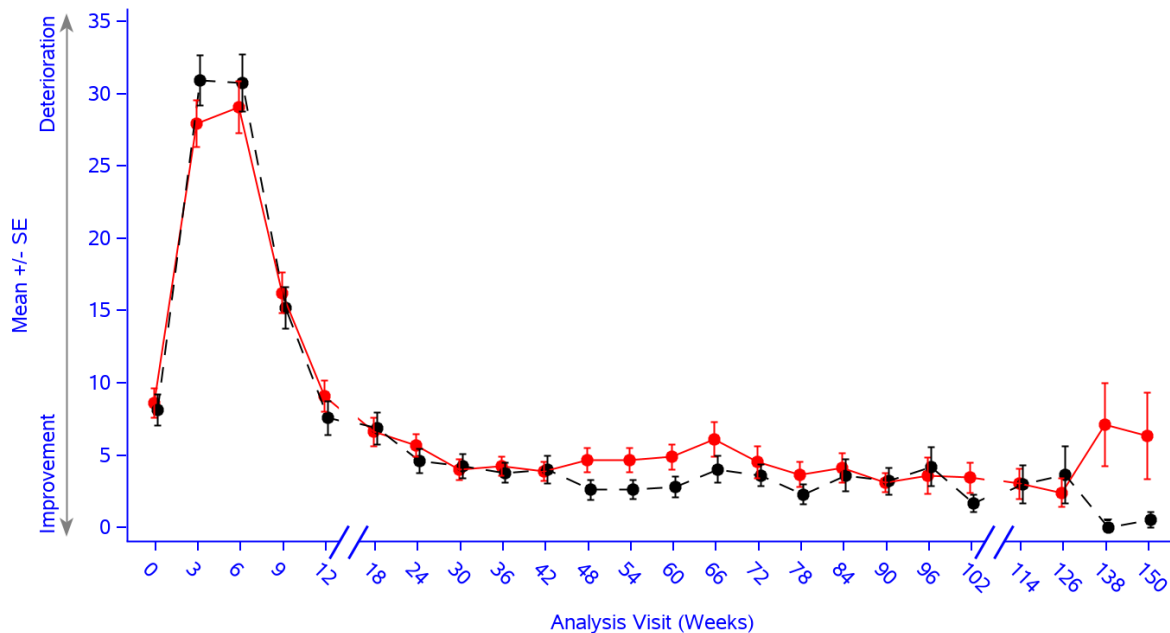
Auswertung über den Studienverlauf**EORTC QLQ-C30*****EORTC QLQ-C30: Symptomskala Erschöpfung***

Study: KEYNOTE A18 (Database Cutoff Date: 08JAN2024)
EORTC QLQ-C30 Fatigue

Abbildung 23: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Erschöpfung zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Teilpopulation FIGO 2014 Stadium III bis IVA der Studie KEYNOTE A18 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

CCRT: Radiochemotherapie; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core Questionnaire; FIGO: Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique; SE: Standard Error

Aus Abbildung 23 ist ersichtlich, dass sich die Werte der Symptomskala Erschöpfung des EORTC QLQ-30 zwischen den Patient:innen, die Pembrolizumab in Kombination mit Radiochemotherapie erhielten und den Patient:innen, die Placebo in Kombination mit Radiochemotherapie erhielten, kaum unterscheiden. Nach erstmaliger Verschlechterung verbessern sich die Werte und bleiben im weiteren Studienverlauf nahezu identisch auf einem gleichbleibenden Niveau. Der steigende Standardfehler zum Ende der Beobachtungszeit und die damit einhergehende wachsende Unsicherheit der Schätzung sind auf den sinkenden Stichprobenumfang zurückzuführen.

EORTC QLQ-C30: Symptomskala Übelkeit und Erbrechen

Number of participants

— Pembrolizumab + CCRT

261 256 239 238 240 249 217 207 200 198 189 189 177 161 151 145 141 139 125 120 55 69 14 34

- - - Placebo + CCRT

270 263 244 255 253 260 235 212 198 183 178 165 166 149 143 130 115 109 95 88 50 59 7 31

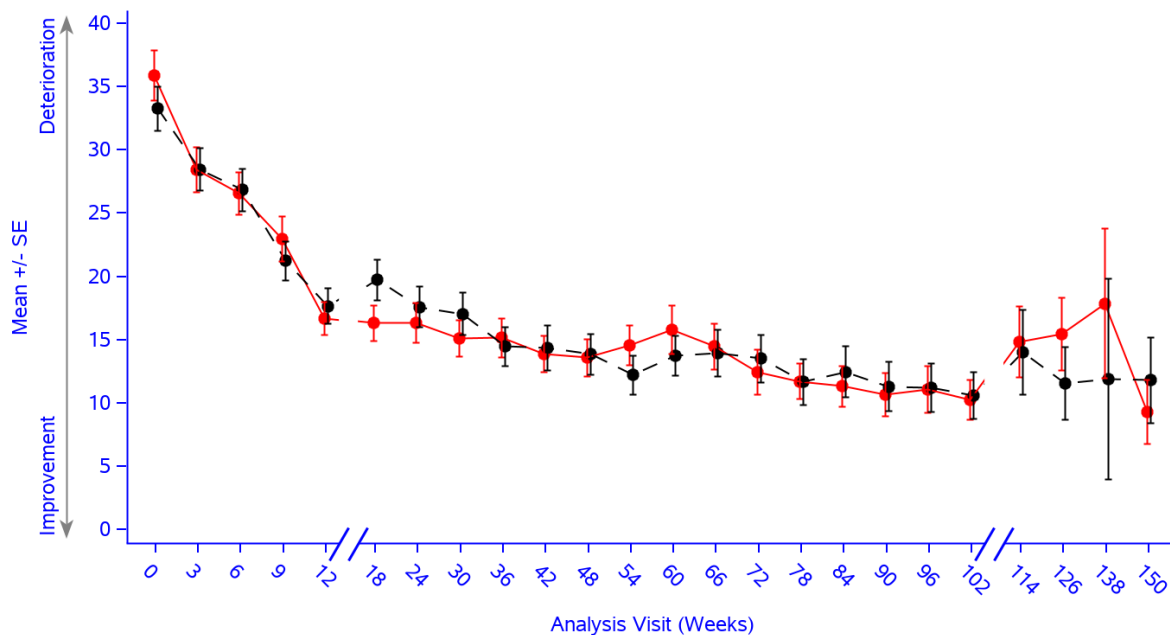
Study: KEYNOTE A18 (Database Cutoff Date: 08JAN2024)

EORTC QLQ-C30 Nausea and Vomiting

Abbildung 24: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Übelkeit und Erbrechen zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Teilpopulation FIGO 2014 Stadium III bis IVA der Studie KEYNOTE A18 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

CCRT: Radiochemotherapie; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core Questionnaire; FIGO: Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique; SE: Standard Error

Aus Abbildung 24 ist ersichtlich, dass sich die Werte der Symptomskala Übelkeit und Erbrechen des EORTC QLQ-30 zwischen den Patient:innen, die Pembrolizumab in Kombination mit Radiochemotherapie erhielten und den Patient:innen, die Placebo in Kombination mit Radiochemotherapie erhielten, kaum unterscheiden. Nach erstmaliger Verschlechterung verbessern sich die Werte und bleiben im weiteren Studienverlauf nahezu identisch auf einem gleichbleibenden Niveau. Der steigende Standardfehler zum Ende der Beobachtungszeit und die damit einhergehende wachsende Unsicherheit der Schätzung sind auf den sinkenden Stichprobenumfang zurückzuführen.

EORTC QLQ-C30: Symptomskala Schmerz

Number of participants

— Pembrolizumab + CCRT

261 256 239 238 240 249 217 207 200 198 189 189 177 161 151 145 141 139 125 120 55 69 14 34

- - - Placebo + CCRT

270 263 244 255 253 260 235 212 198 183 178 165 166 149 143 130 115 109 95 88 50 59 7 31

Study: KEYNOTE A18 (Database Cutoff Date: 08JAN2024)

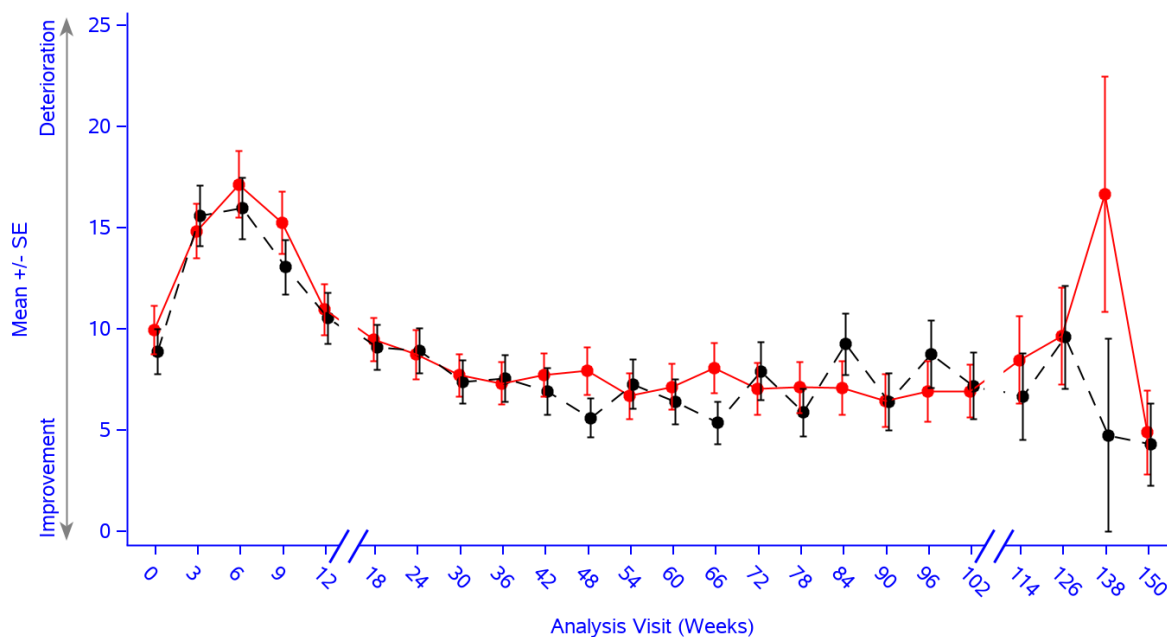
EORTC QLQ-C30 Pain

Abbildung 25: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Schmerz zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Teilpopulation FIGO 2014 Stadium III bis IVA der Studie KEYNOTE A18 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

CCRT: Radiochemotherapie; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core Questionnaire; FIGO: Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique; SE: Standard Error

Aus Abbildung 25 ist ersichtlich, dass sich die Werte der Symptomskala Schmerz des EORTC QLQ-30 zwischen den Patient:innen, die Pembrolizumab in Kombination mit Radiochemotherapie erhielten und den Patient:innen, die Placebo in Kombination mit Radiochemotherapie erhielten, kaum unterscheiden. Die Werte verbessern sich im Studienverlauf und bleiben nahezu identisch auf einem gleichbleibenden Niveau. Der steigende Standardfehler zum Ende der Beobachtungszeit und die damit einhergehende wachsende Unsicherheit der Schätzung sind auf den sinkenden Stichprobenumfang zurückzuführen.

EORTC QLQ-C30: Symptomskala Atemnot (Dyspnoe)



Number of participants

— Pembrolizumab + CCRT

261 256 239 238 240 249 217 207 200 198 189 189 177 161 151 145 141 139 125 120 55 69 14 34

- - - Placebo + CCRT

270 263 244 255 253 260 235 212 198 183 178 165 166 149 143 130 115 109 95 88 50 59 7 31

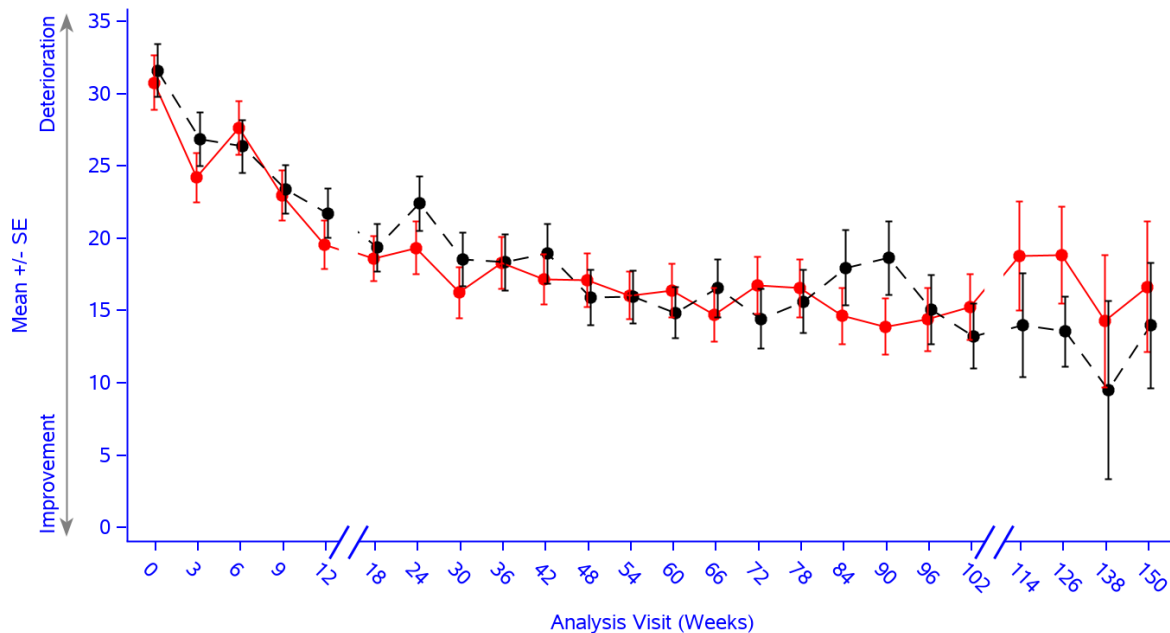
Study: KEYNOTE A18 (Database Cutoff Date: 08JAN2024)

EORTC QLQ-C30 Dyspnoea

Abbildung 26: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Atemnot (Dyspnoe) zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Teilpopulation FIGO 2014 Stadium III bis IVA der Studie KEYNOTE A18 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

CCRT: Radiochemotherapie; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core Questionnaire; FIGO: Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique; SE: Standard Error

Aus Abbildung 26 ist ersichtlich, dass sich die Werte der Symptomskala Atemnot (Dyspnoe) des EORTC QLQ-30 zwischen den Patient:innen, die Pembrolizumab in Kombination mit Radiochemotherapie erhielten und den Patient:innen, die Placebo in Kombination mit Radiochemotherapie erhielten, kaum unterscheiden. Nach erstmaliger Verschlechterung verbessern sich die Werte und bleiben im weiteren Studienverlauf nahezu identisch auf einem gleichbleibenden Niveau. Der steigende Standardfehler zum Ende der Beobachtungszeit und die damit einhergehende wachsende Unsicherheit der Schätzung sind auf den sinkenden Stichprobenumfang zurückzuführen.

EORTC QLQ-C30: Symptomskala Schlaflosigkeit

Number of participants

— Pembrolizumab + CCRT

261 256 239 238 240 249 217 207 200 198 189 189 177 161 151 145 141 139 125 120 55 69 14 34

- - - Placebo + CCRT

270 263 244 255 253 260 235 212 198 183 178 165 166 149 143 130 115 109 95 88 50 59 7 31

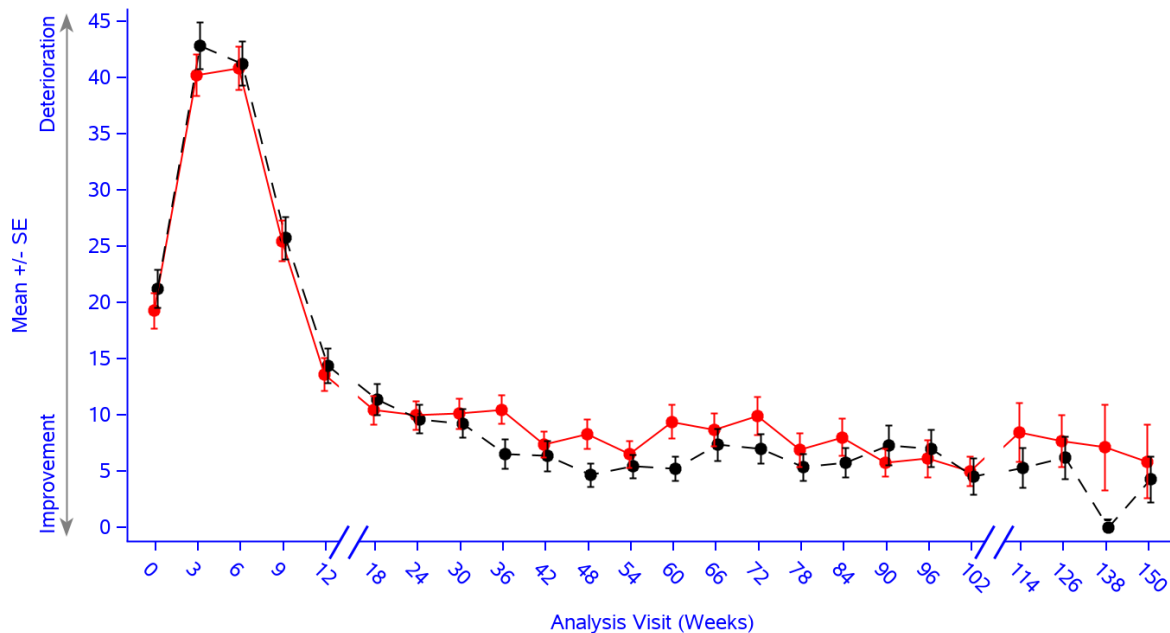
Study: KEYNOTE A18 (Database Cutoff Date: 08JAN2024)

EORTC QLQ-C30 Insomnia

Abbildung 27: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Schlaflosigkeit zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Teilpopulation FIGO 2014 Stadium III bis IVA der Studie KEYNOTE A18 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

CCRT: Radiochemotherapie; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core Questionnaire; FIGO: Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique; SE: Standard Error

Aus Abbildung 27 ist ersichtlich, dass sich die Werte der Symptomskala Schlaflosigkeit des EORTC QLQ-30 zwischen den Patient:innen, die Pembrolizumab in Kombination mit Radiochemotherapie erhielten und den Patient:innen, die Placebo in Kombination mit Radiochemotherapie erhielten, kaum unterscheiden. Die Werte verbessern sich im Studienverlauf und bleiben nahezu identisch auf einem gleichbleibenden Niveau. Der steigende Standardfehler zum Ende der Beobachtungszeit und die damit einhergehende wachsende Unsicherheit der Schätzung sind auf den sinkenden Stichprobenumfang zurückzuführen.

EORTC QLQ-C30: Symptomskala Appetitverlust

Number of participants

— Pembrolizumab + CCRT

261 256 239 238 240 249 217 207 200 198 189 189 177 161 151 145 141 139 125 120 55 69 14 34

- - - Placebo + CCRT

270 263 244 255 253 260 235 212 198 183 178 165 166 149 143 130 115 109 95 88 50 59 7 31

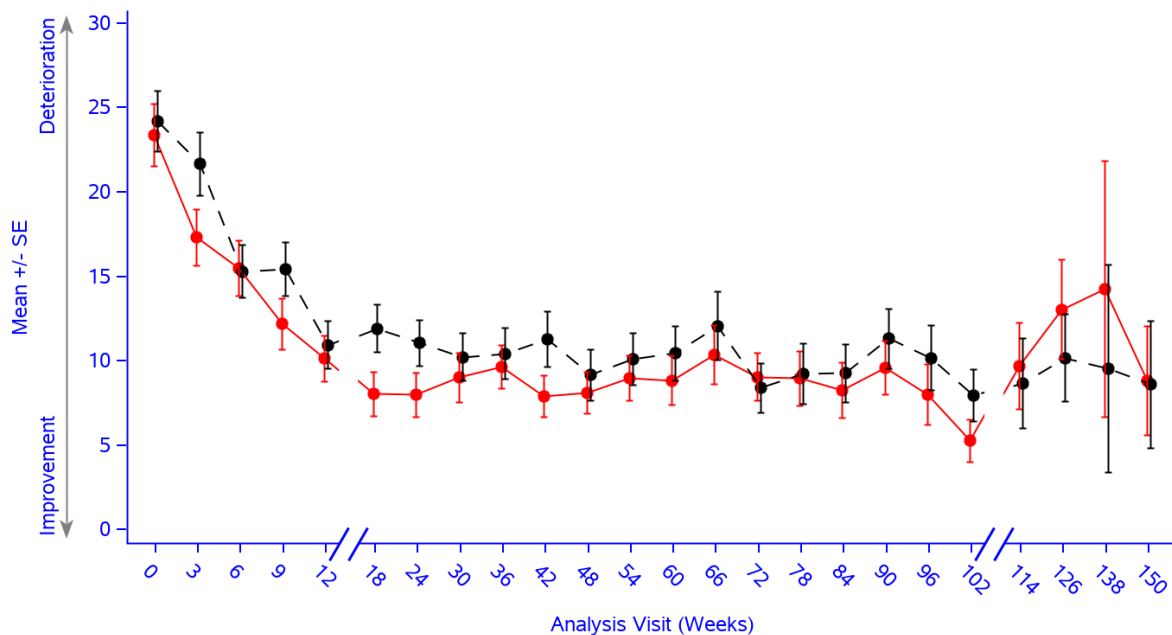
Study: KEYNOTE A18 (Database Cutoff Date: 08JAN2024)

EORTC QLQ-C30 Appetite Loss

Abbildung 28: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Appetitverlust zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Teilpopulation FIGO 2014 Stadium III bis IVA der Studie KEYNOTE A18 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

CCRT: Radiochemotherapie; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core Questionnaire; FIGO: Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique; SE: Standard Error

Aus Abbildung 28 ist ersichtlich, dass sich die Werte der Symptomskala Appetitverlust des EORTC QLQ-30 zwischen den Patient:innen, die Pembrolizumab in Kombination mit Radiochemotherapie erhielten und den Patient:innen, die Placebo in Kombination mit Radiochemotherapie erhielten, kaum unterscheiden. Nach erstmaliger Verschlechterung verbessern sich die Werte und bleiben im weiteren Studienverlauf nahezu identisch auf einem gleichbleibenden Niveau. Der steigende Standardfehler zum Ende der Beobachtungszeit und die damit einhergehende wachsende Unsicherheit der Schätzung sind auf den sinkenden Stichprobenumfang zurückzuführen.

EORTC QLQ-C30: Symptomskala Verstopfung

Number of participants

— Pembrolizumab + CCRT

261 256 239 238 240 249 217 207 200 198 189 189 177 161 151 145 141 139 125 120 55 69 14 34

- - - Placebo + CCRT

270 263 244 255 253 260 235 212 198 183 178 165 166 149 143 130 115 109 95 88 50 59 7 31

Study: KEYNOTE A18 (Database Cutoff Date: 08JAN2024)

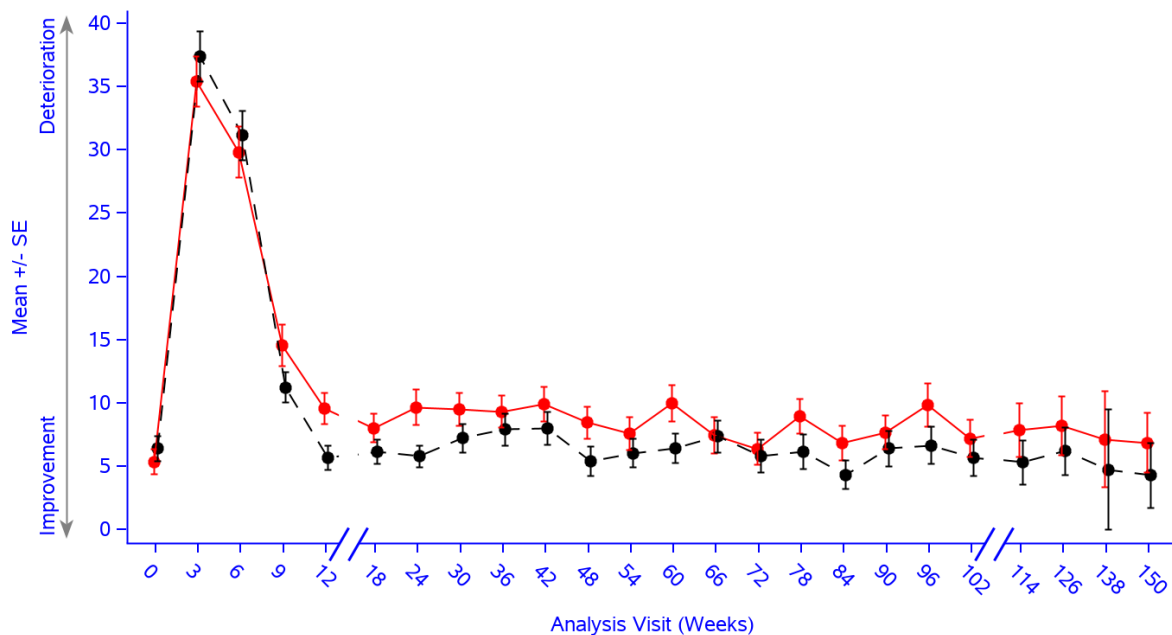
EORTC QLQ-C30 Constipation

Abbildung 29: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Verstopfung zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Teilpopulation FIGO 2014 Stadium III bis IVA der Studie KEYNOTE A18 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

CCRT: Radiochemotherapie; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core Questionnaire; FIGO: Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique; SE: Standard Error

Aus Abbildung 29 ist ersichtlich, dass sich die Werte der Symptomskala Verstopfung des EORTC QLQ-30 zwischen den Patient:innen, die Pembrolizumab in Kombination mit Radiochemotherapie erhielten und den Patient:innen die Placebo in Kombination mit Radiochemotherapie erhielten, kaum unterscheiden. Die Werte verbessern sich im Studienverlauf und bleiben nahezu identisch auf einem gleichbleibenden Niveau. Der steigende Standardfehler zum Ende der Beobachtungszeit und die damit einhergehende wachsende Unsicherheit der Schätzung sind auf den sinkenden Stichprobenumfang zurückzuführen.

EORTC QLQ-C30: Symptomskala Diarrhö



Number of participants

— Pembrolizumab + CCRT

261 256 239 238 240 249 217 207 200 198 189 189 177 161 151 145 141 139 125 120 55 69 14 34

- - - Placebo + CCRT

270 263 244 255 253 260 235 212 198 183 178 165 166 149 143 130 115 109 95 88 50 59 7 31

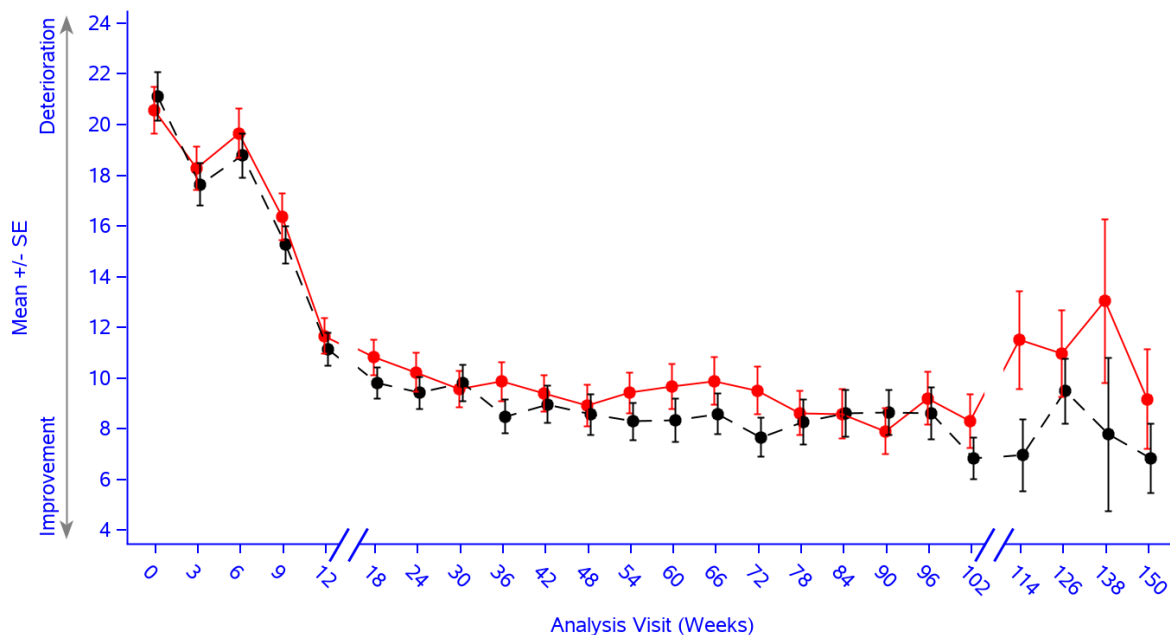
Study: KEYNOTE A18 (Database Cutoff Date: 08JAN2024)

EORTC QLQ-C30 Diarrhoea

Abbildung 30: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Diarrhö zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Teilpopulation FIGO 2014 Stadium III bis IVA der Studie KEYNOTE A18 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

CCRT: Radiochemotherapie; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core Questionnaire; FIGO: Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique; SE: Standard Error

Aus Abbildung 30 ist ersichtlich, dass sich die Werte der Symptomskala Diarrhö des EORTC QLQ-30 zwischen den Patient:innen, die Pembrolizumab in Kombination mit Radiochemotherapie erhielten und den Patient:innen die Placebo in Kombination mit Radiochemotherapie erhielten, kaum unterscheiden. Nach erstmaliger Verschlechterung verbessern sich die Werte und bleiben im weiteren Studienverlauf nahezu identisch auf einem gleichbleibenden Niveau. Der steigende Standardfehler zum Ende der Beobachtungszeit und die damit einhergehende wachsende Unsicherheit der Schätzung sind auf den sinkenden Stichprobenumfang zurückzuführen.

EORTC QLQ-CX24*EORTC QLQ-CX24: Symptomskala Symptomerleben*

Number of participants

— Pembrolizumab + CCRT

259 251 236 237 239 248 217 207 200 197 189 189 177 161 151 145 141 139 125 120 55 69 13 34

- - - Placebo + CCRT

267 262 243 254 249 259 234 210 197 183 178 165 166 149 143 130 115 108 95 88 50 59 7 31

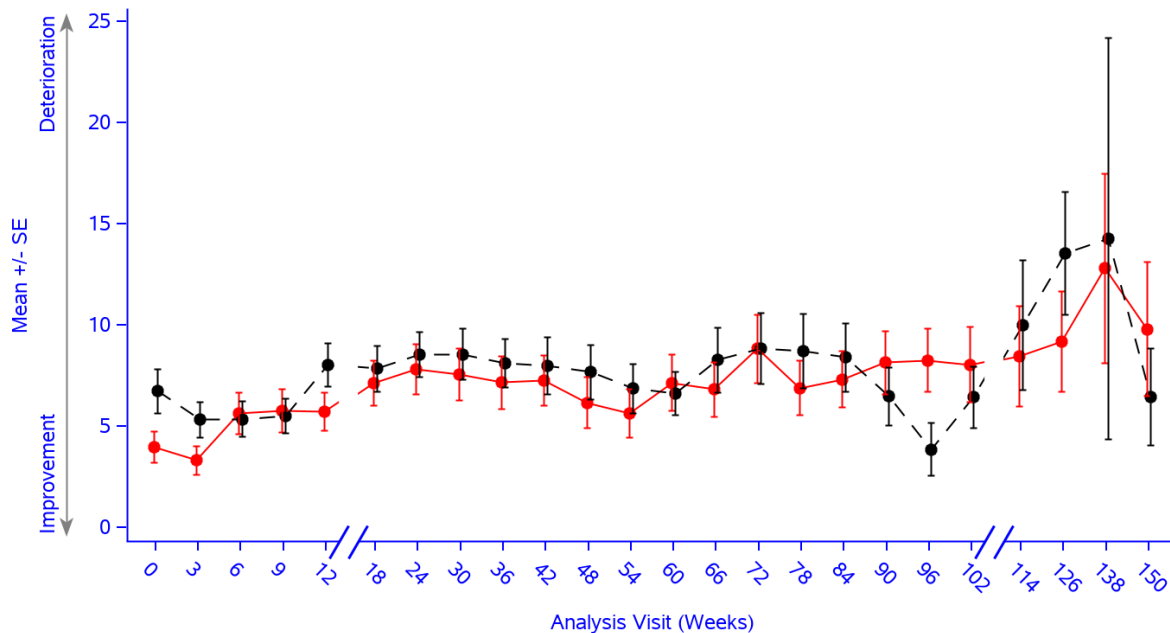
Study: KEYNOTE A18 (Database Cutoff Date: 08JAN2024)

EORTC QLQ-CX24 Symptom Experience

Abbildung 31: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Symptomerleben zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-CX24 aus der Teilpopulation FIGO 2014 Stadium III bis IVA der Studie KEYNOTE A18 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

CCRT: Radiochemotherapie; EORTC QLQ-CX24: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Cervical Cancer Module; FIGO: Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique; SE: Standard Error

Aus Abbildung 31 ist ersichtlich, dass sich die Werte der Symptomskala Symptomerleben des EORTC QLQ-CX24 zwischen den Patient:innen, die Pembrolizumab in Kombination mit Radiochemotherapie erhielten und den Patient:innen die Placebo in Kombination mit Radiochemotherapie erhielten, kaum unterscheiden. Die Werte verbessern sich im Studienverlauf und bleiben nahezu identisch auf einem gleichbleibenden Niveau. Der steigende Standardfehler zum Ende der Beobachtungszeit und die damit einhergehende wachsende Unsicherheit der Schätzung sind auf den sinkenden Stichprobenumfang zurückzuführen.

EORTC QLQ-CX24: Symptomskala Lymphödeme

Number of participants

— Pembrolizumab + CCRT

259 251 236 237 239 248 217 207 200 197 189 189 177 161 151 145 141 139 125 120 55 69 13 34

- - - Placebo + CCRT

267 262 243 254 249 259 234 210 197 183 178 165 166 149 143 130 115 108 95 88 50 59 7 31

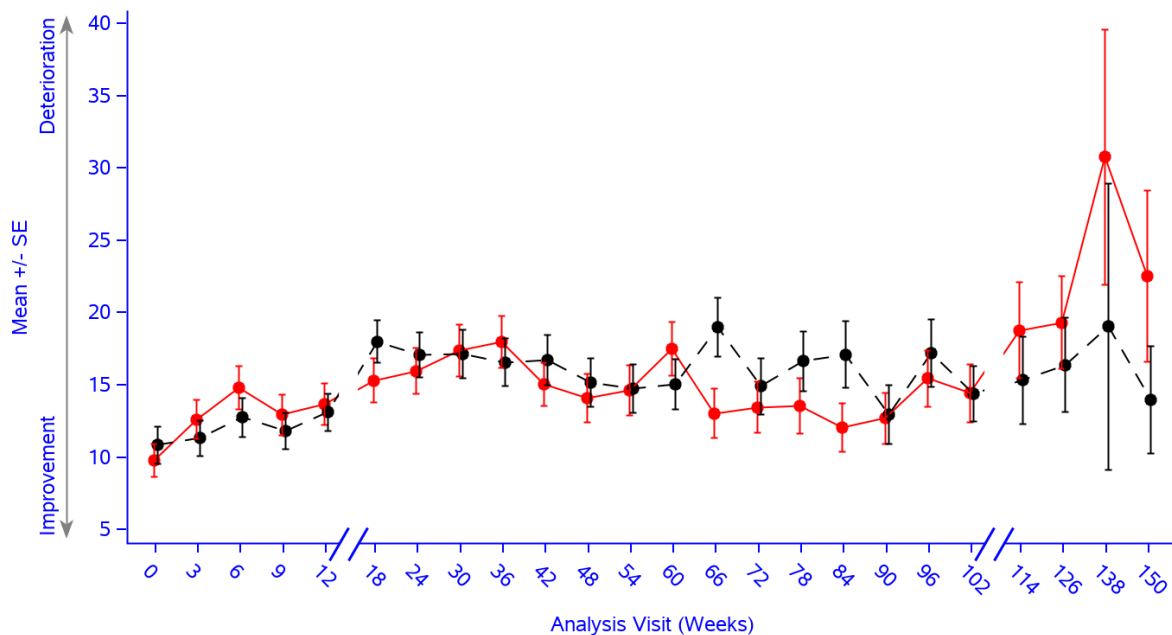
Study: KEYNOTE A18 (Database Cutoff Date: 08JAN2024)

EORTC QLQ-CX24 Lymphoedema

Abbildung 32: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Lymphödeme zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-CX24 aus der Teilpopulation FIGO 2014 Stadium III bis IVA der Studie KEYNOTE A18 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

CCRT: Radiochemotherapie; EORTC QLQ-CX24: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Cervical Cancer Module; FIGO: Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique; SE: Standard Error

Aus Abbildung 32 ist ersichtlich, dass sich die Werte der Symptomskala Lymphödeme des EORTC QLQ-CX24 zwischen den Patient:innen, die Pembrolizumab in Kombination mit Radiochemotherapie erhielten und den Patient:innen die Placebo in Kombination mit Radiochemotherapie erhielten, kaum unterscheiden. Die Werte bleiben auch im weiteren Studienverlauf nahezu identisch auf einem gleichbleibenden Niveau. Der steigende Standardfehler zum Ende der Beobachtungszeit und die damit einhergehende wachsende Unsicherheit der Schätzung sind auf den sinkenden Stichprobenumfang zurückzuführen.

EORTC QLQ-CX24: Symptomskala Periphere Neuropathien

Number of participants

— Pembrolizumab + CCRT

259 251 236 237 239 248 217 207 200 197 189 189 177 161 151 145 141 139 125 120 55 69 13 34

- - - Placebo + CCRT

267 262 243 254 249 259 234 210 197 183 178 165 166 149 143 130 115 108 95 88 50 59 7 31

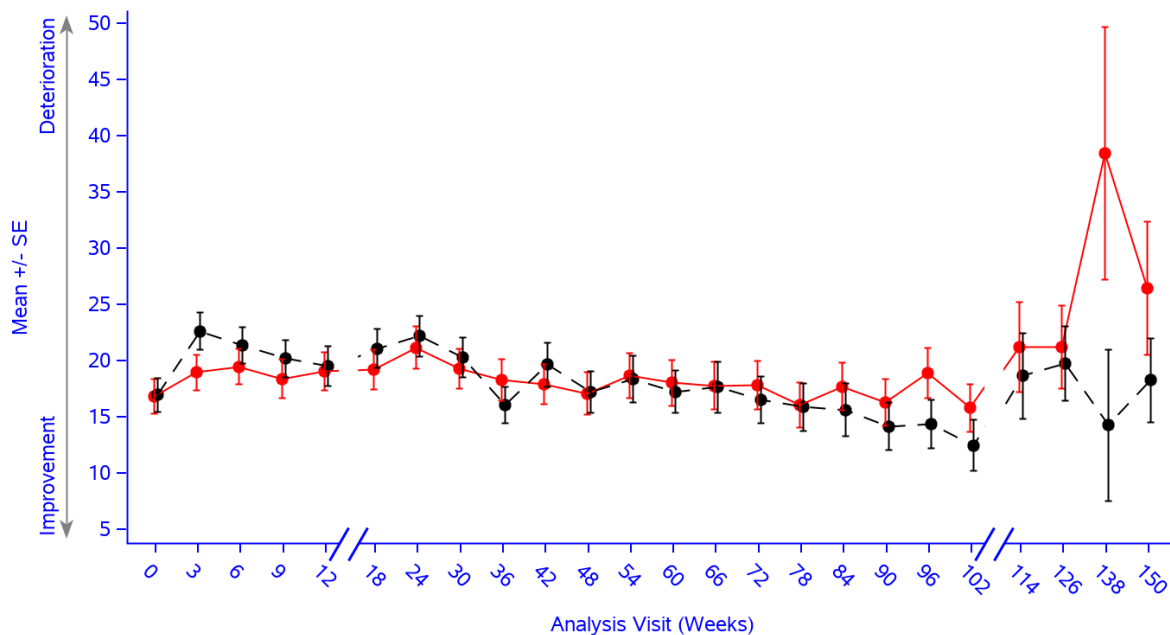
Study: KEYNOTE A18 (Database Cutoff Date: 08JAN2024)

EORTC QLQ-CX24 Peripheral Neuropathy

Abbildung 33: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Periphere Neuropathien zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-CX24 aus der Teilpopulation FIGO 2014 Stadium III bis IVA der Studie KEYNOTE A18 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

CCRT: Radiochemotherapie; EORTC QLQ-CX24: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Cervical Cancer Module; FIGO: Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique; SE: Standard Error

Aus Abbildung 33 ist ersichtlich, dass sich die Werte der Symptomskala Periphere Neuropathien des EORTC QLQ-CX24 zwischen den Patient:innen, die Pembrolizumab in Kombination mit Radiochemotherapie erhielten und den Patient:innen die Placebo in Kombination mit Radiochemotherapie erhielten, kaum unterscheiden. Die Werte bleiben auch im weiteren Studienverlauf nahezu identisch auf einem gleichbleibenden Niveau. Der steigende Standardfehler zum Ende der Beobachtungszeit und die damit einhergehende wachsende Unsicherheit der Schätzung sind auf den sinkenden Stichprobenumfang zurückzuführen.

EORTC QLQ-CX24: Symptomskala Menopausale Symptome

Number of participants

— Pembrolizumab + CCRT

259 251 236 237 239 248 217 207 200 197 189 189 177 161 151 145 141 139 125 120 55 69 13 34

- - - Placebo + CCRT

267 262 243 254 249 259 234 210 197 183 178 165 166 149 143 130 115 108 95 88 50 59 7 31

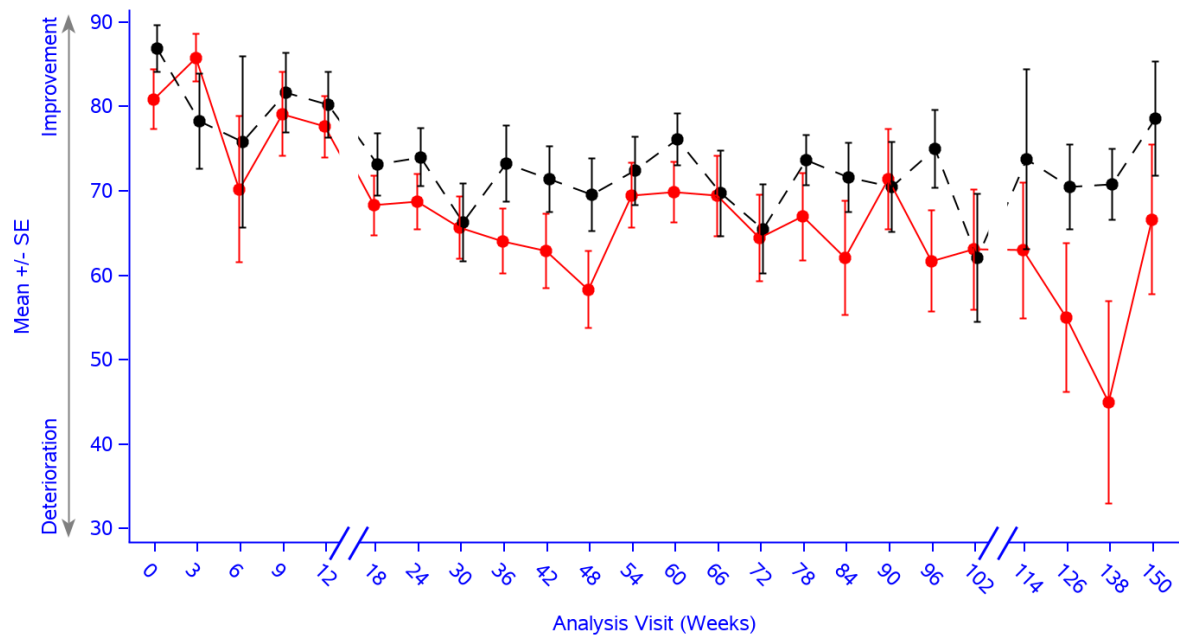
Study: KEYNOTE A18 (Database Cutoff Date: 08JAN2024)

EORTC QLQ-CX24 Menopausal Symptoms

Abbildung 34: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Menopausale Symptome zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-CX24 aus der Teilpopulation FIGO 2014 Stadium III bis IVA der Studie KEYNOTE A18 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

CCRT: Radiochemotherapie; EORTC QLQ-CX24: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Cervical Cancer Module; FIGO: Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique; SE: Standard Error

Aus Abbildung 34 ist ersichtlich, dass sich die Werte der Symptomskala Menopausale Symptome des EORTC QLQ-CX24 zwischen den Patient:innen, die Pembrolizumab in Kombination mit Radiochemotherapie erhielten und den Patient:innen, die Placebo in Kombination mit Radiochemotherapie erhielten, kaum unterscheiden. Die Werte bleiben auch im weiteren Studienverlauf nahezu identisch auf einem gleichbleibenden Niveau. Der steigende Standardfehler zum Ende der Beobachtungszeit und die damit einhergehende wachsende Unsicherheit der Schätzung sind auf den sinkenden Stichprobenumfang zurückzuführen.

EORTC QLQ-CX24: Symptomskala Sexuelle/vaginale Funktionsfähigkeit

Number of participants

— Pembrolizumab + CCRT

24 20 14 12 25 35 39 35 39 35 33 32 30 30 23 24 20 21 22 21 16 15 5 7

- - - Placebo + CCRT

35 20 10 20 27 37 34 39 39 41 39 36 36 27 22 25 20 15 13 11 7 13 2 7

Study: KEYNOTE A18 (Database Cutoff Date: 08JAN2024)

EORTC QLQ-CX24 Sexual / Vaginal Functioning

Abbildung 35: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Sexuelle/vaginale Funktionsfähigkeit zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-CX24 aus der Teilpopulation FIGO 2014 Stadium III bis IVA der Studie KEYNOTE A18 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

CCRT: Radiochemotherapie; EORTC QLQ-CX24: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Cervical Cancer Module; FIGO: Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique; SE: Standard Error

Aus Abbildung 35 ist ersichtlich, dass lediglich wenige Patient:innen in die Analyse eingeschlossen werden konnten, welche gemäß der Skala Sexuelle Aktivität des EORTC QLQ-CX24 als sexuell aktiv dokumentiert wurden. Aufgrund der geringen Anzahl an eingeschlossenen Patient:innen, ist ein großer Standardfehler über den gesamten Studienverlauf ersichtlich.

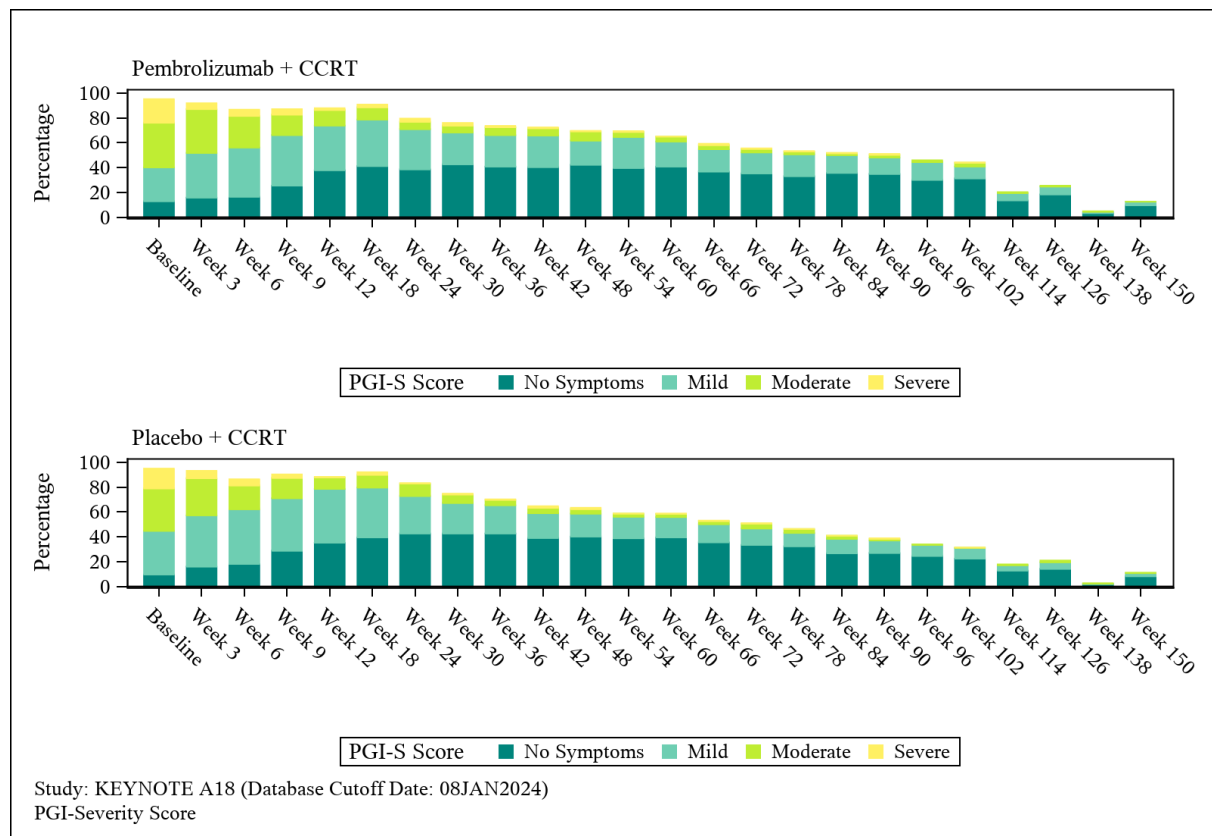
PGI-S

Abbildung 36: Verteilung der Antwortkategorien für den Endpunkt PGI-S zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten aus der Teilpopulation FIGO 2014 Stadium III bis IVA der Studie KEYNOTE A18 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

CCRT: Radiochemotherapie; FIGO: Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique; PGI-S: Patient Global Impression of Severity

Aus Abbildung 36 ist ersichtlich, dass sich die Werte des PGI-S zwischen den Patient:innen, die Pembrolizumab in Kombination mit Radiochemotherapie erhielten und den Patient:innen, die Placebo in Kombination mit Radiochemotherapie erhielten, kaum unterscheiden. Es wird ersichtlich, dass die Patient:innen im Studienverlauf in beiden Studienarmen weniger ausgeprägte Symptomatiken aufweisen im Vergleich zu Baseline.

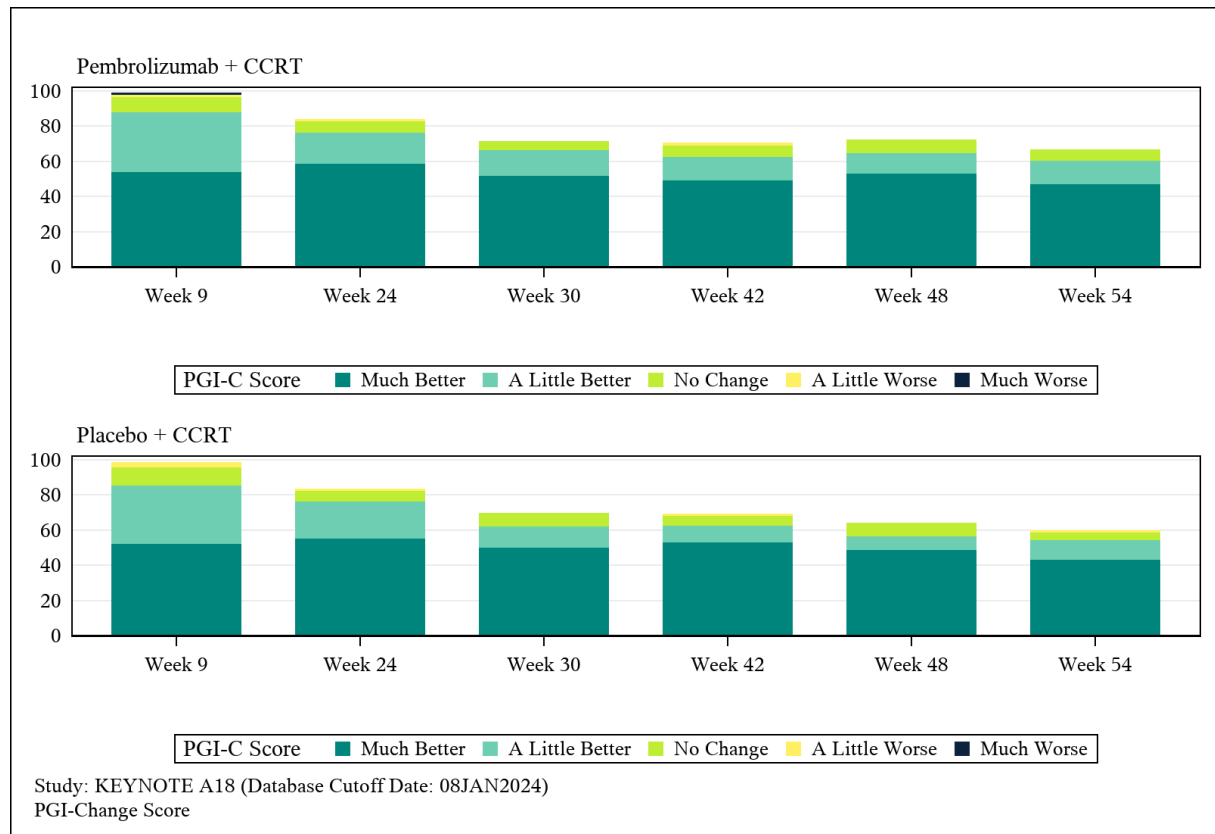
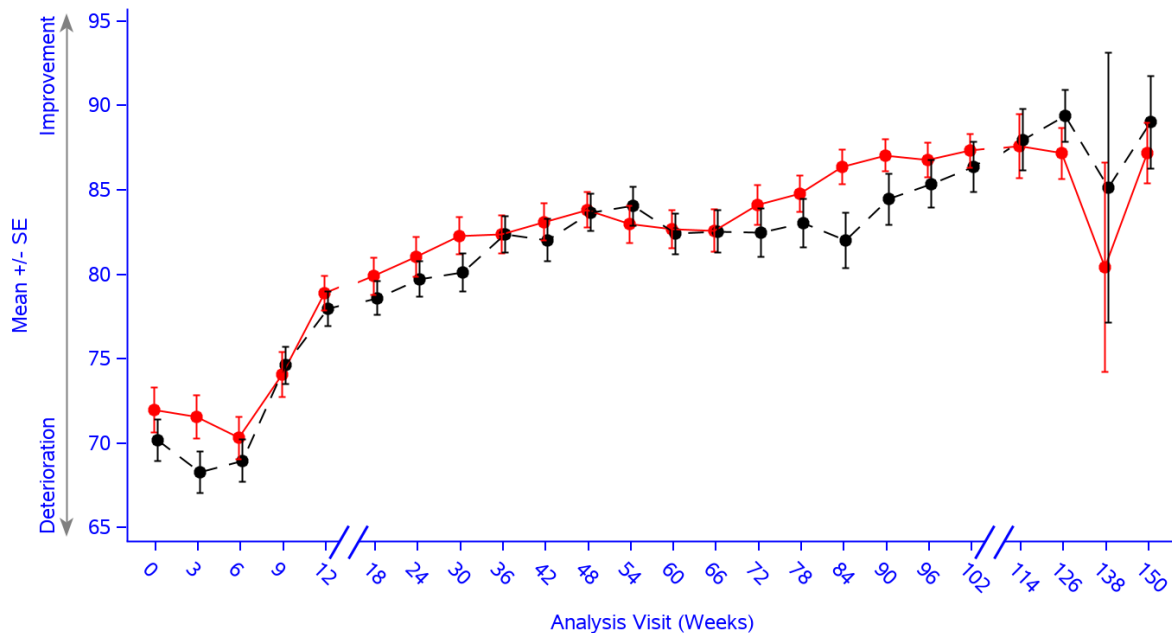
PGI-C

Abbildung 37: Verteilung der Antwortkategorien für den Endpunkt PGI-C zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten aus der Teilpopulation FIGO 2014 Stadium III bis IVA der Studie KEYNOTE A18 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

CCRT: Radiochemotherapie; FIGO: Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique; PGI-C: Patient Global Impression of Change

Aus Abbildung 37 ist ersichtlich, dass sich die Werte des PGI-C zwischen den Patient:innen, die Pembrolizumab in Kombination mit Radiochemotherapie erhielten und den Patient:innen, die Placebo in Kombination mit Radiochemotherapie erhielten, kaum unterscheiden. Es wird ersichtlich, dass die Patient:innen im Studienverlauf in beiden Studienarmen weniger ausgeprägte Symptomatiken aufweisen im Vergleich zu Baseline.

EQ-5D VAS

Number of participants

— Pembrolizumab + CCRT

258 250 236 237 239 248 216 207 200 197 189 189 177 161 151 145 141 139 125 120 55 69 13 34

- - - Placebo + CCRT

266 260 242 253 249 259 234 208 197 182 178 164 165 149 143 130 115 108 95 88 49 59 7 31

Study: KEYNOTE A18 (Database Cutoff Date: 08JAN2024)

EQ-5D VAS Score

Abbildung 38: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler für den Endpunkt Gesundheitszustand EQ-5D VAS zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten aus der Teilpopulation FIGO 2014 Stadium III bis IVA der Studie KEYNOTE A18 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

CCRT: Radiochemotherapie; EQ-5D: EuroQoL-5 Dimensions; FIGO: Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique; PGI-S: Patient Global Impression of Severity; SE: Standard Error; VAS: Visuelle Analogskala

Aus Abbildung 38 ist ersichtlich, dass sich die Werte des EQ-5D VAS zwischen den Patient:innen, die Pembrolizumab in Kombination mit Radiochemotherapie erhielten und den Patient:innen, die Placebo in Kombination mit Radiochemotherapie erhielten, kaum unterscheiden. Die Werte verbessern sich im Studienverlauf und bleiben nahezu identisch auf einem gleichbleibenden Niveau. Der steigende Standardfehler zum Ende der Beobachtungszeit und die damit einhergehende wachsende Unsicherheit der Schätzung sind auf den sinkenden Stichprobenumfang zurückzuführen.

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 A18	<p>Die Objektive Ansprechrate ist definiert als der Anteil der Patient:innen mit einem kompletten oder partiellen Ansprechen während des Studienverlaufs. Die Bewertung des Ansprechens erfolgt auf Basis der Prüfarztentscheidung, welcher ein radiologisches Ergebnis (RECIST 1.1) oder eine histopathologische Bestätigung zugrunde liegt.</p> <p>Die Zeit bis zum Ansprechen ist definiert als der Zeitraum von der Randomisierung bis zum ersten dokumentierten kompletten oder partiellen Ansprechen. Die Dauer des Ansprechens 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 der letzten Krankheitsbewertung zensiert. Patient:innen, die nach mindestens zwei fehlenden Auswertungen ein Ereignis haben, werden zensiert. Patient:innen, die nach maximal einer fehlender Messung ein Ereignis haben, werden als Ereignis in die Analyse aufgenommen. Die Auswertung erfolgt auf Basis der Prüfarztentscheidung, welcher ein radiologisches Ergebnis (RECIST 1.1) oder eine histopathologische Bestätigung zugrunde liegt. Es werden die Patient:innen ausgewertet, die ein komplettes oder partielles Ansprechen hatten.</p> <p>Für die Auswertungen wird der Datenschnitt vom 08.01.2024 verwendet.</p> <p>Alle Auswertungen erfolgen auf Grundlage der ITT-Population.</p>
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
KEYNOTE A18						
Objektive Ansprechrate	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Zeit bis zum Ansprechen und Dauer des Ansprechens	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ITT: Intention-To-Treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für die Studie KEYNOTE A18 als niedrig eingestuft.

Da es sich bei der Studie KEYNOTE A18 um eine doppelblinde Studie handelt, waren sowohl die Patient:innen als auch das Prüfpersonal über den gesamten Behandlungsverlauf verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren liegen nicht vor. Auch gibt es keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

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

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

Im Folgenden werden die Ergebnisse der Morbiditätsendpunkte Objektive Ansprechrate, 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 der Teilpopulation FIGO 2014 Stadium III bis IVA der KEYNOTE A18

Studie: KEYNOTE A18 ^a	Pembrolizumab + RCHT ^b		Placebo + RCHT ^b		Pembrolizumab + RCHT ^b vs. Placebo + RCHT ^b		
	N ^c	Patient:innen mit Ereignis n (%)	N ^c	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio ^d [95 %-KI]	p-Wert ^e	Differenz in % ^f [95 %-KI]
Objektive Ansprechrate ^g	292	251 (86,0)	300	243 (81,0)	1,1 [1,0; 1,1]	0,105	5,0 [-1,0; 11,0]

a: Datenschnitt: 08. Januar 2024
b: Radiochemotherapie (RCHT) als simultane Behandlung mit Cisplatin und Radiotherapie (EBRT gefolgt von Brachytherapie)
c: Anzahl der Patient:innen: Intention-To-Treat; Teilpopulation FIGO 2014 Stadium III bis IVA; mit messbarer Erkrankung zu Baseline
d: Berechnung des Peto-OR statt des Mantel-Haenszel-RR, wenn Ereignisraten von $\leq 1\%$ oder $\geq 99\%$ in mindestens einer Zelle vorliegen
e: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test)
f: Methode nach Miettinen und Nurminen
g: Basierend auf Prüfarzentscheidung gemäß RECIST 1.1
EBRT: External Beam Radiotherapie; FIGO: International Federation of Gynecology and Obstetrics; KI: Konfidenzintervall; RCHT: Radiochemotherapie; RECIST: Response Evaluation Criteria In Solid Tumors

Der Anteil der Patient:innen mit objektivem Ansprechen lag im Interventionsarm bei 86,0 % und im Kontrollarm bei 81,0 %. Die adjustierte Risikodifferenz zwischen den Behandlungsgruppen beträgt 5,0 (adjustierte Differenz [95 %-KI]: 5,0 [-1,0; 11,0]), das RR 1,1 (RR [95 %-KI]: 1,1[1,0; 1,1]; p = 0,105) (Tabelle 4-39).

Ein komplettes Ansprechen zeigten im Interventionsarm 64,0 % der Patient:innen, im Kontrollarm 54,7 % der Patient:innen. Ein partielles Ansprechen zeigten im Interventionsarm 21,9 % der Patient:innen, im Kontrollarm 26,3 % der Patient:innen. Eine stabile Erkrankung zeigten im Interventionsarm 2,7 % der Patient:innen, im Kontrollarm 3,3 % der Patient:innen. Eine progrediente Erkrankung zeigten im Interventionsarm 7,5 % der Patient:innen, im Kontrollarm 11,0 % der Patient:innen. Nicht auswertbar war das Ansprechen bei 0,3 % der Patient:innen in beiden Therapiearmen. Keine Auswertung des Ansprechens hatten im Interventionsarm 3,4 % der Patient:innen und im Kontrollarm 4,3 % der Patient:innen.

Zeit bis zum Ansprechen und Dauer des Ansprechens

Zum Zeitpunkt des Datenschnitts (08. Januar 2024) war die mediane Dauer des Ansprechens noch nicht erreicht (Interventionsarm: Nicht erreicht [31,21; Nicht erreicht]; Kontrollarm: Nicht erreicht [12,85; Nicht erreicht]). Die mediane Zeit bis zum Ansprechen betrug 4,57 Monate im Interventionsarm und 4,60 Monate im Kontrollarm. Die Anzahl an Patient:innen mit einer Dauer des Ansprechens ≥ 12 Monate war mit 182 Patient:innen (86,8 %) im Interventionsarm höher als mit 145 Patient:innen (76,4 %) im Kontrollarm.

4.3.1.3.1.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT

4.3.1.3.1.3.1 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT

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

Tabelle 4-40: Operationalisierung des Endpunkts Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Studie	Operationalisierung
KEYNOTE A18	<p>Zur Einschätzung der Lebensqualität werden der Globale Gesundheitsstatus und die 5 Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 Fragebogens Version 3.0 und die 4 Funktionsskalen des EORTC QLQ-CX24 Fragebogens herangezogen.</p> <p>Der EORTC QLQ-C30 umfasst 30 Fragen, von denen bis zu 5 verschiedene Fragen zu Funktionsskalen und zum globalen Gesundheitsstatus zusammengefasst werden. Keine der Fragen ist dabei in mehreren Skalen enthalten. Zu den Funktionsskalen gehören: Körperliche Funktion, Rollenfunktion, Emotionale Funktion, Kognitive Funktion und Soziale Funktion.</p> <p>Zur Beantwortung der Fragen, die in die Funktionsskalen eingehen, stehen die Antwortkategorien „Überhaupt nicht“ (= 1), „Wenig“ (= 2), „Mäßig“ (= 3) und „Sehr“ (= 4) zur Verfügung. Die Einschätzung des Globalen Gesundheitsstatus erfolgt auf einer 7-stufigen Skala, die von „sehr schlecht“ (= 1) bis „ausgezeichnet“ (= 7) reicht.</p> <p>Der krankheitsspezifische EORTC QLQ-CX24 ist ein validiertes Instrument und umfasst 24 Fragen, von denen bis zu 5 Fragen zu Funktionsskalen zusammengefasst werden. Keine der Fragen ist dabei in mehreren Skalen enthalten. Zu den Funktionsskalen gehören: Sexuelle Aktivität; Sexueller Genuss; Sorge vor schmerzhaftem Geschlechtsverkehr, sexueller Aktivität und sexuellem Erleben; Körperbild. Zur Beantwortung der einzelnen Fragen, die in die Funktionsskalen eingehen, stehen die Antwortkategorien „Überhaupt nicht“ (= 1), „Wenig“ (= 2), „Mäßig“ (= 3) und „Sehr“ (= 4) zur Verfügung.</p> <p>Für die Fragebögen EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-CX24 werden zur Auswertung gemäß Scoring Manual [83] die jeweils aufsummierten Werte über lineare Transformation standardisiert, sodass Werte zwischen 0 und 100 angenommen werden. Für die Funktionsskalen und den globalen Gesundheitsstatus stehen höhere (zunehmende) Werte für eine bessere Funktionalität bzw. höhere Lebensqualität.</p> <p>Hauptanalyse</p> <p>Die Differenz der mittleren Änderung der Skalen zur Krankheitssymptomatik und des Gesundheitszustands wird mittels einer cLDA berechnet. Betrachtet wird der Zeitraum zwischen Baseline und dem Analysezeitpunkt zu Woche 60.</p> <p>Eine positive Änderung gegenüber Studienbeginn bedeutet eine Verbesserung für den Globalen Gesundheitsstatus und die Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 und für die Funktionsskalen des EORTC QLQ-CX24.</p> <p>Bei signifikanten Unterschieden zwischen den Studienarmen ($p < 0,05$) werden zudem jeweils die SMD inkl. 95 %-KI in Form von Hedges' g berichtet. Zusätzlich erfolgt eine grafische Darstellung des Modells im zeitlichen Verlauf.</p> <p>Auswertung über den Studienverlauf</p> <p>In der vorliegenden Nutzenbewertung wird eine Auswertung über den Studienverlauf des globalen Gesundheitsstatus und der einzelnen Funktionsskalen dargestellt. Hierzu erfolgt</p>

Studie	Operationalisierung
	<p>eine grafische Darstellung des Mittelwerts und des Standardfehlers über den Studienverlauf.</p> <p>Der EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-CX24 Fragebogen wurde gemäß Studienprotokoll zu Studienbeginn, zu Woche 3, 6, 9, 12, 18, 24 und darauffolgend alle sechs Wochen bis Woche 102 oder bis zum Therapieabbruch und darauffolgend alle 12 Wochen bis Woche 210 (1.-2. Jahr) bzw. alle 24 Wochen bis Woche 258 (3. Jahr) und jährlich danach bis zur Krankheitsprogression, dem Tod, einer Schwangerschaft, dem Widerruf der Einwilligung oder dem Lost-to-follow-up, je nachdem, was zuerst eintritt, erhoben.</p> <p>Für die Auswertungen wird der Datenschnitt vom 08.01.2024 verwendet.</p> <p>Alle Auswertungen erfolgen auf Grundlage der FAS-Population.</p>
<p>cLDA: Constrained Longitudinal Data Analysis; (e)EORTC QLQ-C30: (Electronic) European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core Questionnaire; (e)EORTC QLQ-CX24: (Electronic) European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Cervical Cancer Module; FAS: Full-Analysis-Set; KI: Konfidenzintervall; 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 4-41: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-CX24) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ^a	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
KEYNOTE A18						
EORTC QLQ-C30 ^b	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
EORTC QLQ-CX24 ^c	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
<p>a: Die Auswertung wurde in der FAS-Population gemäß ITT-Prinzip und ICH E9 Richtlinien durchgeführt. Diese umfasst alle Patient:innen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation verabreicht bekommen hatten und für die mindestens eine Erhebung patientenberichteter Endpunkte vorlag</p> <p>b: Dies umfasst die Darstellung des globalen Gesundheitsstatus und der fünf Funktionsskalen</p> <p>c: Dies umfasst die Darstellung der vier Funktionsskalen</p> <p>EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core Questionnaire; EORTC QLQ-CX24: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Cervical Cancer Module; FAS: Full-Analysis-Set; ICH: International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use; ITT: Intention-To-Treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie</p>						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für die Studie KEYNOTE A18 als niedrig eingestuft.

Da es sich bei der Studie KEYNOTE A18 um eine doppelblinde Studie handelt, waren sowohl die Patient:innen als auch das Prüfpersonal über den gesamten Behandlungsverlauf verblindet. Die Auswertung wurde in der FAS-Population gemäß ITT-Prinzip und ICH E9 Richtlinie durchgeführt. Diese umfasst alle Patient:innen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation verabreicht bekommen haben und für die mindestens eine Erhebung patientenberichteter Endpunkte vorlag. Sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren liegen nicht vor. Auch gibt es keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

Anteil eingeschlossener Studienteilnehmer:innen

In der Teilpopulation FIGO 2014 Stadium III bis IVA der KEYNOTE A18 liegen die Rücklaufquoten bei allen Fragebögen (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-CX24) zu Baseline in beiden Studienarmen bei um die 95 %.

Follow-up Verluste

Bis Woche 36 im Kontrollarm und Woche 42 im Interventionsarm lag die Rücklaufsquote für alle Fragebögen bei über 70 %. Zu Woche 60 war die Rücklaufquote (Completion) bei ca. 60 % und die Compliance bei über 90 %, Fehlende Beobachtungen lassen sich zum größten Teil durch eine Progression der Patient:innen erklären. Es liegt in den Rücklaufquoten kein wesentlicher Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen im Studienverlauf vor. Eine detaillierte Übersicht der Gründe für das Fehlen von Werten, getrennt nach Studienarmen und Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-CX24 befindet sich in Anhang 4-G.

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

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

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

Hauptanalyse

Tabelle 4-42: Ergebnisse für die Endpunkte Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-CX24) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel der Teilpopulation FIGO 2014 Stadium III bis IVA der KEYNOTE A18

Studie: KEYNOTE A18 ^a	Baseline		Woche 60		Änderung von Baseline zu Woche 60		Pembrolizumab + RCHT ^b vs. Placebo + RCHT ^b			
	N ^c	Mittelwert (SD)	N ^c	Mittelwert (SD)	N ^d	Mittelwert [95 %-KI] ^e	Mittlere Änderung zu Woche 60		Standardisierte Mittelwertdifferenz zu Woche 60	
							[95 %-KI] ^e	p-Wert	[95 %-KI] ^f	
EORTC QLQ-C30 Globaler Gesundheitsstatus										
Globaler Gesundheitsstatus										
Pembrolizumab + RCHT ^b	261	64,46 (23,68)	177	75,66 (17,46)	272	10,29 [7,40; 13,18]	1,01	0,581	-	
Placebo + RCHT ^b	270	64,14 (21,93)	166	76,10 (19,04)	283	9,28 [6,33; 12,24]	[-2,58; 4,60]		-	
EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen										
Körperliche Funktion										
Pembrolizumab + RCHT ^b	261	83,78 (18,24)	177	90,58 (13,51)	272	4,75 [2,54; 6,96]	-0,42	0,772	-	
Placebo + RCHT ^b	270	83,41 (18,03)	166	92,21 (12,66)	283	5,17 [2,93; 7,41]	[-3,25; 2,42]		-	
Rollenfunktion										
Pembrolizumab + RCHT ^b	261	78,74 (27,23)	177	87,38 (21,71)	272	5,22 [1,99; 8,46]	-0,88	0,675	-	
Placebo + RCHT ^b	270	79,14 (26,04)	166	89,86 (19,05)	283	6,11 [2,81; 9,40]	[-5,01; 3,25]		-	
Emotionale Funktion										
Pembrolizumab + RCHT ^b	261	73,40 (21,94)	177	84,65 (19,15)	272	9,91 [7,11; 12,71]	4,50	0,018	0,24	
Placebo + RCHT ^b	270	72,75 (21,89)	166	81,93 (21,11)	283	5,41 [2,55; 8,27]	[0,78; 8,23]		[0,04; 0,43]	
Kognitive Funktion										
Pembrolizumab + RCHT ^b	261	84,35 (20,85)	177	86,35 (18,56)	272	-0,13 [-2,85; 2,60]	1,83	0,310	-	
Placebo + RCHT ^b	270	87,41 (18,73)	166	86,55 (19,32)	283	-1,96 [-4,72; 0,81]	[-1,71; 5,36]		-	
Soziale Funktion										
Pembrolizumab + RCHT ^b	261	80,71 (23,72)	177	87,48 (19,51)	272	6,10 [3,13; 9,06]	0,34	0,861	-	
Placebo + RCHT ^b	270	77,96 (24,32)	166	87,65 (19,76)	283	5,76 [2,75; 8,77]	[-3,43; 4,10]		-	

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

Studie: KEYNOTE A18 ^a	Baseline		Woche 60		Änderung von Baseline zu Woche 60		Pembrolizumab + RCHT ^b vs. Placebo + RCHT ^b		
	N ^c	Mittelwert (SD)	N ^c	Mittelwert (SD)	N ^d	Mittelwert [95 %-KI] ^e	Mittlere Änderung zu Woche 60		Standardisierte Mittelwertdifferenz zu Woche 60
							[95 %-KI] ^e	p-Wert	[95 %-KI] ^f
EORTC QLQ-CX24 Funktionsskalen									
Sexuelle Aktivität									
Pembrolizumab + RCHT ^b	255	95,43 (13,90)	174	94,06 (13,28)	271	-1,84 [-4,19; 0,52]	1,12	0,476	-
Placebo + RCHT ^b	258	94,19 (15,72)	164	91,26 (18,41)	278	-2,96 [-5,36; -0,55]	[-1,96; 4,20]		-
Sorge vor schmerzhaftem Geschlechtsverkehr, sexueller Aktivität und sexuellem Erleben									
Pembrolizumab + RCHT ^b	253	80,37 (30,95)	172	81,01 (31,44)	271	-0,09 [-4,23; 4,05]	-3,24	0,237	-
Placebo + RCHT ^b	257	80,93 (32,47)	164	86,79 (26,01)	278	3,15 [-1,05; 7,35]	[-8,61; 2,14]		-
Körperbild									
Pembrolizumab + RCHT ^b	259	82,76 (22,86)	177	88,14 (19,66)	272	4,95 [2,05; 7,86]	2,51	0,191	-
Placebo + RCHT ^b	267	79,94 (23,66)	166	85,74 (20,39)	281	2,44 [-0,51; 5,39]	[-1,26; 6,29]		-
<p>a: Datenschnitt: 08. Januar 2024</p> <p>b: Radiochemotherapie (RCHT) als simultane Behandlung mit Cisplatin und Radiotherapie (EBRT gefolgt von Brachytherapie)</p> <p>c: Anzahl der Patient:innen: Full-Analysis-Set; Teilpopulation FIGO 2014 Stadium III bis IVA; für die Daten zum entsprechenden Zeitpunkt vorliegen</p> <p>d: Anzahl der Patient:innen: Full-Analysis-Set; Teilpopulation FIGO 2014 Stadium III bis IVA; für die Daten für die Analyse vorliegen</p> <p>e: Basierend auf constrained longitudinal data analysis Modell mit PRO-Wert als abhängige Variable und Behandlung-Visite-Interaktion als Kovariate</p> <p>f: Die standardisierte Mittelwertdifferenz (Hedges' g) wird nur berechnet, wenn das Konfidenzintervall für die Mittelwertsdifferenz die Null ausschließt</p> <p>EBRT: External Beam Radiotherapie; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Core 30; EORTC QLQ-CX24: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cervical Cancer Module 24 Items; FIGO: International Federation of Gynecology and Obstetrics; KI: Konfidenzintervall; PRO: Patient Reported Outcome; QoL: Quality of Life; RCHT: Radiochemotherapie; SD: Standardabweichung</p>									

In der cLDA-Auswertung der Funktionsskalen und des globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 zeigt sich in der Funktionsskala Emotionale Funktion ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten des Interventionsarms (Mittelwertdifferenz [95 %-KI]: 4,50 [0,78; 8,23]; p = 0.018). Für diese Funktionsskalen liegt das jeweilige 95 %-KI zu Hedges' g nicht vollständig außerhalb des Bereichs von -0,2 bis 0,2, sodass davon auszugehen ist, dass die Effektschätzer in einem irrelevanten Bereich liegen. Für alle übrigen Funktionsskalen, sowie den

Globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede beobachtet (Tabelle 4-42; Abbildung 39 bis Abbildung 44).

In der cLDA-Auswertung der Funktionsskalen des EORTC QLQ-CX24 zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied (Tabelle 4-42; Abbildung 45 bis Abbildung 47). Für die Funktionsskala Sexueller Genuss des EORTC QLQ-CX24 wurden lediglich Werte von Patient:innen eingeschlossen, welche gemäß der Skala Sexuelle Aktivität des EORTC QLQ-CX24 als sexuell aktiv dokumentiert wurden. Aufgrund der geringen Anzahl an eingeschlossenen Patient:innen in dieser Skala und dahingehenden Konvergenzproblemen des cLDA-Modells konnte die Analyse der Skala Sexuelle Genuss des EORTC QLQ-CX24 nicht durchgeführt werden (siehe Abbildung 55).

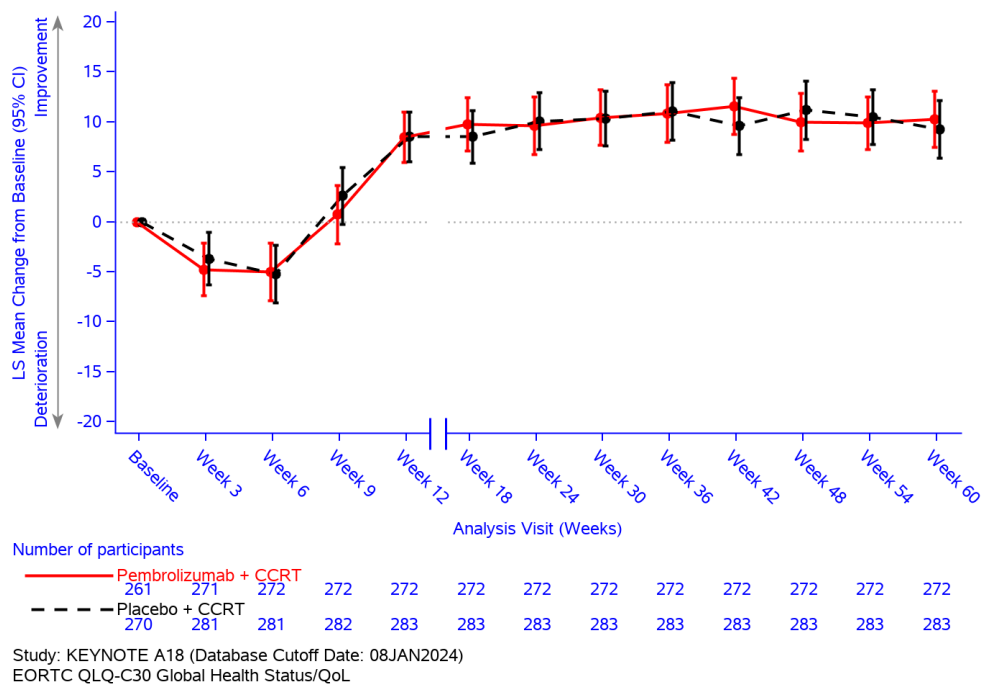


Abbildung 39: Auswertung über den Studienverlauf für den globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 der Teilpopulation FIGO 2014 Stadium III bis IVA der Studie KEYNOTE A18

CI: Konfidenzintervall; CCRT: Radiochemotherapie; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core Questionnaire; FIGO: Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique; LS: Least Squares; QoL: Quality of Life

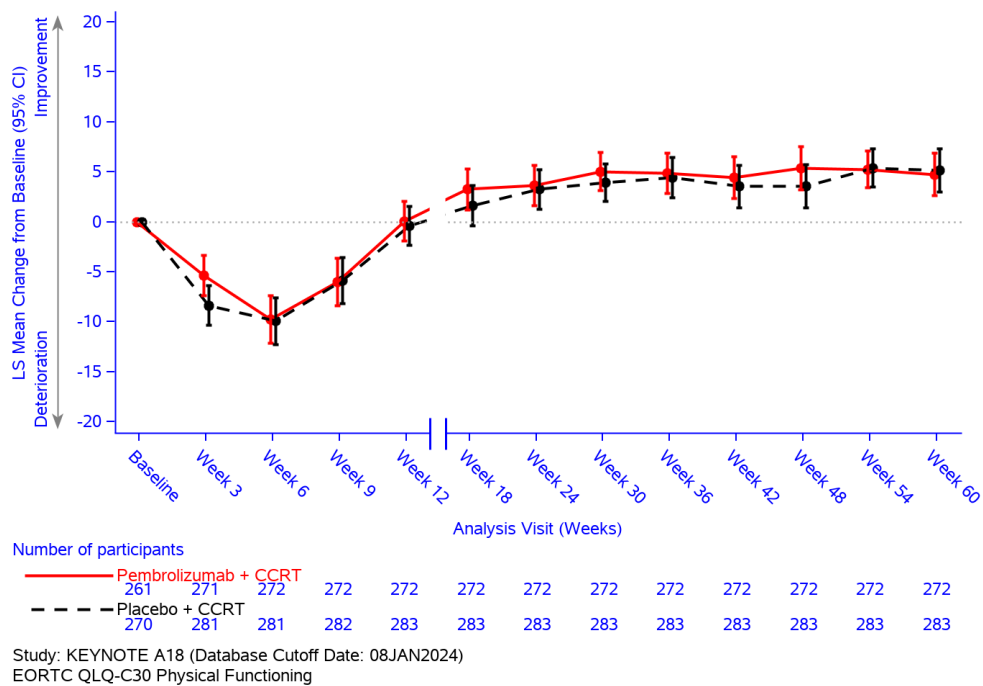


Abbildung 40: Auswertung über den Studienverlauf für die Funktionsskala Körperliche Funktion des EORTC QLQ-C30 der Teilpopulation FIGO 2014 Stadium III bis IVA der Studie KEYNOTE A18

CI: Konfidenzintervall; CCRT: Radiochemotherapie; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core Questionnaire; FIGO: Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique; LS: Least Squares

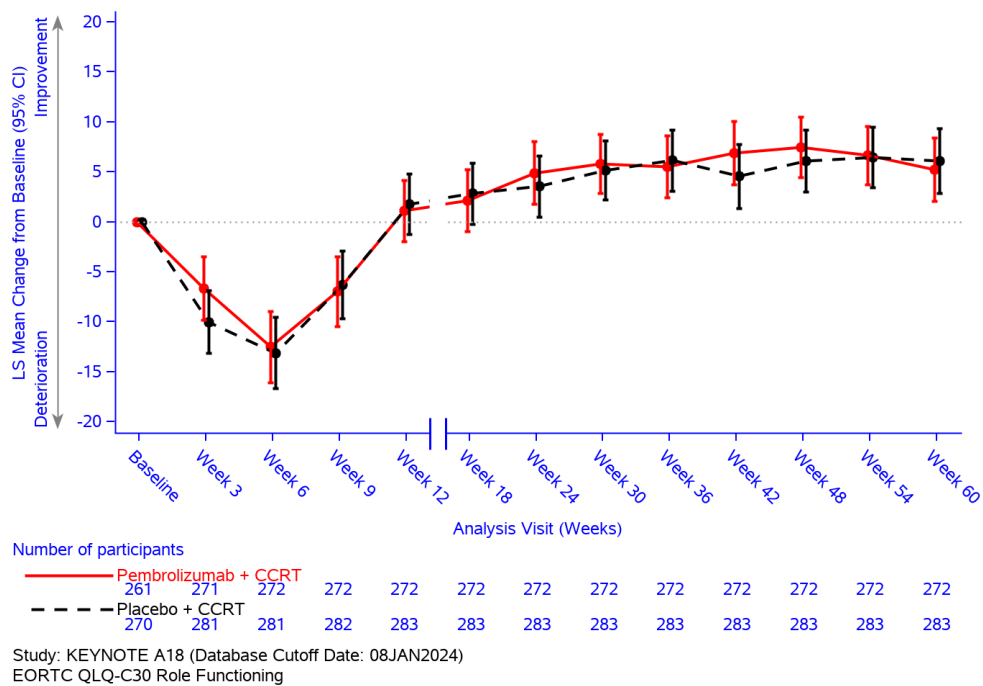


Abbildung 41: Auswertung über den Studienverlauf für die Funktionsskala Rollenfunktion des EORTC QLQ-C30 der Teilpopulation FIGO 2014 Stadium III bis IVA der Studie KEYNOTE A18

CI: Konfidenzintervall; CCRT: Radiochemotherapie; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core Questionnaire; FIGO: Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique; LS: Least Squares

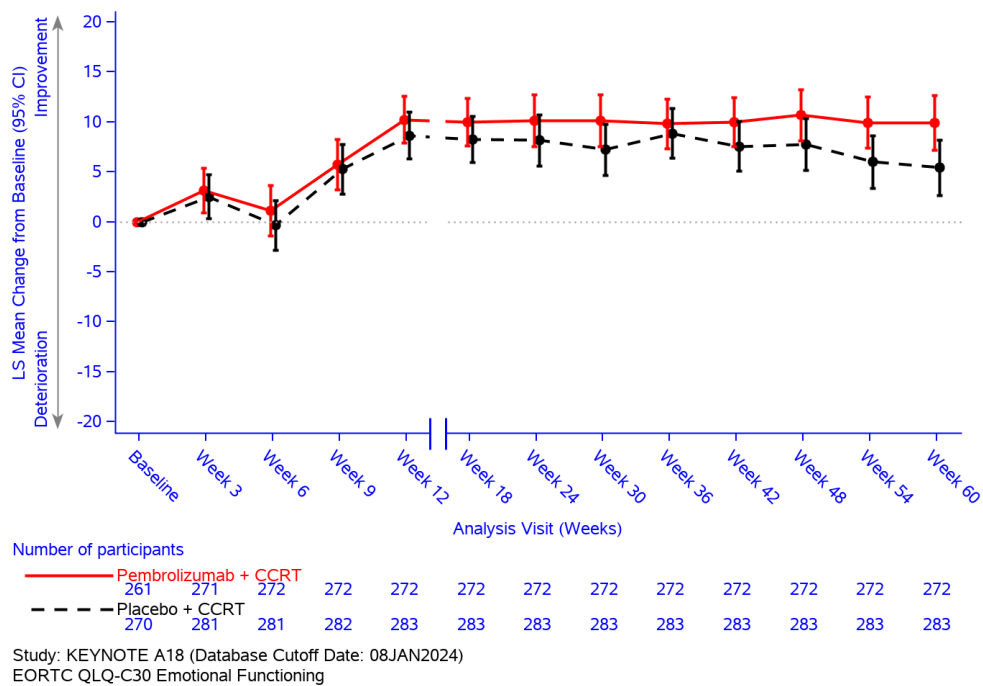


Abbildung 42: Auswertung über den Studienverlauf für die Funktionsskala Emotionale Funktion des EORTC QLQ-C30 der Teilpopulation FIGO 2014 Stadium III bis IVA der Studie KEYNOTE A18

CI: Konfidenzintervall; CCRT: Radiochemotherapie; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core Questionnaire; FIGO: Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique; LS: Least Squares

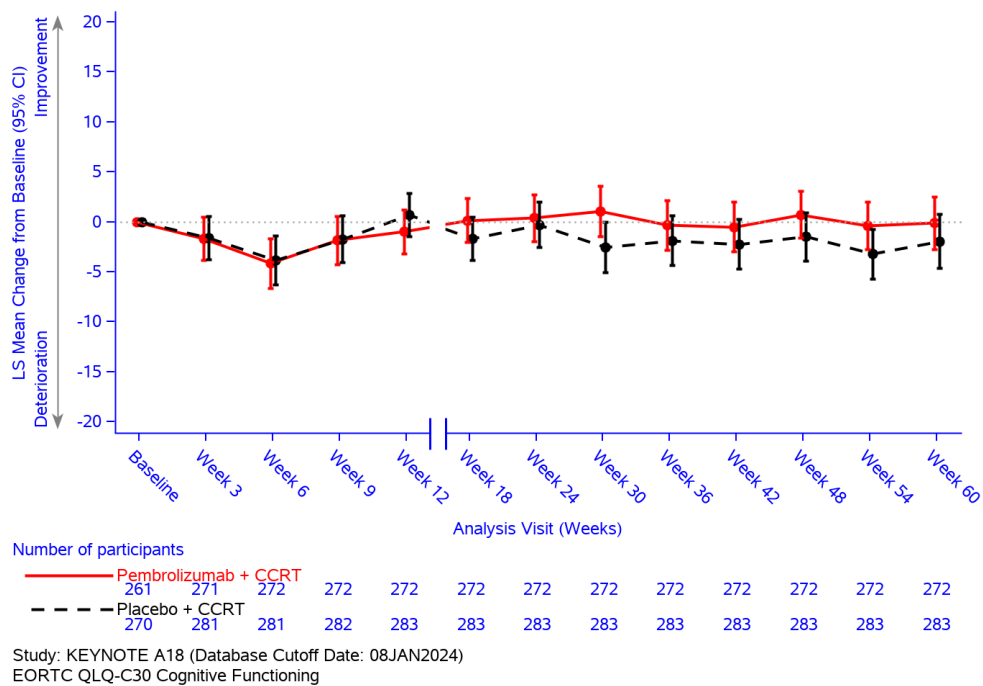


Abbildung 43: Auswertung über den Studienverlauf für die Funktionsskala Kognitive Funktion des EORTC QLQ-C30 der Teilpopulation FIGO 2014 Stadium III bis IVA der Studie KEYNOTE A18

CI: Konfidenzintervall; CCRT: Radiochemotherapie; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core Questionnaire; FIGO: Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique; LS: Least Squares

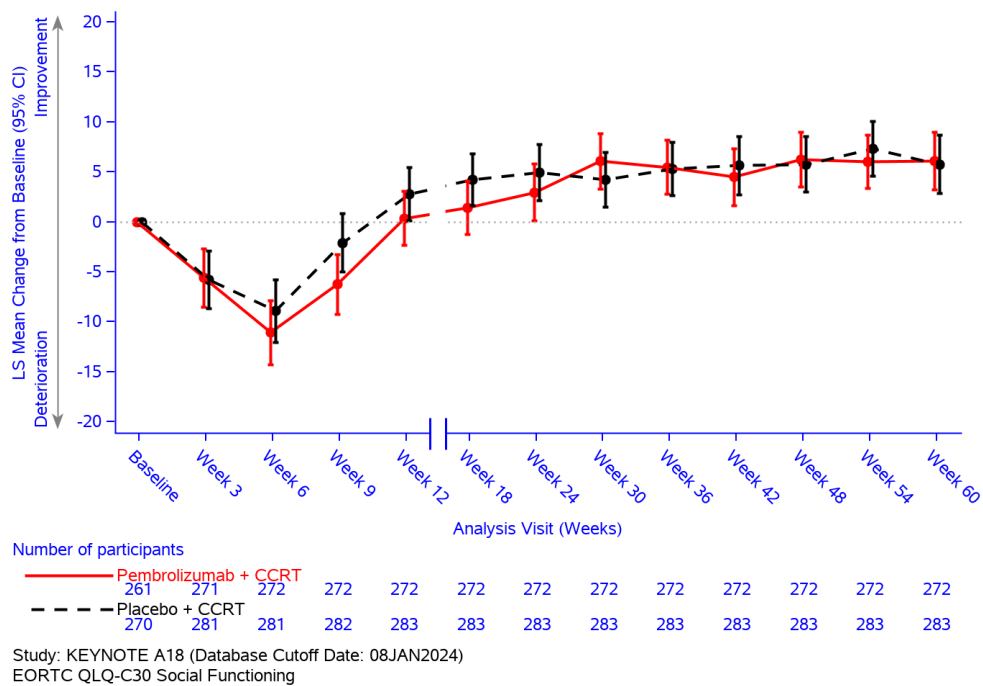


Abbildung 44: Auswertung über den Studienverlauf für die Funktionsskala Soziale Funktion des EORTC QLQ-C30 der Teilpopulation FIGO 2014 Stadium III bis IVA der Studie KEYNOTE A18

CI: Konfidenzintervall; CCRT: Radiochemotherapie; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core Questionnaire; FIGO: Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique; LS: Least Squares

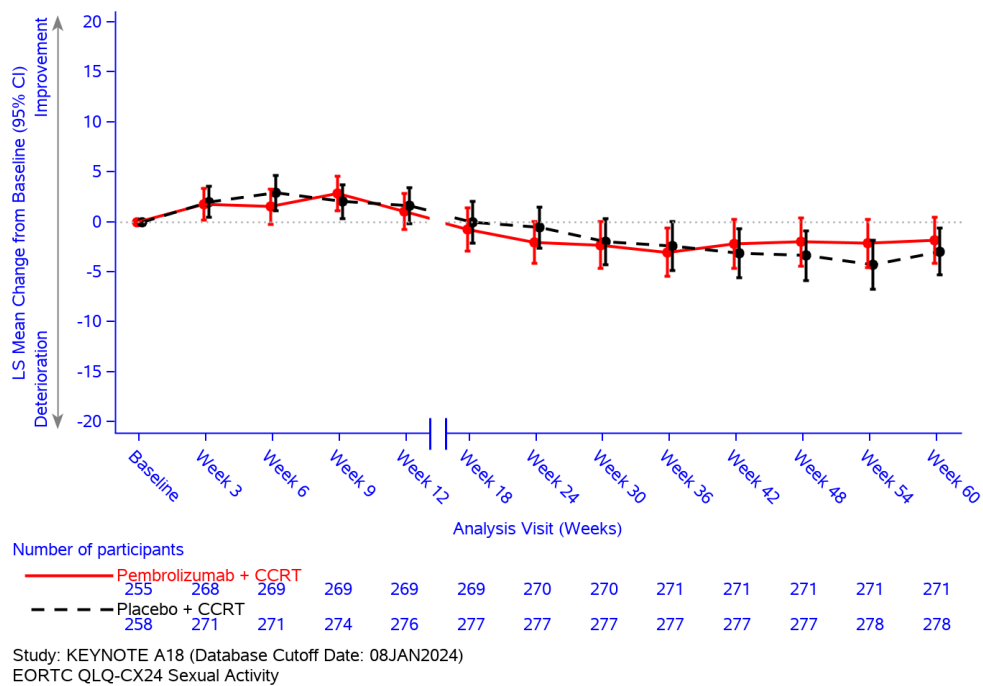


Abbildung 45: Auswertung über den Studienverlauf für die Funktionsskala Sexuelle Aktivität des EORTC QLQ-CX24 der Teilpopulation FIGO 2014 Stadium III bis IVA der Studie KEYNOTE A18

CI: Konfidenzintervall; CCRT: Radiochemotherapie; EORTC QLQ-CX24: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Cervical Cancer Module; FIGO: Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique; LS: Least Squares

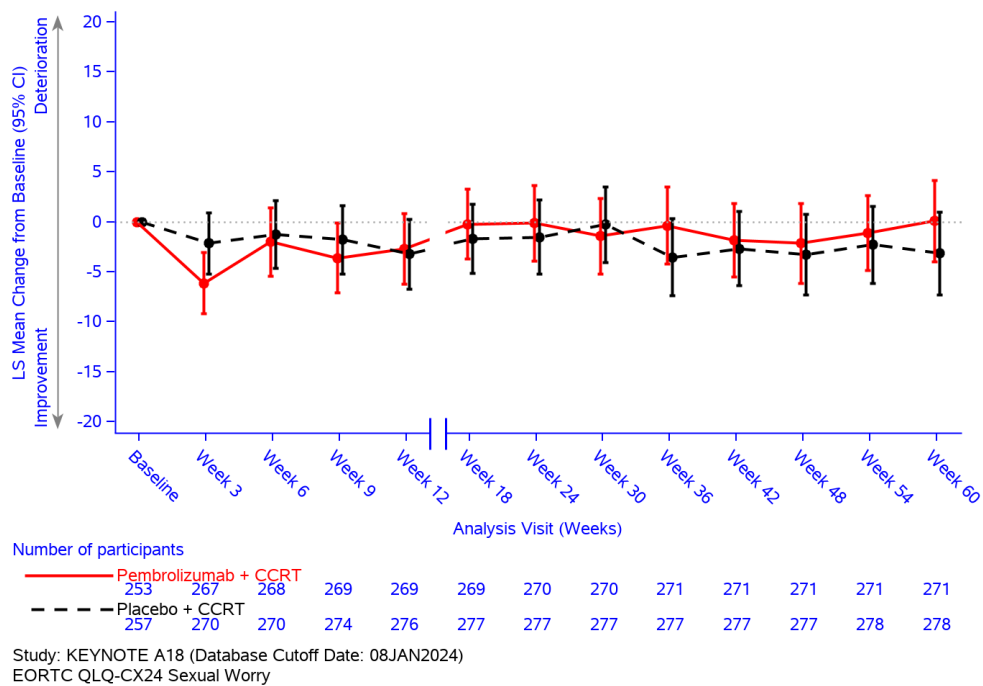


Abbildung 46: Auswertung über den Studienverlauf für die Funktionsskala Sorge vor schmerzhaftem Geschlechtsverkehr, sexueller Aktivität und sexuellem Erleben des EORTC QLQ-CX24 der Teilpopulation FIGO 2014 Stadium III bis IVA der Studie KEYNOTE A18

CI: Konfidenzintervall; CCRT: Radiochemotherapie; EORTC QLQ-CX24: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Cervical Cancer Module; FIGO: Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique; LS: Least Squares

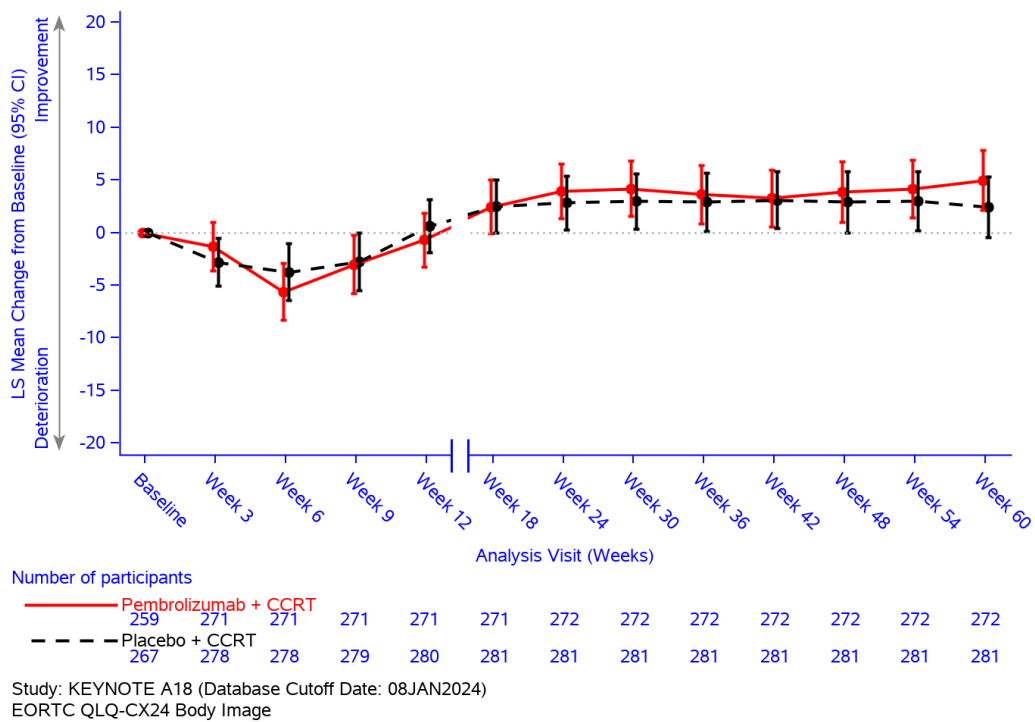
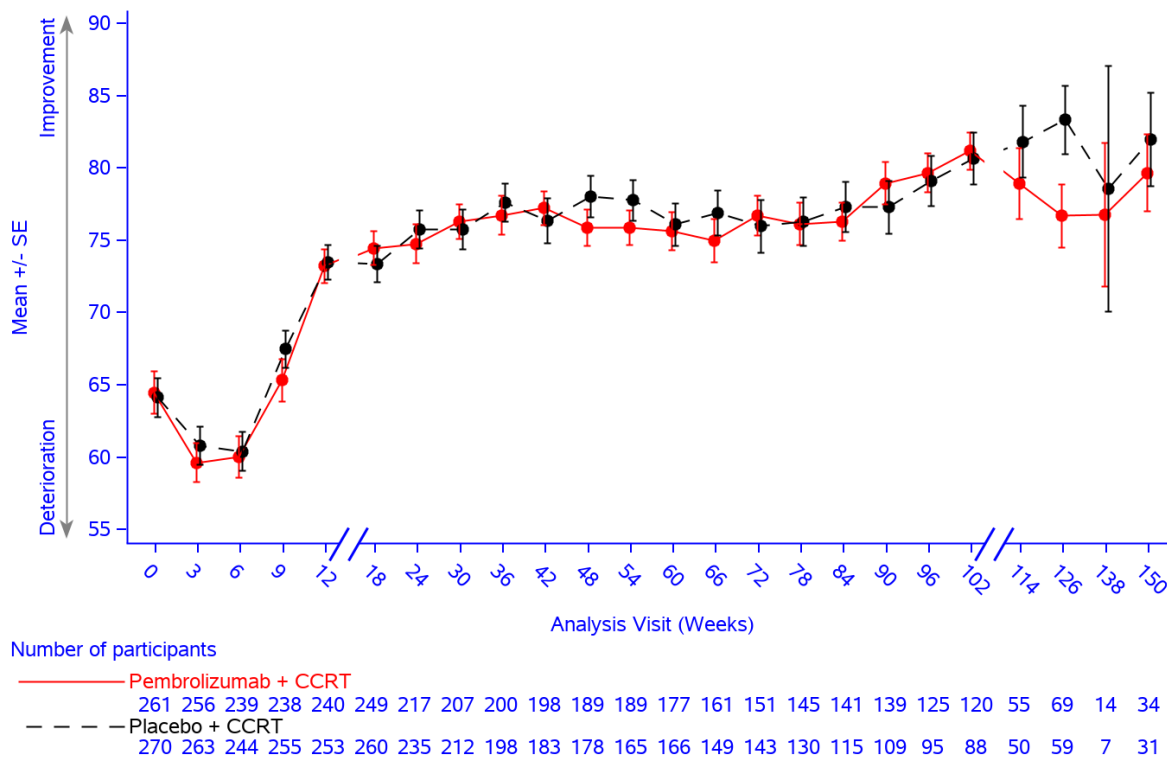


Abbildung 47: Auswertung über den Studienverlauf für die Funktionsskala Körperbild des EORTC QLQ-CX24 der Teilpopulation FIGO 2014 Stadium III bis IVA der Studie KEYNOTE A18

CI: Konfidenzintervall; CCRT: Radiochemotherapie; EORTC QLQ-CX24: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Cervical Cancer Module; FIGO: Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique; LS: Least Squares

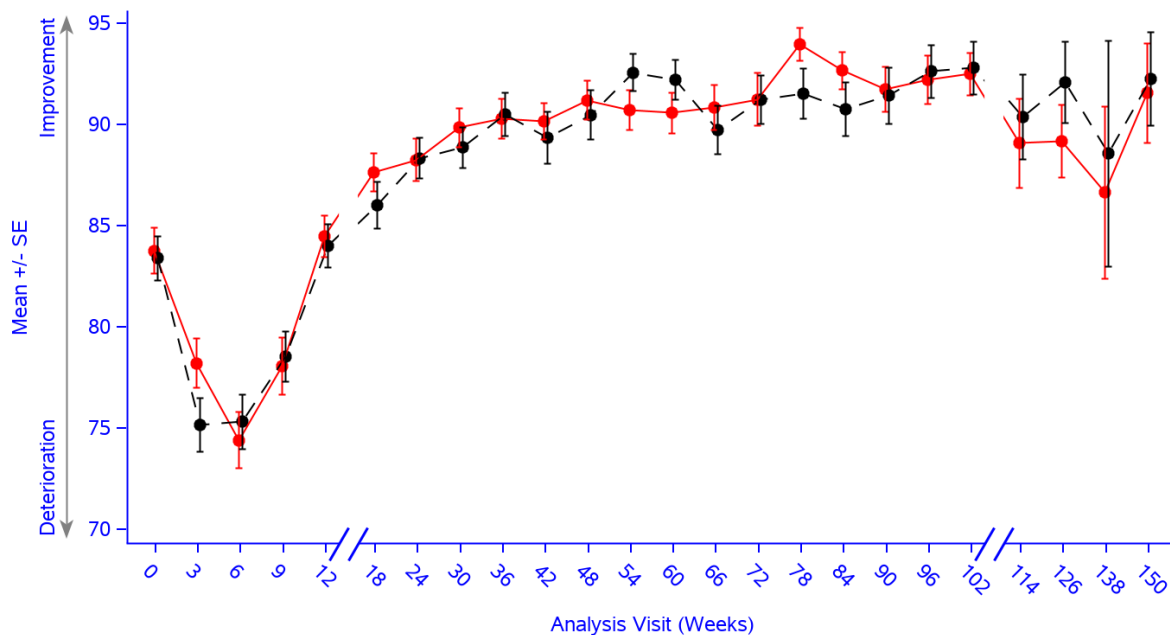
Auswertung über den Studienverlauf**EORTC QLQ-C30*****EORTC QLQ-C30: Globaler Gesundheitsstatus***

Study: KEYNOTE A18 (Database Cutoff Date: 08JAN2024)
EORTC QLQ-C30 Global Health Status/QoL

Abbildung 48: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler des Globalen Gesundheitsstatus zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Teilpopulation FIGO 2014 Stadium III bis IVA der Studie KEYNOTE A18 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

CCRT: Radiochemotherapie; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core Questionnaire; QoL: Quality of Life; FIGO: Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique; SE: Standard Error

Aus Abbildung 48 ist ersichtlich, dass sich die Werte des globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 zwischen den Patient:innen, die Pembrolizumab in Kombination mit Radiochemotherapie erhielten und den Patient:innen, die Placebo in Kombination mit Radiochemotherapie erhielten, kaum unterscheiden. Nach erstmaliger Verschlechterung verbessern sich die Werte und bleiben im weiteren Studienverlauf nahezu identisch auf einem gleichbleibenden Niveau. Der steigende Standardfehler zum Ende der Beobachtungszeit und die damit einhergehende wachsende Unsicherheit der Schätzung sind auf den sinkenden Stichprobenumfang zurückzuführen.

EORTC QLQ-C30: Funktionsskala Körperliche Funktion

Number of participants

— Pembrolizumab + CCRT

261 256 239 238 240 249 217 207 200 198 189 189 177 161 151 145 141 139 125 120 55 69 14 34

- - - Placebo + CCRT

270 263 244 255 253 260 235 212 198 183 178 165 166 149 143 130 115 109 95 88 50 59 7 31

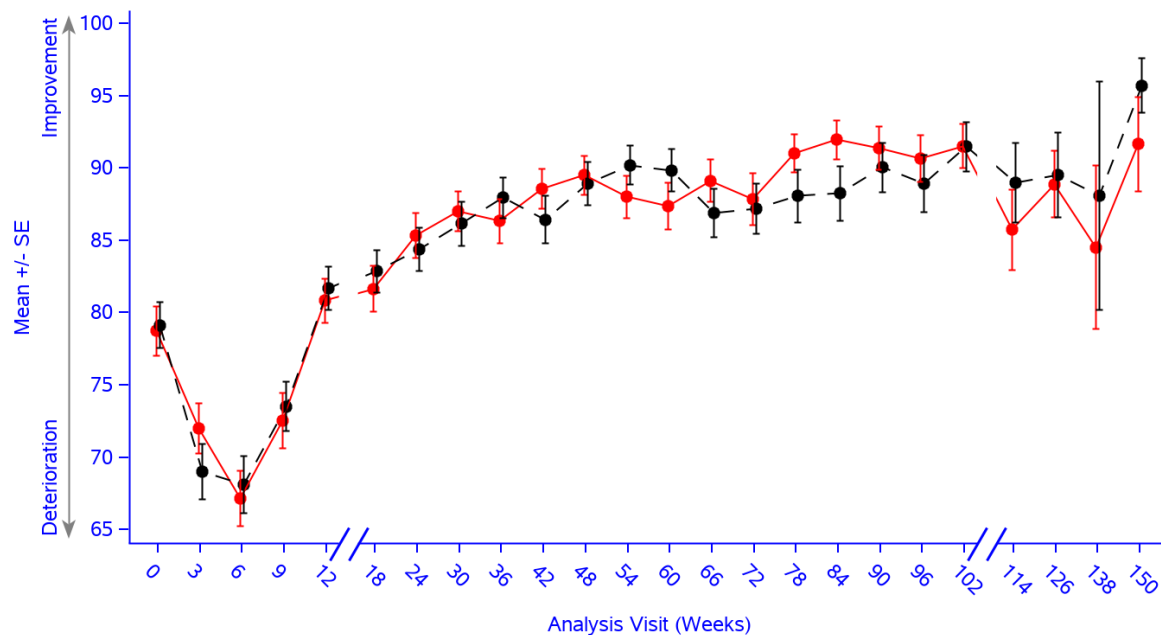
Study: KEYNOTE A18 (Database Cutoff Date: 08JAN2024)

EORTC QLQ-C30 Physical Functioning

Abbildung 49: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Funktionsskala Körperliche Funktion zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Teilpopulation FIGO 2014 Stadium III bis IVA der Studie KEYNOTE A18 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

CCRT: Radiochemotherapie; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core Questionnaire; FIGO: Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique; SE: Standard Error

Aus Abbildung 49 ist ersichtlich, dass sich die Werte der Funktionsskala Körperliche Funktion des EORTC QLQ-C30 zwischen den Patient:innen, die Pembrolizumab in Kombination mit Radiochemotherapie erhielten und den Patient:innen, die Placebo in Kombination mit Radiochemotherapie erhielten, kaum unterscheiden. Nach erstmaliger Verschlechterung verbessern sich die Werte und bleiben im weiteren Studienverlauf nahezu identisch auf einem gleichbleibenden Niveau. Der steigende Standardfehler zum Ende der Beobachtungszeit und die damit einhergehende wachsende Unsicherheit der Schätzung sind auf den sinkenden Stichprobenumfang zurückzuführen.

EORTC QLQ-C30: Funktionsskala Rollenfunktion

Number of participants

— Pembrolizumab + CCRT

261 256 239 238 240 249 217 207 200 198 189 189 177 161 151 145 141 139 125 120

- - - Placebo + CCRT

270 263 244 255 253 260 235 212 198 183 178 165 166 149 143 130 115 109 95 88 50 69 14 34

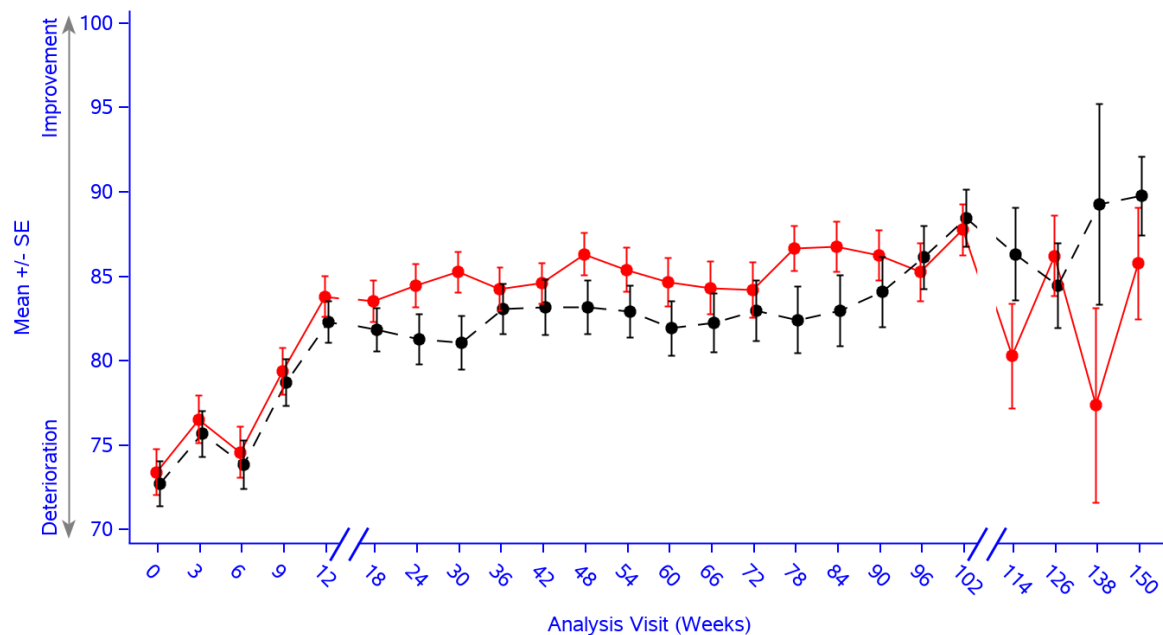
Study: KEYNOTE A18 (Database Cutoff Date: 08JAN2024)

EORTC QLQ-C30 Role Functioning

Abbildung 50: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Funktionsskala Rollenfunktion zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Teilpopulation FIGO 2014 Stadium III bis IVA der Studie KEYNOTE A18 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

CCRT: Radiochemotherapie; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core Questionnaire; FIGO: Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique; SE: Standard Error

Aus Abbildung 50 ist ersichtlich, dass sich die Werte der Funktionsskala Rollenfunktion des EORTC QLQ-C30 zwischen den Patient:innen, die Pembrolizumab in Kombination mit Radiochemotherapie erhielten und den Patient:innen, die Placebo in Kombination mit Radiochemotherapie erhielten, kaum unterscheiden. Nach erstmaliger Verschlechterung verbessern sich die Werte und bleiben im weiteren Studienverlauf nahezu identisch auf einem gleichbleibenden Niveau. Der steigende Standardfehler zum Ende der Beobachtungszeit und die damit einhergehende wachsende Unsicherheit der Schätzung sind auf den sinkenden Stichprobenumfang zurückzuführen.

EORTC QLQ-C30: Funktionsskala Emotionale Funktion

Number of participants

— Pembrolizumab + CCRT

261 256 239 238 240 249 217 207 200 198 189 189 177 161 151 145 141 139 125 120

- - - Placebo + CCRT

270 263 244 255 253 260 235 212 198 183 178 165 166 149 143 130 115 109 95 88

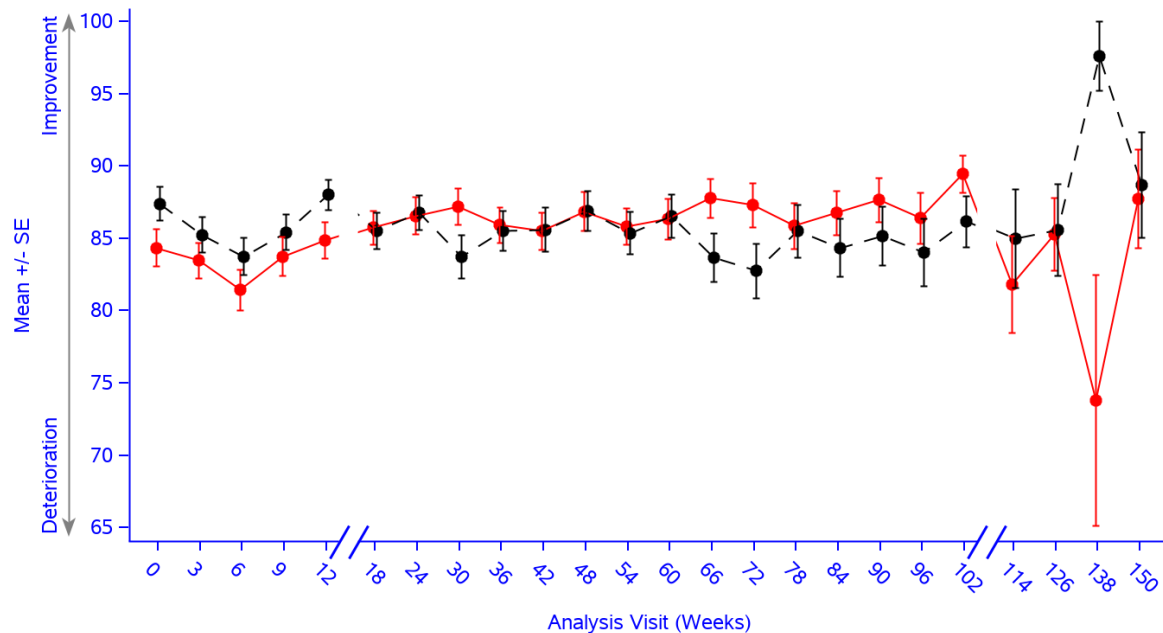
Study: KEYNOTE A18 (Database Cutoff Date: 08JAN2024)

EORTC QLQ-C30 Emotional Functioning

Abbildung 51: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Funktionsskala Emotionale Funktion zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Teilpopulation FIGO 2014 Stadium III bis IVA der Studie KEYNOTE A18 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

CCRT: Radiochemotherapie; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core Questionnaire; FIGO: Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique; SE: Standard Error

Aus Abbildung 51 ist ersichtlich, dass sich die Werte der Funktionsskala Emotionale Funktion des EORTC QLQ-C30 zwischen den Patient:innen, die Pembrolizumab in Kombination mit Radiochemotherapie erhielten und den Patient:innen, die Placebo in Kombination mit Radiochemotherapie erhielten, kaum unterscheiden. Die Werte verbessern sich im Studienverlauf und bleiben nahezu identisch auf einem gleichbleibenden Niveau. Der steigende Standardfehler zum Ende der Beobachtungszeit und die damit einhergehende wachsende Unsicherheit der Schätzung sind auf den sinkenden Stichprobenumfang zurückzuführen.

EORTC QLQ-C30: Funktionsskala Kognitive Funktion

Number of participants

— Pembrolizumab + CCRT

261 256 239 238 240 249 217 207 200 198 189 189 177 161 151 145 141 139 125 120 55 69 14 34

- - - Placebo + CCRT

270 263 244 255 253 260 235 212 198 183 178 165 166 149 143 130 115 109 95 88 50 59 7 31

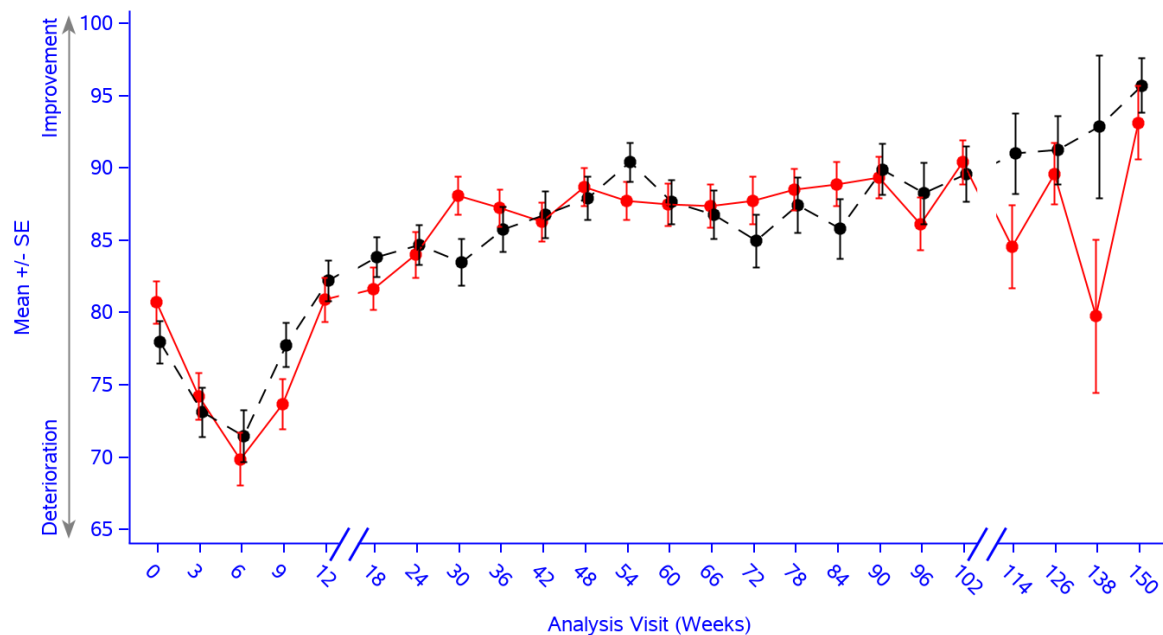
Study: KEYNOTE A18 (Database Cutoff Date: 08JAN2024)

EORTC QLQ-C30 Cognitive Functioning

Abbildung 52: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Funktionsskala Kognitive Funktion zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Teilpopulation FIGO 2014 Stadium III bis IVA der Studie KEYNOTE A18 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

CCRT: Radiochemotherapie; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core Questionnaire; FIGO: Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique; SE: Standard Error

Aus Abbildung 52 ist ersichtlich, dass sich die Werte der Funktionsskala Kognitive Funktion des EORTC QLQ-C30 zwischen den Patient:innen, die Pembrolizumab in Kombination mit Radiochemotherapie erhielten und den Patient:innen, die Placebo in Kombination mit Radiochemotherapie erhielten, kaum unterscheiden. Die Werte bleiben auch im weiteren Studienverlauf nahezu identisch auf einem gleichbleibenden Niveau. Der steigende Standardfehler zum Ende der Beobachtungszeit und die damit einhergehende wachsende Unsicherheit der Schätzung sind auf den sinkenden Stichprobenumfang zurückzuführen.

EORTC QLQ-C30: Funktionsskala Soziale Funktion

Number of participants

— Pembrolizumab + CCRT

261 256 239 238 240 249 217 207 200 198 189 189 177 161 151 145 141 139 125 120 55 69 14 34

- - - Placebo + CCRT

270 263 244 255 253 260 235 212 198 183 178 165 166 149 143 130 115 109 95 88 50 59 7 31

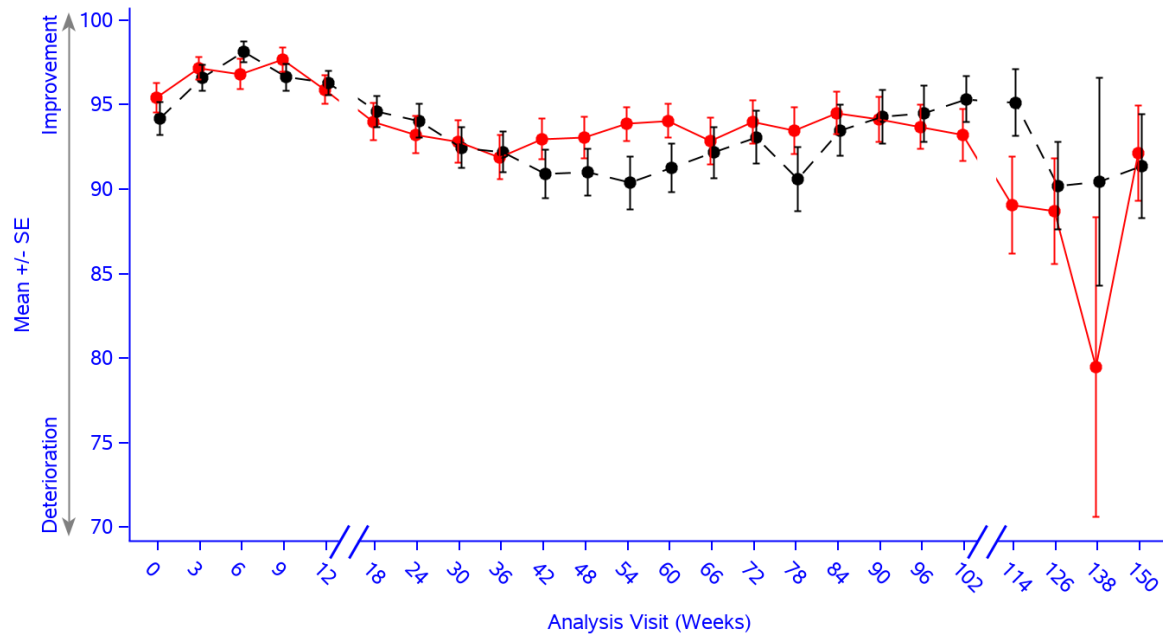
Study: KEYNOTE A18 (Database Cutoff Date: 08JAN2024)

EORTC QLQ-C30 Social Functioning

Abbildung 53: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Funktionsskala Soziale Funktion zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Teilpopulation FIGO 2014 Stadium III bis IVA der Studie KEYNOTE A18 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

CCRT: Radiochemotherapie; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core Questionnaire; FIGO: Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique; SE: Standard Error

Aus Abbildung 53 ist ersichtlich, dass sich die Werte der Funktionsskala Soziale Funktion des EORTC QLQ-C30 zwischen den Patient:innen, die Pembrolizumab in Kombination mit Radiochemotherapie erhielten und den Patient:innen, die Placebo in Kombination mit Radiochemotherapie erhielten, kaum unterscheiden. Nach erstmaliger Verschlechterung verbessern sich die Werte und bleiben im weiteren Studienverlauf nahezu identisch auf einem gleichbleibenden Niveau. Der steigende Standardfehler zum Ende der Beobachtungszeit und die damit einhergehende wachsende Unsicherheit der Schätzung sind auf den sinkenden Stichprobenumfang zurückzuführen.

EORTC QLQ-CX24*EORTC QLQ-CX24: Funktionsskala Sexuelle Aktivität*

Number of participants

— Pembrolizumab + CCRT

255 248 232 231 236 245 212 205 198 195 188 185 174 159 150 143 140 137 122 118

- - - Placebo + CCRT

258 257 236 249 244 254 230 204 193 180 175 163 164 145 140 128 113 105 91 86 48 58 7 31

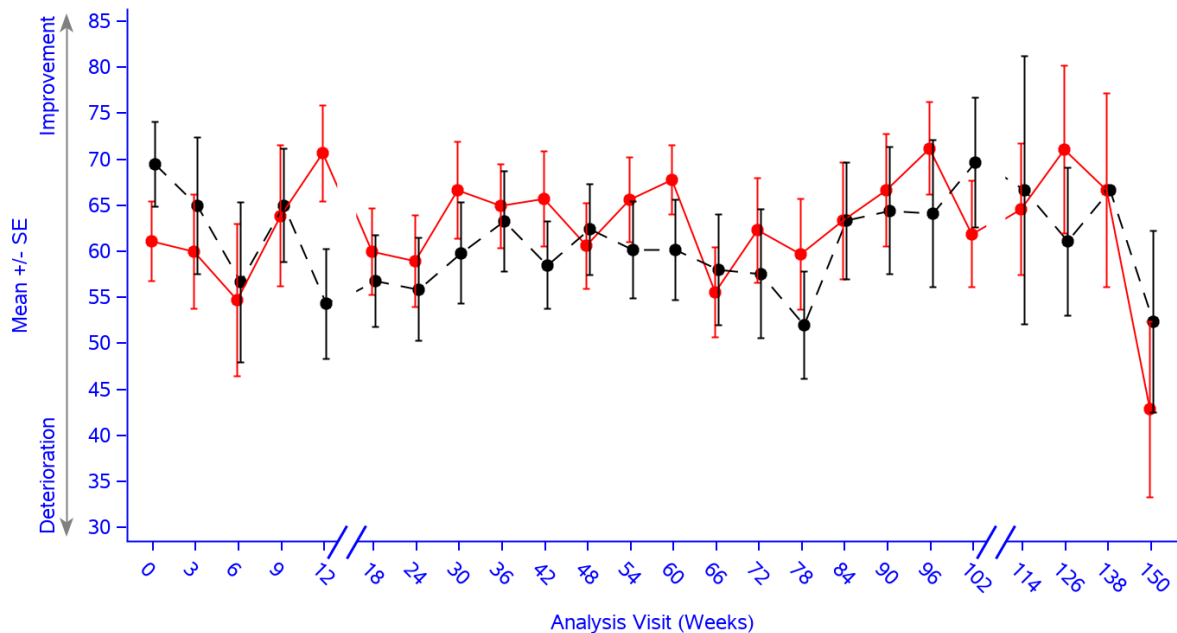
Study: KEYNOTE A18 (Database Cutoff Date: 08JAN2024)

EORTC QLQ-CX24 Sexual Activity

Abbildung 54: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Funktionsskala Sexuelle Aktivität zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-CX24 aus der Teilpopulation FIGO 2014 Stadium III bis IVA der Studie KEYNOTE A18 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

CCRT: Radiochemotherapie; EORTC QLQ-CX24: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Cervical Cancer Module; FIGO: Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique; SE: Standard Error

Aus Abbildung 54 ist ersichtlich, dass sich die Werte der Funktionsskala Sexuelle Aktivität des EORTC QLQ-CX24 zwischen den Patient:innen, die Pembrolizumab in Kombination mit Radiochemotherapie erhielten und den Patient:innen, die Placebo in Kombination mit Radiochemotherapie erhielten, kaum unterscheiden. Die Werte bleiben auch im weiteren Studienverlauf nahezu identisch auf einem gleichbleibenden Niveau. Der steigende Standardfehler zum Ende der Beobachtungszeit und die damit einhergehende wachsende Unsicherheit der Schätzung sind auf den sinkenden Stichprobenumfang zurückzuführen.

EORTC QLQ-CX24: Funktionsskala Sexueller Genuss

Number of participants

— Pembrolizumab + CCRT

24 20 14 12 25 35 39 35 39 35 33 32 30 30 23 24 20 21 22 21 16 15 5 7

- - - Placebo + CCRT

35 20 10 27 37 34 39 39 41 39 36 36 27 22 25 20 15 13 11 7 12 2 7

Study: KEYNOTE A18 (Database Cutoff Date: 08JAN2024)

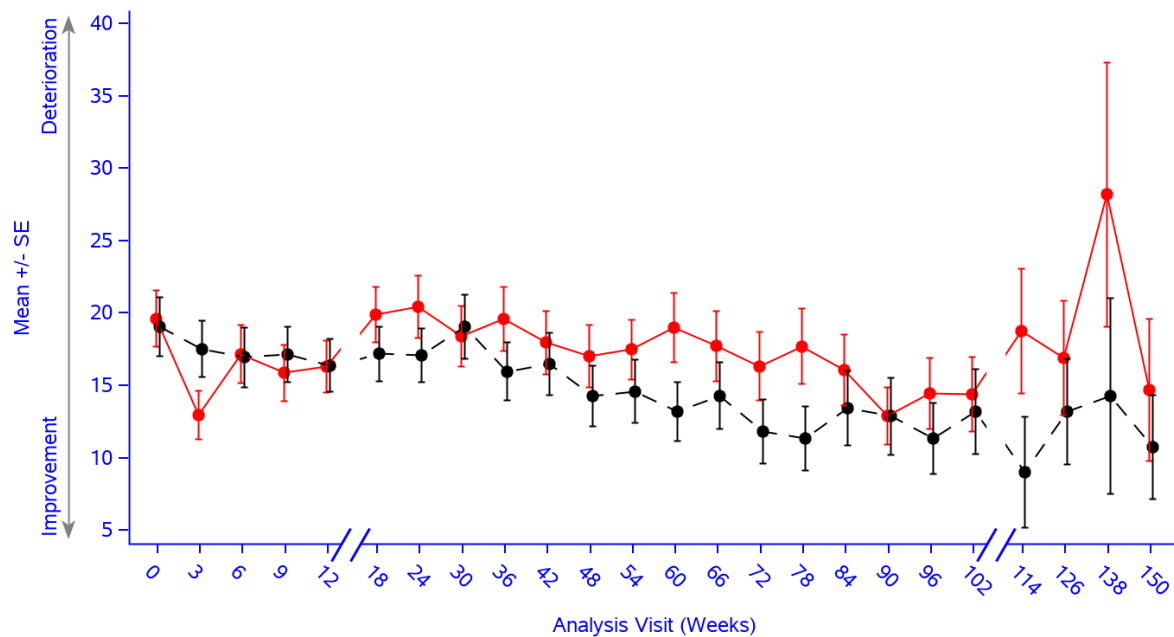
EORTC QLQ-CX24 Sexual Enjoyment

Abbildung 55: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Funktionsskala Sexueller Genuss zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-CX24 aus der Teilpopulation FIGO 2014 Stadium III bis IVA der Studie KEYNOTE A18 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

CCRT: Radiochemotherapie; EORTC QLQ-CX24: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Cervical Cancer Module; FIGO: Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique; SE: Standard Error

Aus Abbildung 55 ist ersichtlich, dass lediglich wenige Patient:innen in die Analyse eingeschlossen werden konnten, welche gemäß der Skala Sexuelle Aktivität des EORTC QLQ-CX24 als sexuell aktiv dokumentiert wurden. Aufgrund der geringen Anzahl an eingeschlossenen Patient:innen ist ein großer Standardfehler über den gesamten Studienverlauf ersichtlich.

EORTC QLQ-CX24: Funktionsskala Sorge vor schmerzhaftem Geschlechtsverkehr, sexueller Aktivität und sexuellem Erleben



Number of participants

— Pembrolizumab + CCRT

253 247 231 229 235 243 212 203 197 193 186 183 172 158 149 143 139 137 122 118 55 65 13 34

- - - Placebo + CCRT

257 255 234 247 242 254 230 203 194 180 175 162 164 147 141 129 114 106 91 86 48 58 7 31

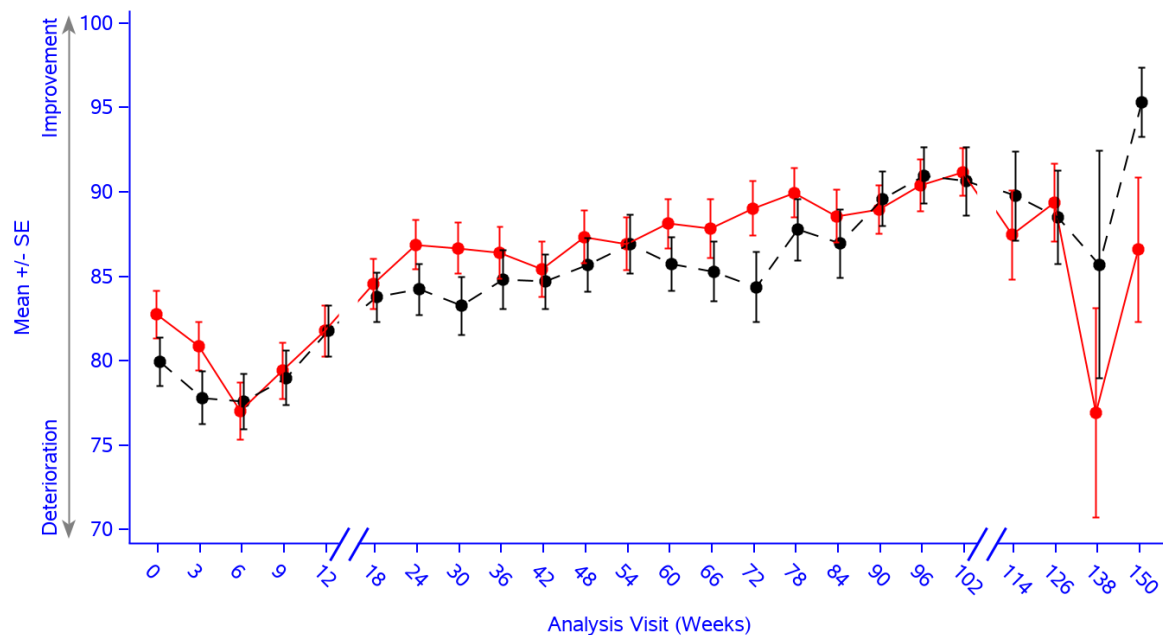
Study: KEYNOTE A18 (Database Cutoff Date: 08JAN2024)

EORTC QLQ-CX24 Sexual Worry

Abbildung 56: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Funktionsskala Sorge vor schmerzhaftem Geschlechtsverkehr, sexueller Aktivität und sexuellem Erleben zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-CX24 aus der Teilpopulation FIGO 2014 Stadium III bis IVA der Studie KEYNOTE A18 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

CCRT: Radiochemotherapie; EORTC QLQ-CX24: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Cervical Cancer Module; FIGO: Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique; SE: Standard Error

Aus Abbildung 56 ist ersichtlich, dass sich die Werte der Funktionsskala Sorge vor schmerzhaftem Geschlechtsverkehr, sexueller Aktivität und sexuellem Erleben des EORTC QLQ-CX24 zwischen den Patient:innen, die Pembrolizumab in Kombination mit Radiochemotherapie erhielten und den Patient:innen, die Placebo in Kombination mit Radiochemotherapie erhielten, kaum unterscheiden. Die Werte bleiben auch im weiteren Studienverlauf nahezu identisch auf einem gleichbleibenden Niveau. Der steigende Standardfehler zum Ende der Beobachtungszeit und die damit einhergehende wachsende Unsicherheit der Schätzung sind auf den sinkenden Stichprobenumfang zurückzuführen.

EORTC QLQ-CX24: Funktionsskala Körperbild

Number of participants

— Pembrolizumab + CCRT

259 251 236 237 239 248 217 207 200 197 189 189 177 161 151 145 141 139 125 120

- - - Placebo + CCRT

267 262 243 254 249 259 234 210 197 183 178 165 166 149 143 130 115 108 95 88 50 59 7 31

Study: KEYNOTE A18 (Database Cutoff Date: 08JAN2024)

EORTC QLQ-CX24 Body Image

Abbildung 57: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Funktionsskala Körperbild zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-CX24 aus der Teilpopulation FIGO 2014 Stadium III bis IVA der Studie KEYNOTE A18 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

CCRT: Radiochemotherapie; EORTC QLQ-CX24: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Cervical Cancer Module; FIGO: Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique; SE: Standard Error

Aus Abbildung 57 ist ersichtlich, dass sich die Werte der Funktionsskala Körperbild des EORTC QLQ-CX24 zwischen den Patient:innen, die Pembrolizumab in Kombination mit Radiochemotherapie erhielten und den Patient:innen, die Placebo in Kombination mit Radiochemotherapie erhielten, kaum unterscheiden. Nach erstmaliger Verschlechterung verbessern sich die Werte und bleiben im weiteren Studienverlauf nahezu identisch auf einem gleichbleibenden Niveau. Der steigende Standardfehler zum Ende der Beobachtungszeit und die damit einhergehende wachsende Unsicherheit der Schätzung sind auf den sinkenden Stichprobenumfang zurückzuführen.

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

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

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

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

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

Tabelle 4-43: Operationalisierung des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten

Studie	Operationalisierung
KEYNOTE A18	<p>Folgende Endpunkte werden unter dem Endpunkt Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten zusammengefasst:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Unerwünschte Ereignisse gesamt • Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse • Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) • Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse <p><u>Unerwünschte Ereignisse gesamt</u></p> <p>Der Endpunkt unerwünschte Ereignisse gesamt ist definiert als der Anteil der Patient:innen mit einem unerwünschten Ereignis jeglichen Schweregrades während des Studienverlaufs. 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>Der Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse ist definiert als der Anteil der Patient:innen mit einem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis während des Studienverlaufs. Ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis ist jegliches unerwünschtes Ereignis, das mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Es ist tödlich • Es ist lebensbedrohlich • Es führt zur Hospitalisierung der Patient:innen oder zur Verlängerung eines bereits bestehenden stationären Aufenthalts • Es führt zu anhaltender oder bedeutender Einschränkung oder Behinderung • Es zieht eine angeborene Anomalie oder einen Geburtsfehler nach sich • Es ist aus einem anderen Grund ein medizinisch bedeutsames Ereignis <p><u>Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)</u></p> <p>Der Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) ist definiert als der Anteil der Patient:innen mit einem schweren unerwünschten Ereignis (CTCAE-Grad 3-5)</p>

Studie	Operationalisierung
	<p>während des Studienverlaufs. Der Schweregrad der unerwünschten Ereignissen wird nach CTCAE-Grad 3-5 (Version 5.0) definiert.</p> <p><u>Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse</u></p> <p>Der Endpunkt Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse ist definiert als der Anteil der Patient:innen mit jeglichem unerwünschten Ereignis während des Studienverlaufs, welches zum Therapieabbruch führt.</p> <p>Die Patient:innen werden 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation auf unerwünschte Ereignisse und 90 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation auf schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nachbeobachtet. Patient:innen, die auf eine Folgetherapie wechseln, werden 30 Tage auf unerwünschte Ereignisse inkl. schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nachbeobachtet.</p> <p>Für die Auswertungen wird der Datenschnitt vom 08.01.2024 verwendet.</p> <p>Alle Auswertungen erfolgen auf Grundlage der APaT-Population und werden gemäß MedDRA (Version 25.1) 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 4-44: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ^a	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
KEYNOTE A18						
Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten						
Unerwünschte Ereignisse gesamt	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
a: APaT-Population: Diese umfasst alle Patient:innen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben APaT: All-Participants-as-Treated; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ITT: Intention-To-Treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für die Studie KEYNOTE A18 als niedrig eingestuft.

Da es sich bei der Studie KEYNOTE A18 um eine doppelblinde Studie handelt, waren sowohl die Patient:innen als auch das Prüfpersonal über den gesamten Behandlungsverlauf verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren liegen nicht vor. Auch gibt es keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

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

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse 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 4-45: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel der Teilpopulation FIGO 2014 Stadium III bis IVA der KEYNOTE A18

Studie: KEYNOTE A18 ^a	Patient:innen mit Ereignis n (%)		Pembrolizumab + RCHT ^b vs. Placebo + RCHT ^b	
	Pembrolizumab + RCHT ^b (N ^c =295)	Placebo + RCHT ^b (N ^c =304)	Relatives Risiko [95 %-KI] ^d	p-Wert ^e
Unerwünschte Ereignisse	295 (100,0)	302 (99,3)	1,01 [1,00; 1,02]	0,163
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	100 (33,9)	99 (32,6)	1,04 [0,83; 1,31]	0,729
Schwere unerwünschte Ereignisse ^f	232 (78,6)	213 (70,1)	1,12 [1,02; 1,23]	0,016
Therapieabbruch wegen Unerwünschter Ereignisse	62 (21,0)	46 (15,1)	1,39 [0,98; 1,96]	0,061
Therapieabbruch (Pembrolizumab/Placebo) wegen unerwünschter Ereignisse	27 (9,2)	13 (4,3)	2,14 [1,13; 4,07]	0,017
Therapieabbruch (Cisplatin) wegen unerwünschter Ereignisse	38 (12,9)	39 (12,8)	1,00 [0,66; 1,52]	0,985
Therapieabbruch (EBRT) wegen unerwünschter Ereignisse	2 (0,7)	2 (0,7)	1,03 [0,15; 7,27]	0,976
Therapieabbruch (Brachytherapie) wegen unerwünschter Ereignisse	1 (0,3)	0	3,09 [0,13; 75,58]	0,310
Therapieabbruch (Alle Therapien) wegen unerwünschter Ereignisse	0	2 (0,7)	0,21 [0,01; 4,27]	0,163

a: Datenschnitt: 08. Januar 2024
b: Radiochemotherapie (RCHT) als simultane Behandlung mit Cisplatin und Radiotherapie (EBRT gefolgt von Brachytherapie)
c: Anzahl der Patient:innen: All-Participants-as-Treated; Teilpopulation FIGO 2014 Stadium III bis IVA
d: 2x2 Kontingenztabelle mit Konfidenzintervall nach Wald. Bei keinem/keiner Patient:in mit Ereignis in einer der Behandlungsgruppen wird eine Korrektur auf alle Zellen der 2x2 Kontingenztabelle, um den Faktor +0,5 und ein Konfidenzintervall nach Wald angewendet. Wenn in beiden Behandlungsgruppe kein Ereignis oder bei allen Patient:innen ein Ereignis auftritt, wird n.a. berichtet
e: Mantel-Haenszel Chi-Squared Test. Wenn in beiden Behandlungsgruppen kein Ereignis oder bei allen Patient:innen ein Ereignis auftritt wird n.a. berichtet
f: Schwere unerwünschte Ereignisse sind definiert als CTCAE-Grad 3-5
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EBRT: External Beam Radiotherapie; FIGO: International Federation of Gynecology and Obstetrics; KI: Konfidenzintervall; n.a.: nicht anwendbar; RCHT: Radiochemotherapie

Unerwünschte Ereignisse gesamt

In der Studie KEYNOTE A18 zeigt sich in der Teilpopulation FIGO 2014 Stadium III bis IVA hinsichtlich der unerwünschten Ereignisse gesamt kein statistisch signifikanter Unterschied (RR [95 %-KI]: 1,01 [1,00; 1,02], p = 0,163). Der Anteil an Patient:innen mit unerwünschten Ereignissen lag im Interventionsarm bei 100,0 % und im Kontrollarm bei 99,3 % (Tabelle 4-45).

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

In der Studie KEYNOTE A18 zeigt sich in der Teilpopulation FIGO 2014 Stadium III bis IVA hinsichtlich der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse kein statistisch signifikanter Unterschied (RR [95 %-KI]: 1,04 [0,83; 1,31]; p = 0,729). Der Anteil an Patient:innen mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen lag im Interventionsarm bei 33,9 % und im Kontrollarm bei 32,6 % (Tabelle 4-45).

Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)

In der Studie KEYNOTE A18 zeigt sich in der Teilpopulation FIGO 2014 Stadium III bis IVA hinsichtlich der schweren unerwünschten Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) ein statistisch

signifikanter Unterschied zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Radiochemotherapie im Vergleich zu Placebo in Kombination mit Radiochemotherapie (RR [95 %-KI]: 1,12 [1,02; 1,23]; $p = 0,016$). Der Anteil an Patient:innen mit schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad 3-5) lag im Interventionsarm bei 78,6 % und im Kontrollarm bei 70,1 % (Tabelle 4-45).

Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse

In der Studie KEYNOTE A18 zeigt sich in der Teilpopulation FIGO 2014 Stadium III bis IVA hinsichtlich der unerwünschten Ereignisse, welche zum Therapieabbruch führen, kein statistisch signifikanter Unterschied (RR [95 %-KI]: 1,39 [0,98; 1,96]; $p = 0,061$). Der Anteil an Patient:innen mit Ereignis lag im Interventionsarm bei 21,0 % und im Kontrollarm bei 15,1 %. (Tabelle 4-45).

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

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

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

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

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

Studie	Operationalisierung
KEYNOTE A18	<p>Folgende Endpunkte werden unter dem Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT) zusammengefasst:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) • Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) • Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) • Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (SOC und PT) <p>Die Operationalisierung der einzelnen Endpunkte der Endpunktkategorie Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT) entspricht der in Tabelle 4-43 beschriebenen Vorgehensweise. Die endpunktspezifische Darstellungssystematik der SOC und PT ist in Tabelle 4-5 aufgeschlüsselt.</p> <p>Die Patient:innen werden 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation auf unerwünschte Ereignisse und 90 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation auf schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nachbeobachtet. Patient:innen, die auf eine Folgetherapie wechseln, werden 30 Tage auf unerwünschte Ereignisse inkl. schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nachbeobachtet.</p> <p>Für die Auswertungen wird der Datenschnitt vom 08.01.2024 verwendet.</p> <p>Alle Auswertungen erfolgen auf Grundlage der APaT-Population und werden gemäß MedDRA (Version 25.1) 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 Terms; SOC: Systemorganklasse</p>	

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

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

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

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ^a	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
KEYNOTE A18						
Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT)						
Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (SOC und PT)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
a: APaT-Population: Diese umfasst alle Patient:innen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. APaT: All-Participants-as-Treated; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ITT: Intention-To-Treat; PT: Preferred Terms; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für die Studie KEYNOTE A18 als niedrig eingestuft.

Da es sich bei der Studie KEYNOTE A18 um eine doppelblinde Studie handelt, waren sowohl die Patient:innen als auch das Prüfpersonal über den gesamten Behandlungsverlauf verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren liegen nicht vor. Auch gibt es keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT) ist somit als niedrig anzusehen.

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

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

Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT)

Tabelle 4-48: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel der Teilpopulation FIGO 2014 Stadium III bis IVA der KEYNOTE A18

Studie: KEYNOTE A18 ^a	Patient:innen mit Ereignis n (%)		Pembrolizumab + RCHT ^b vs. Placebo + RCHT ^b		
	Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) ^c	Pembrolizumab + RCHT ^b (N ^d =295)	Placebo + RCHT ^b (N ^d =304)	Relatives Risiko [95 %-KI] ^e	p-Wert ^f
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	235 (79,7)	231 (76,0)	1,05 [0,96; 1,14]	0,280	0,880
Anämie	203 (68,8)	201 (66,1)	1,04 [0,93; 1,16]	0,482	n.s.
Leukopenie	52 (17,6)	42 (13,8)	1,28 [0,88; 1,85]	0,200	n.s.
Lymphopenie	28 (9,5)	30 (9,9)	0,96 [0,59; 1,57]	0,876	n.s.
Neutropenie	56 (19,0)	48 (15,8)	1,20 [0,85; 1,71]	0,303	n.s.
Thrombozytopenie	34 (11,5)	35 (11,5)	1,00 [0,64; 1,56]	0,996	n.s.
Herzkrankungen	11 (3,7)	12 (3,9)	0,94 [0,42; 2,11]	0,889	0,992
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	19 (6,4)	17 (5,6)	1,15 [0,61; 2,17]	0,662	0,992
Tinnitus	13 (4,4)	15 (4,9)	0,89 [0,43; 1,84]	0,760	n.s.
Endokrine Erkrankungen	95 (32,2)	35 (11,5)	2,80 [1,97; 3,98]	<0,001	<0,001
Hyperthyreose	37 (12,5)	10 (3,3)	3,81 [1,93; 7,53]	<0,001	<0,001
Hypothyreose	67 (22,7)	25 (8,2)	2,76 [1,80; 4,25]	<0,001	<0,001
Augenerkrankungen	10 (3,4)	16 (5,3)	0,64 [0,30; 1,40]	0,261	0,880
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	250 (84,7)	264 (86,8)	0,98 [0,91; 1,04]	0,463	0,880
Bauch aufgetrieben	12 (4,1)	6 (2,0)	2,06 [0,78; 5,42]	0,134	n.s.
Abdominalschmerz	37 (12,5)	43 (14,1)	0,89 [0,59; 1,34]	0,565	n.s.
Schmerzen Oberbauch	15 (5,1)	16 (5,3)	0,97 [0,49; 1,92]	0,922	n.s.
Verstopfung	58 (19,7)	60 (19,7)	1,00 [0,72; 1,38]	0,981	n.s.
Diarrhoe	149 (50,5)	154 (50,7)	1,00 [0,85; 1,17]	0,971	n.s.
Dyspepsie	11 (3,7)	13 (4,3)	0,87 [0,40; 1,92]	0,733	n.s.
Gastritis	8 (2,7)	10 (3,3)	0,82 [0,33; 2,06]	0,679	n.s.
Haemorrhoiden	8 (2,7)	13 (4,3)	0,63 [0,27; 1,51]	0,298	n.s.
Übelkeit	167 (56,6)	190 (62,5)	0,91 [0,79; 1,03]	0,142	n.s.
Proktalgie	7 (2,4)	11 (3,6)	0,66 [0,26; 1,67]	0,372	n.s.
Erbrechen	100 (33,9)	107 (35,2)	0,96 [0,77; 1,20]	0,738	n.s.
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	135 (45,8)	139 (45,7)	1,00 [0,84; 1,19]	0,992	0,992
Asthenie	29 (9,8)	31 (10,2)	0,96 [0,60; 1,56]	0,881	n.s.
Erschöpfung	54 (18,3)	58 (19,1)	0,96 [0,69; 1,34]	0,808	n.s.
Grippeähnliche Erkrankung	10 (3,4)	6 (2,0)	1,72 [0,63; 4,67]	0,283	n.s.
Unwohlsein	15 (5,1)	19 (6,3)	0,81 [0,42; 1,57]	0,538	n.s.
Peripheres Ödem	11 (3,7)	8 (2,6)	1,42 [0,58; 3,47]	0,444	n.s.
Fieber	40 (13,6)	45 (14,8)	0,92 [0,62; 1,36]	0,663	n.s.
Leber- und Gallenerkrankungen	15 (5,1)	12 (3,9)	1,29 [0,61; 2,71]	0,503	0,880
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	182 (61,7)	168 (55,3)	1,12 [0,98; 1,28]	0,111	0,774
COVID-19	30 (10,2)	22 (7,2)	1,41 [0,83; 2,38]	0,203	n.s.
Zystitis	20 (6,8)	12 (3,9)	1,72 [0,86; 3,45]	0,124	n.s.

Studie: KEYNOTE A18 ^a	Patient:innen mit Ereignis n (%)		Pembrolizumab + RCHT ^b vs. Placebo + RCHT ^b		
	Pembrolizuma b + RCHT ^b (N ^d =295)	Placebo + RCHT ^b (N ^d =304)	Relatives Risiko [95 %-KI] ^e	p-Wert ^f	Adjustierte r p-Wert ^g
Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) ^c					
Herpes zoster	10 (3,4)	10 (3,3)	1,03 [0,44; 2,44]	0,946	n.s.
Harnwegsinfekt	87 (29,5)	95 (31,3)	0,94 [0,74; 1,20]	0,640	n.s.
Vaginalinfektion	10 (3,4)	9 (3,0)	1,15 [0,47; 2,78]	0,765	n.s.
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	86 (29,2)	79 (26,0)	1,12 [0,86; 1,46]	0,386	0,880
Strahlenzystitis	15 (5,1)	10 (3,3)	1,55 [0,71; 3,39]	0,272	n.s.
Gastroenteritis durch Bestrahlung	12 (4,1)	3 (1,0)	4,12 [1,18; 14,46]	0,016	n.s.
Strahlenbedingte Proktitis	18 (6,1)	18 (5,9)	1,03 [0,55; 1,94]	0,926	n.s.
Hautschaedigung durch Strahlen	27 (9,2)	24 (7,9)	1,16 [0,69; 1,96]	0,582	n.s.
Untersuchungen	224 (75,9)	231 (76,0)	1,00 [0,91; 1,09]	0,988	0,992
Alaninaminotransferase erhoeht	58 (19,7)	41 (13,5)	1,46 [1,01; 2,10]	0,042	n.s.
Aspartataminotransferase erhoeht	56 (19,0)	40 (13,2)	1,44 [0,99; 2,09]	0,052	n.s.
Alkalische Phosphatase im Blut erhoeht	28 (9,5)	20 (6,6)	1,44 [0,83; 2,50]	0,190	n.s.
Kreatinin im Blut erhoeht	42 (14,2)	40 (13,2)	1,08 [0,72; 1,62]	0,701	n.s.
Laktatdehydrogenase im Blut erhoeht	14 (4,7)	7 (2,3)	2,06 [0,84; 5,03]	0,104	n.s.
Thyreotropin im Blut erhoeht	11 (3,7)	16 (5,3)	0,71 [0,33; 1,50]	0,366	n.s.
Lymphozytenzahl erniedrigt	45 (15,3)	50 (16,4)	0,93 [0,64; 1,34]	0,690	n.s.
Neutrophilenzahl erniedrigt	105 (35,6)	100 (32,9)	1,08 [0,87; 1,35]	0,487	n.s.
Thrombozytenzahl vermindert	72 (24,4)	70 (23,0)	1,06 [0,80; 1,41]	0,691	n.s.
SARS-CoV-2-Test positiv	22 (7,5)	18 (5,9)	1,26 [0,69; 2,30]	0,452	n.s.
Okkultes Blut im Urin positiv	13 (4,4)	8 (2,6)	1,67 [0,70; 3,98]	0,238	n.s.
Gewicht erniedrigt	56 (19,0)	58 (19,1)	0,99 [0,72; 1,38]	0,976	n.s.
Leukozytenzahl erniedrigt	112 (38,0)	127 (41,8)	0,91 [0,75; 1,11]	0,341	n.s.
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	173 (58,6)	168 (55,3)	1,06 [0,92; 1,22]	0,404	0,880
Appetit vermindert	54 (18,3)	51 (16,8)	1,09 [0,77; 1,54]	0,623	n.s.
Hyperglykaemie	30 (10,2)	27 (8,9)	1,15 [0,70; 1,88]	0,592	n.s.
Hyperkaliaemie	11 (3,7)	8 (2,6)	1,42 [0,58; 3,47]	0,444	n.s.
Hyperurikaemie	11 (3,7)	9 (3,0)	1,26 [0,53; 3,00]	0,601	n.s.
Hypalbuminaemie	23 (7,8)	27 (8,9)	0,88 [0,52; 1,50]	0,632	n.s.
Hypokalzaemie	21 (7,1)	18 (5,9)	1,20 [0,65; 2,21]	0,553	n.s.
Hypokaliämie	68 (23,1)	51 (16,8)	1,37 [0,99; 1,90]	0,055	n.s.
Hypomagnesiaemie	71 (24,1)	67 (22,0)	1,09 [0,81; 1,46]	0,556	n.s.
Hyponatriaemie	37 (12,5)	35 (11,5)	1,09 [0,71; 1,68]	0,699	n.s.
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	81 (27,5)	85 (28,0)	0,98 [0,76; 1,27]	0,891	0,992
Arthralgie	24 (8,1)	31 (10,2)	0,80 [0,48; 1,33]	0,383	n.s.
Rueckenschmerzen	31 (10,5)	32 (10,5)	1,00 [0,63; 1,59]	0,994	n.s.
Myalgie	11 (3,7)	11 (3,6)	1,03 [0,45; 2,34]	0,943	n.s.
Schmerz in einer Extremitaet	10 (3,4)	11 (3,6)	0,94 [0,40; 2,17]	0,879	n.s.
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)	11 (3,7)	14 (4,6)	0,81 [0,37; 1,75]	0,592	0,956
Erkrankungen des Nervensystems	77 (26,1)	76 (25,0)	1,04 [0,79; 1,37]	0,757	0,992
Schwindel	13 (4,4)	16 (5,3)	0,84 [0,41; 1,71]	0,626	n.s.
Dysgeusie	12 (4,1)	15 (4,9)	0,82 [0,39; 1,73]	0,610	n.s.
Kopfschmerzen	24 (8,1)	30 (9,9)	0,82 [0,49; 1,38]	0,459	n.s.
Periphere Neuropathie	8 (2,7)	10 (3,3)	0,82 [0,33; 2,06]	0,679	n.s.
Psychiatrische Erkrankungen	41 (13,9)	42 (13,8)	1,01 [0,67; 1,50]	0,977	0,992
Schlaflosigkeit	21 (7,1)	21 (6,9)	1,03 [0,58; 1,85]	0,920	n.s.
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	106 (35,9)	101 (33,2)	1,08 [0,87; 1,35]	0,486	0,880
Dysurie	35 (11,9)	37 (12,2)	0,97 [0,63; 1,50]	0,908	n.s.
Haematurie	20 (6,8)	19 (6,3)	1,08 [0,59; 1,99]	0,793	n.s.
Proteinurie	16 (5,4)	12 (3,9)	1,37 [0,66; 2,85]	0,393	n.s.
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der	79 (26,8)	93 (30,6)	0,88 [0,68; 1,13]	0,303	0,880

Studie: KEYNOTE A18 ^a	Patient:innen mit Ereignis n (%)		Pembrolizumab + RCHT ^b vs. Placebo + RCHT ^b		
	Pembrolizuma b + RCHT ^b (N ^d =295)	Placebo + RCHT ^b (N ^d =304)	Relatives Risiko [95 %-KI] ^e	p-Wert ^f	Adjustierte r p-Wert ^g
Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) ^c					
Brustdrüse					
Beckenschmerz	32 (10,8)	42 (13,8)	0,79 [0,51; 1,21]	0,270	n.s.
Vaginaler Ausfluss	10 (3,4)	18 (5,9)	0,57 [0,27; 1,22]	0,143	n.s.
Vaginale Blutung	23 (7,8)	21 (6,9)	1,13 [0,64; 1,99]	0,677	n.s.
Schmerzen im Vulvovaginalbereich	10 (3,4)	10 (3,3)	1,03 [0,44; 2,44]	0,946	n.s.
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	47 (15,9)	36 (11,8)	1,35 [0,90; 2,01]	0,148	0,776
Husten	16 (5,4)	15 (4,9)	1,10 [0,55; 2,18]	0,787	n.s.
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	75 (25,4)	50 (16,4)	1,55 [1,12; 2,13]	0,007	0,073
Trockene Haut	10 (3,4)	8 (2,6)	1,29 [0,52; 3,22]	0,587	n.s.
Juckreiz	17 (5,8)	13 (4,3)	1,35 [0,67; 2,72]	0,405	n.s.
Ausschlag	21 (7,1)	9 (3,0)	2,40 [1,12; 5,16]	0,020	n.s.
Gefäßkrankungen	42 (14,2)	46 (15,1)	0,94 [0,64; 1,38]	0,757	0,992
Hitzewallung	7 (2,4)	15 (4,9)	0,48 [0,20; 1,16]	0,096	n.s.
Hypertonie	23 (7,8)	13 (4,3)	1,82 [0,94; 3,53]	0,070	n.s.

a: Datenschnitt: 08. Januar 2024
b: Radiochemotherapie (RCHT) als simultane Behandlung mit Cisplatin und Radiotherapie (EBRT gefolgt von Brachytherapie)
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: Anzahl der Patient:innen: All-Participants-as-Treated; Teilpopulation FIGO 2014 Stadium III bis IVA
e: 2x2 Kontingenztabelle mit Konfidenzintervall nach Wald. Bei keinem:keiner Patient:innen mit Ereignis in einer der Behandlungsgruppen wird eine Korrektur auf alle Zellen der 2x2 Kontingenztabelle, um den Faktor +0,5 und ein Konfidenzintervall nach Wald angewendet. Wenn in beiden Behandlungsgruppe kein Ereignis oder bei allen Patient:innen ein Ereignis auftritt, wird n.a. berichtet
f: Mantel-Haenszel Chi-Squared Test. Wenn in beiden Behandlungsgruppen kein Ereignis oder bei allen Patient:innen ein Ereignis auftritt wird n.a. berichtet
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
EBRT: External Beam Radiotherapie; FDR: False Discovery Rate; FIGO: International Federation of Gynecology and Obstetrics; KI: Konfidenzintervall; n.a.: nicht anwendbar; n.s.: nicht signifikant (adjustierter p-Wert \geq 0,05); PT: Preferred Terms; RCHT: Radiochemotherapie; SOC: Systemorganklasse

In der Studie KEYNOTE A18 zeigt sich in der Teilpopulation FIGO 2014 Stadium III bis IVA für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) in der SOC Endokrine Erkrankungen zwischen den Studienarmen ein signifikanter Unterschied (RR [95 %-KI]: 2,80 [1,97; 3,98]; $p = < 0,001$; $p_{adj} < 0,001$) zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Radiochemotherapie. Innerhalb der SOC zeigt sich ein signifikanter Unterschied hinsichtlich folgender PT (Tabelle 4-48):

- Hyperthyreose (RR [95 %-KI]: 3,81 [1,93; 7,53]; $p < 0,001$; $p_{adj} < 0,001$)
- Hypothyreose (RR [95 %-KI]: 2,76 [1,80; 4,25]; $p < 0,001$; $p_{adj} < 0,001$)

In der Studie KEYNOTE A18 zeigt sich in der Teilpopulation FIGO 2014 Stadium III bis IVA für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) in der SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen zwischen den Studienarmen kein signifikanter Unterschied (RR [95 %-KI]: 1,12 [0,86; 1,46]; $p = 0,386$; $p_{adj} = 0,880$). Innerhalb der SOC zeigt sich ein signifikanter Unterschied hinsichtlich folgender PT (Tabelle 4-48):

- Gastroenteritis durch Bestrahlung (RR [95 %-KI]: 4,12 [1,18; 14,46]; $p = 0,016$; $p_{\text{adj}} = \text{n. s.}$)

In der Studie KEYNOTE A18 zeigt sich in der Teilpopulation FIGO 2014 Stadium III bis IVA für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) in der SOC Untersuchungen zwischen den Studienarmen kein signifikanter Unterschied (RR [95 %-KI]: 1,00 [0,91; 1,09]; $p = 0,988$; $p_{\text{adj}} = 0,992$). Innerhalb der SOC zeigt sich ein signifikanter Unterschied hinsichtlich folgender PT (Tabelle 4-48):

- Alaninaminotransferase erhöht (RR [95 %-KI]: 1,46 [1,01; 2,10]; $p = 0,042$; $p_{\text{adj}} = \text{n. s.}$)

In der Studie KEYNOTE A18 zeigt sich in der Teilpopulation FIGO 2014 Stadium III bis IVA für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) in der SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes zwischen den Studienarmen ein signifikanter Unterschied (RR [95 %-KI]: 1,55 [1,12; 2,13]; $p = 0,007$; $p_{\text{adj}} = 0,073$) zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Radiochemotherapie. Innerhalb der SOC zeigt sich ein signifikanter Unterschied hinsichtlich folgender PT (Tabelle 4-48):

- Ausschlag (RR [95 %-KI]: 2,40 [1,12; 5,16]; $p = 0,020$; $p_{\text{adj}} = \text{n. s.}$)

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT)

Tabelle 4-49: Ergebnisse für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel der Teilpopulation FIGO 2014 Stadium III bis IVA der KEYNOTE A18

Studie: KEYNOTE A18 ^a	Patient:innen mit Ereignis n (%)		Pembrolizumab + RCHT ^b vs. Placebo + RCHT ^b		
	Pembrolizumab + RCHT ^b (N ^d =295)	Placebo + RCHT ^b (N ^d =304)	Relatives Risiko [95 %-KI] ^e	p-Wert ^f	Adjustierter p-Wert ^g
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	15 (5,1)	7 (2,3)	2,21 [0,91; 5,34]	0,071	0,494
Anämie	13 (4,4)	3 (1,0)	4,47 [1,29; 15,51]	0,010	0,010
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	16 (5,4)	20 (6,6)	0,82 [0,44; 1,56]	0,552	0,644
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	36 (12,2)	40 (13,2)	0,93 [0,61; 1,41]	0,726	0,726
Harnwegsinfekt	9 (3,1)	13 (4,3)	0,71 [0,31; 1,64]	0,426	n.s.
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	12 (4,1)	9 (3,0)	1,37 [0,59; 3,21]	0,462	0,644
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	10 (3,4)	5 (1,6)	2,06 [0,71; 5,96]	0,172	0,495
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)	5 (1,7)	10 (3,3)	0,52 [0,18; 1,49]	0,212	0,495
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	21 (7,1)	16 (5,3)	1,35 [0,72; 2,54]	0,346	0,606

a: Datenschnitt: 08. Januar 2024
b: Radiochemotherapie (RCHT) als simultane Behandlung mit Cisplatin und Radiotherapie (EBRT gefolgt von Brachytherapie)
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: Anzahl der Patient:innen: All-Participants-as-Treated; Teilpopulation FIGO 2014 Stadium III bis IVA
e: 2x2 Kontingenztabelle mit Konfidenzintervall nach Wald. Bei keinem:keiner Patient:in mit Ereignis in einer der Behandlungsgruppen wird eine Korrektur auf alle Zellen der 2x2 Kontingenztabelle, um den Faktor +0,5 und ein Konfidenzintervall nach Wald angewendet. Wenn in beiden Behandlungsgruppe kein Ereignis oder bei allen Patient:innen ein Ereignis auftritt, wird n.a. berichtet
f: Mantel-Haenszel Chi-Squared Test. Wenn in beiden Behandlungsgruppen kein Ereignis oder bei allen Patient:innen ein Ereignis auftritt wird n.a. berichtet
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
EBRT: External Beam Radiotherapie; FDR: False Discovery Rate; FIGO: International Federation of Gynecology and Obstetrics; KI: Konfidenzintervall; n.a.: nicht anwendbar; n.s.: nicht signifikant (adjustierter p-Wert \geq 0,05); PT: Preferred Terms; RCHT: Radiochemotherapie; SOC: Systemorganklasse

In der Studie KEYNOTE A18 zeigt sich in der Teilpopulation FIGO 2014 Stadium III bis IVA für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) in der SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (RR [95 %-KI]: 2,21 [0,91; 5,34]; p = 0,071; p_{adj} = 0,494). Innerhalb der SOC zeigt sich ein signifikanter Unterschied hinsichtlich folgender PT (Tabelle 4-49):

- Anämie (RR [95 %-KI]: 4,47 [1,29; 15,51]; p = 0,010; p_{adj} = 0,010)

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

Tabelle 4-50: Ergebnisse für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel der Teilpopulation FIGO 2014 Stadium III bis IVA der KEYNOTE A18

Studie: KEYNOTE A18 ^a	Patient:innen mit Ereignis n (%)		Pembrolizumab + RCHT ^b vs. Placebo + RCHT ^b		
	Pembrolizumab + RCHT ^b (N ^d =295)	Placebo + RCHT ^b (N ^d =304)	Relatives Risiko [95 %-KI] ^e	p-Wert ^f	Adjustierter p-Wert ^g
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	125 (42,4)	102 (33,6)	1,26 [1,03; 1,55]	0,026	0,236
Anämie	86 (29,2)	65 (21,4)	1,36 [1,03; 1,80]	0,029	n.s.
Leukopenie	24 (8,1)	20 (6,6)	1,24 [0,70; 2,19]	0,466	n.s.
Lymphopenie	25 (8,5)	23 (7,6)	1,12 [0,65; 1,93]	0,682	n.s.
Neutropenie	26 (8,8)	23 (7,6)	1,16 [0,68; 1,99]	0,578	n.s.
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	29 (9,8)	34 (11,2)	0,88 [0,55; 1,40]	0,590	0,879
Diarrhoe	13 (4,4)	13 (4,3)	1,03 [0,49; 2,19]	0,938	n.s.
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	40 (13,6)	44 (14,5)	0,94 [0,63; 1,39]	0,747	0,879
Hamwegsinfekt	13 (4,4)	16 (5,3)	0,84 [0,41; 1,71]	0,626	n.s.
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	11 (3,7)	9 (3,0)	1,26 [0,53; 3,00]	0,601	0,879
Untersuchungen	111 (37,6)	119 (39,1)	0,96 [0,78; 1,18]	0,703	0,879
Lymphozytenzahl erniedrigt	43 (14,6)	45 (14,8)	0,98 [0,67; 1,45]	0,938	n.s.
Neutrophilenzahl erniedrigt	50 (16,9)	48 (15,8)	1,07 [0,75; 1,54]	0,702	n.s.
Thrombozytenzahl vermindert	14 (4,7)	8 (2,6)	1,80 [0,77; 4,24]	0,169	n.s.
Leukozytenzahl erniedrigt	68 (23,1)	74 (24,3)	0,95 [0,71; 1,26]	0,710	n.s.
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	32 (10,8)	30 (9,9)	1,10 [0,69; 1,76]	0,694	0,879
Hypokaliämie	22 (7,5)	10 (3,3)	2,27 [1,09; 4,71]	0,023	n.s.
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	24 (8,1)	23 (7,6)	1,08 [0,62; 1,86]	0,796	0,879
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	10 (3,4)	11 (3,6)	0,94 [0,40; 2,17]	0,879	0,879
Gefäßerkrankungen	11 (3,7)	8 (2,6)	1,42 [0,58; 3,47]	0,444	0,879
Hypertonie	10 (3,4)	6 (2,0)	1,72 [0,63; 4,67]	0,283	n.s.

a: Datenschnitt: 08. Januar 2024

b: Radiochemotherapie (RCHT) als simultane Behandlung mit Cisplatin und Radiotherapie (EBRT gefolgt von Brachytherapie)

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: Anzahl der Patient:innen: All-Participants-as-Treated; Teilpopulation FIGO 2014 Stadium III bis IVA

e: 2x2 Kontingenztabelle mit Konfidenzintervall nach Wald. Bei keinem/keiner Patient:Patientin mit Ereignis in einer der Behandlungsgruppen wird eine Korrektur auf alle Zellen der 2x2 Kontingenztabelle, um den Faktor +0,5 und ein Konfidenzintervall nach Wald angewendet. Wenn in beiden Behandlungsgruppe kein Ereignis oder bei allen Patient:innen ein Ereignis auftritt, wird n.a. berichtet

f: Mantel-Haenszel Chi-Squared Test. Wenn in beiden Behandlungsgruppen kein Ereignis oder bei allen Patient:innen ein Ereignis auftritt wird n.a. berichtet

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; EBRT: External Beam Radiotherapie; FDR: False Discovery Rate; FIGO: International Federation of Gynecology and Obstetrics; KI: Konfidenzintervall; n.a.: nicht anwendbar; n.s.: nicht signifikant (adjustierter p-Wert $\geq 0,05$); PT: Preferred Terms; RCHT: Radiochemotherapie; SOC: Systemorganklasse

In der Studie KEYNOTE A18 zeigt sich in der Teilpopulation FIGO 2014 Stadium III bis IVA für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) in der SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems zwischen den Studienarmen ein

signifikanter Unterschied zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Radiochemotherapie (RR [95 %-KI]: 1,26 [1,03; 1,55]; $p = 0,026$; $p_{\text{adj}} = 0,236$). Innerhalb der SOC zeigt sich ein signifikanter Unterschied hinsichtlich folgender PT (Tabelle 4-50):

- Anämie (RR [95 %-KI]: 1,36 [1,03; 1,80]; $p = 0,029$; $p_{\text{adj}} = \text{n. s.}$)

In der Studie KEYNOTE A18 zeigt sich in der Teilpopulation FIGO 2014 Stadium III bis IVA für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) in der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen zwischen den Studienarmen kein signifikanter Unterschied (RR [95 %-KI]: 1,10 [0,69; 1,76]; $p = 0,694$; $p_{\text{adj}} = 0,879$). Innerhalb der SOC zeigt sich ein signifikanter Unterschied hinsichtlich folgender PT (Tabelle 4-50):

- Hypokaliämie (RR [95 %-KI]: 2,27 [1,09; 4,71]; $p = 0,023$; $p_{\text{adj}} = \text{n. s.}$)

Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (SOC und PT)

Tabelle 4-51: Ergebnisse für den Endpunkt Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (SOC und PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel der Teilpopulation FIGO 2014 Stadium III bis IVA der KEYNOTE A18

Studie: KEYNOTE A18 ^a	Patient:innen mit Ereignis n (%)	
	Pembrolizumab + RCHT ^b (N ^d = 295)	Placebo + RCHT ^b (N ^d = 304)
Therapieabbruch wegen Unerwünschter Ereignisse (SOC und PT)^c		
Patient:innen mit mindestens einem unerwünschten Ereignis	62 (21,0)	46 (15,1)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	15 (5,1)	10 (3,3)
Anämie	7 (2,4)	3 (1,0)
Febrile Neutropenie	0 (0,0)	1 (0,3)
Haemolyse	1 (0,3)	0 (0,0)
Leukopenie	2 (0,7)	3 (1,0)
Lymphozytose	0 (0,0)	1 (0,3)
Lymphopenie	0 (0,0)	1 (0,3)
Neutropenie	2 (0,7)	3 (1,0)
Thrombozytopenie	3 (1,0)	1 (0,3)
Herzerkrankungen	0 (0,0)	1 (0,3)
Myokarditis	0 (0,0)	1 (0,3)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	1 (0,3)	0 (0,0)
Tinnitus	1 (0,3)	0 (0,0)
Endokrine Erkrankungen	1 (0,3)	0 (0,0)
Hyperthyreose	1 (0,3)	0 (0,0)
Stumme Thyreoiditis	1 (0,3)	0 (0,0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	5 (1,7)	6 (2,0)
Diarrhoe	3 (1,0)	1 (0,3)
Gastritis	0 (0,0)	1 (0,3)
Dickdarmp perforation	1 (0,3)	0 (0,0)
Übelkeit	0 (0,0)	3 (1,0)
Neutropene Kolitis	0 (0,0)	1 (0,3)
Stomatitis	1 (0,3)	0 (0,0)
Erbrechen	0 (0,0)	1 (0,3)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	0 (0,0)	1 (0,3)
Todesfall	0 (0,0)	1 (0,3)
Leber- und Gallenerkrankungen	1 (0,3)	1 (0,3)
Leberfunktion anomal	0 (0,0)	1 (0,3)
Lebererkrankung	1 (0,3)	0 (0,0)
Erkrankungen des Immunsystems	2 (0,7)	0 (0,0)
Ueberempfindlichkeit	1 (0,3)	0 (0,0)
Sarkoidose	1 (0,3)	0 (0,0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	5 (1,7)	0 (0,0)
Enzephalitis	1 (0,3)	0 (0,0)
Herpes simplex	1 (0,3)	0 (0,0)
Pneumonie	1 (0,3)	0 (0,0)
Pneumonie durch Pilze	1 (0,3)	0 (0,0)
Harnwegsinfekt	1 (0,3)	0 (0,0)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	1 (0,3)	0 (0,0)
Uterusperforation	1 (0,3)	0 (0,0)
Untersuchungen	18 (6,1)	22 (7,2)
Alaninaminotransferase erhöht	2 (0,7)	1 (0,3)
Aspartataminotransferase erhöht	1 (0,3)	0 (0,0)
Albumin im Blut erniedrigt	0 (0,0)	1 (0,3)
Bilirubin im Blut erhöht	0 (0,0)	1 (0,3)
Kreatinin im Blut erhöht	3 (1,0)	9 (3,0)
Natrium im Blut erniedrigt	0 (0,0)	1 (0,3)
Renale Kreatininclearance vermindert	0 (0,0)	3 (1,0)
Erhöhte Leberenzyme	1 (0,3)	0 (0,0)
Lymphozytenzahl erniedrigt	1 (0,3)	2 (0,7)
Neutrophilenzahl erniedrigt	5 (1,7)	2 (0,7)

Studie: KEYNOTE A18 ^a	Patient:innen mit Ereignis n (%)	
	Pembrolizumab + RCHT ^b (N ^d = 295)	Placebo + RCHT ^b (N ^d = 304)
Therapieabbruch wegen Unerwünschter Ereignisse (SOC und PT)^c		
Thrombozytenzahl vermindert	1 (0,3)	3 (1,0)
Transaminasen erhöht	1 (0,3)	0 (0,0)
Leukozytenzahl erniedrigt	4 (1,4)	2 (0,7)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	0 (0,0)	2 (0,7)
Hypokaliämie	0 (0,0)	1 (0,3)
Hyponatriämie	0 (0,0)	1 (0,3)
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)	1 (0,3)	0 (0,0)
Brustkrebs	1 (0,3)	0 (0,0)
Erkrankungen des Nervensystems	5 (1,7)	1 (0,3)
Ataxie	0 (0,0)	1 (0,3)
Hirnoedem	1 (0,3)	0 (0,0)
Verschluss der Arteria carotis	1 (0,3)	0 (0,0)
Kognitive Störung	1 (0,3)	0 (0,0)
Guillain-Barré-Syndrom	1 (0,3)	0 (0,0)
Metabolische Enzephalopathie	1 (0,3)	0 (0,0)
Psychiatrische Erkrankungen	0 (0,0)	1 (0,3)
Vollendeter Suizid	0 (0,0)	1 (0,3)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	3 (1,0)	6 (2,0)
Akute Nierenverletzung	0 (0,0)	3 (1,0)
Chronische Nierenerkrankung	1 (0,3)	1 (0,3)
Nephrolithiasis	0 (0,0)	1 (0,3)
Nephropathie toxisch	1 (0,3)	1 (0,3)
Nierenfunktionsstörung	1 (0,3)	0 (0,0)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	3 (1,0)	1 (0,3)
Fistel des weiblichen Geschlechtstrakts	1 (0,3)	1 (0,3)
Vaginale Blutung	1 (0,3)	0 (0,0)
Perforation der Vagina	1 (0,3)	0 (0,0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	3 (1,0)	0 (0,0)
Interstitielle Lungenerkrankung	1 (0,3)	0 (0,0)
Pneumonitis	2 (0,7)	0 (0,0)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	2 (0,7)	0 (0,0)
Medikamentenausschlag	1 (0,3)	0 (0,0)
Erythema multiforme	1 (0,3)	0 (0,0)
a: Datenschnitt: 08. Januar 2024		
b: Radiochemotherapie (RCHT) als simultane Behandlung mit Cisplatin und Radiotherapie (EBRT gefolgt von Brachytherapie)		
c: Eine SOC oder ein spezifisches unerwünschtes Ereignis erscheint nur, wenn die Inzidenz in einem Studienarm > 0 % ist		
d: Anzahl der Patient:innen: All-Participants-as-Treated; Teilpopulation FIGO 2014 Stadium III bis IVA		
EBRT: External Beam Radiotherapie; FIGO: International Federation of Gynecology and Obstetrics; PT: Preferred Terms; RCHT: Radiochemotherapie; SOC: Systemorganklasse		

In der Teilpopulation FIGO 2014 Stadium III bis IVA der Studie KEYNOTE A18 brachen im Interventionsarm 21,0 % und im Kontrollarm 15,1 % der Patient:innen die Therapie wegen unerwünschter Ereignisse (SOC und PT) ab. Die häufigsten SOC, auf deren Basis die Unterschiede zwischen den Studienarmen beruhen, waren Untersuchungen (6,1 % vs. 7,2 %), Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (5,1 % vs. 3,3 %) und Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (1,7 % vs. 2,0 %) (Tabelle 4-51).

Fazit zu den Nebenwirkungen

Das bei Patient:innen in der Teilpopulation FIGO 2014 Stadium III bis IVA der Studie KEYNOTE A18 beobachtete Sicherheitsprofil von Pembrolizumab in Kombination mit Radiochemotherapie stimmt in der Gesamtschau mit dem (bereits in der Fachinformation ausgewiesenen) Sicherheitsprofil von Pembrolizumab überein und es wurden keine neuen Sicherheitssignale beobachtet. Insgesamt sind die beobachteten unerwünschten Ereignisse mittels präventiver und symptomlindernder Maßnahmen, die den Ärzt:innen wohlvertraut sind, gut behandelbar. Diese abschließende Bewertung umfasst auch die Subgruppenanalysen der Endpunktkategorie Nebenwirkungen.

4.3.1.3.1.4.3 Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI) – RCT

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

Tabelle 4-52: Operationalisierung des Endpunkts Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI)

Studie	Operationalisierung
KEYNOTE A18	<p>Folgende Endpunkte werden unter dem Endpunkt Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI) zusammengefasst:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Schwerwiegende AEOSI • Schwere AEOSI (CTCAE-Grad 3-5) <p>Schwerwiegende AEOSI Der Endpunkt Schwerwiegende AEOSI ist definiert als der Anteil der Patient:innen mit einem schwerwiegenden AEOSI im Studienverlauf.</p> <p>Schwere AEOSI (CTCAE-Grad 3-5) Der Endpunkt Schwere AEOSI (CTCAE-Grad 3-5) ist definiert als der Anteil der Patient:innen mit einem schweren AEOSI nach CTCAE-Grad 3-5 (Version 5.0) im Studienverlauf.</p> <p>Die Patient:innen werden 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation auf unerwünschte Ereignisse und 90 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation auf schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nachbeobachtet. Patient:innen, die auf eine Folgetherapie wechseln, werden 30 Tage auf unerwünschte Ereignisse inkl. schwerwiegender unerwünschter Ereignisse nachbeobachtet.</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 23.1 der Liste verwendet.</p> <p>Für die Auswertungen wird der Datenschnitt vom 08.01.2024 verwendet.</p> <p>Alle Auswertungen erfolgen auf Grundlage der APaT-Population und werden gemäß MedDRA (Version 25.1) 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 Terms; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie</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 4-53: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ^a	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
KEYNOTE A18						
Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI)						
Schwerwiegende AEOSI	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Schwere AEOSI (CTCAE-Grad 3-5)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
a: APaT-Population: Diese umfasst alle Patient:innen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben AEOSI: Adverse Events of Special Interest; APaT: All-Participants-as-Treated; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ITT: Intention-To-Treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für die Studie KEYNOTE A18 als niedrig eingestuft.

Da es sich bei der Studie KEYNOTE A18 um eine doppelblinde Studie handelt, waren sowohl die Patient:innen als auch das Prüfpersonal über den gesamten Behandlungsverlauf verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren liegen nicht vor. Auch gibt es keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

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

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

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

Tabelle 4-54: Ergebnisse für den Endpunkt Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel der Teilpopulation FIGO 2014 Stadium III bis IVA der KEYNOTE A18

Studie: KEYNOTE A18 ^a	Patient:innen mit Ereignis n (%)		Pembrolizumab + RCHT ^b vs. Placebo + RCHT ^b	
	Pembrolizumab + RCHT ^b (N ^c =295)	Placebo + RCHT ^b (N ^c =304)	Relatives Risiko [95 %-KI] ^d	p-Wert ^e
Schwerwiegende AEOSI	10 (3,4)	3 (1,0)	3,44 [0,95; 12,36]	0,044
Schwere AEOSI ^f	12 (4,1)	4 (1,3)	3,09 [1,01; 9,48]	0,037

a: Datenschnitt: 08. Januar 2024
b: Radiochemotherapie (RCHT) als simultane Behandlung mit Cisplatin und Radiotherapie (EBRT gefolgt von Brachytherapie)
c: Anzahl der Patient:innen: All-Participants-as-Treated; Teilpopulation FIGO 2014 Stadium III bis IVA
d: 2x2 Kontingenztabelle mit Konfidenzintervall nach Wald. Bei keinem:keiner Patient:Patientin mit Ereignis in einer der Behandlungsgruppen wird eine Korrektur auf alle Zellen der 2x2 Kontingenztabelle, um den Faktor +0,5 und ein Konfidenzintervall nach Wald angewendet. Wenn in beiden Behandlungsgruppe kein Ereignis oder bei allen Patient:innen ein Ereignis auftritt, wird n.a. berichtet
e: Mantel-Haenszel Chi-Squared Test. Wenn in beiden Behandlungsgruppen kein Ereignis oder bei allen Patient:innen ein Ereignis auftritt wird n.a. berichtet
f: Schwere unerwünschte Ereignisse sind definiert als CTCAE-Grad 3-5
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EBRT: External Beam Radiotherapie; FIGO: International Federation of Gynecology and Obstetrics; KI: Konfidenzintervall; n.a.: nicht anwendbar; RCHT: Radiochemotherapie

Schwerwiegende AEOSI

In der Studie KEYNOTE A18 zeigt sich in der Teilpopulation FIGO 2014 Stadium III bis IVA hinsichtlich der schwerwiegenden AEOSI ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Radiochemotherapie (RR [95 %-KI]: 3,44 [0,95; 12,36] ; p = 0,044). Der Anteil an Patient:innen mit Ereignis lag im Interventionsarm bei 3,4 % und im Kontrollarm bei 1,0 % (Tabelle 4-54).

Schwere AEOSI (CTCAE-Grad 3-5)

In der Studie KEYNOTE A18 zeigt sich in der Teilpopulation FIGO 2014 Stadium III bis IVA hinsichtlich der schweren AEOSI (CTCAE-Grad 3-5) ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Radiochemotherapie (RR [95 %-KI]: 3,09 [1,01; 9,48]; p = 0,037). Der Anteil an Patient:innen mit Ereignis lag im Interventionsarm bei 4,1 % und im Kontrollarm bei 1,3 % (Tabelle 4-54).

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 4.3.1.3.1.¹⁶

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (z.B. Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen.
- Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.
- Für Überlebenszeitanalysen müssen Kaplan-Meier-Kurven zu den einzelnen Subgruppen nur für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$) dargestellt werden.
- Ergebnisse zu UE nach SOC und PT müssen nur dargestellt werden, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist. Zu a priori definierten Ereignissen (z.B. AESI, SMQs) sowie den UE-Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE) müssen Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtpopulation dargestellt werden.
- Bei Vorliegen mehrerer Studien und Durchführung von Metaanalysen zu diesen Studien gelten die zuvor genannten Kriterien für die jeweilige Metaanalyse, nicht für die Einzelstudien.
- Für Studien des pharmazeutischen Unternehmers sind entsprechende Analysen für alle benannten Effektmodifikatoren zu allen relevanten Endpunkten nach den zuvor genannten Kriterien vorzulegen und daher ggf. posthoc durchzuführen.
- Wird für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation einer Studie herangezogen (z.B. wegen Zulassungsbeschränkungen, aufgrund von durch den G-BA bestimmte Teilpopulationen), so gelten die genannten Kriterien für diese Teilpopulation, und die Subgruppenanalysen sind für die Teilpopulation und nicht für die Gesamtpopulation der Studie durchzuführen.
- Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine ausschließliche Darstellung in Modul 5 ist aber nicht ausreichend.

¹⁶ unbesetzt

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

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

Tabelle 4-55 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

Endpunktkategorie Endpunkt	Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1)	Region (Westeuropa vs. Nordamerika vs. Rest der Welt)	Geplante Art der EBRT (IMRT/VMAT vs. Nicht- IMRT/-VMAT)	Geplante Gesamtstrahlen- dosis (EBRT + Brachytherapie [<70 Gy vs. ≥ 70 Gy])	Abstammung (Weiß vs. Nicht-Weiß)
KEYNOTE A18						
Mortalität						
Gesamtüberleben	•	•	•	•	•	•
Morbidität						
Scheitern des potenziell kurativen Therapieansatzes	•	•	•	•	•	•
Zeit bis zur palliativen Therapie als Übergang ins palliative Therapiesetting	○	○	○	○	○	n. c.
Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand	○	○	○	○	○	n. c.
Ergänzende Morbiditätsendpunkte ^a	n. c.	n. c.	n. c.	n. c.	n. c.	n. c.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität						
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	○	○	○	○	○	n. c.
Nebenwirkungen						
Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten ^b	○	○	○	○	○	n. c.
Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT) ^c	○ ^d	○ ^d	○ ^d	○ ^d	○ ^d	n. c.
Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI) ^e	n. c.	n. c.	n. c.	n. c.	n. c.	n. c.

Endpunktkategorie Endpunkt	Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1)	Region (Westeuropa vs. Nordamerika vs. Rest der Welt)	Geplante Art der EBRT (IMRT/VMAT vs. Nicht- IMRT/-VMAT)	Geplante Gesamtstrahlen- dosis (EBRT + Brachytherapie [<70 Gy vs. ≥ 70 Gy])	Abstammung (Weiß vs. Nicht-Weiß)
KEYNOTE A18						
<p>●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse. n. c.: not calculated (nicht berechnet)</p> <p>a: Ergänzende Morbiditätseindpunkte: Objektive Ansprechrate, 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. Der Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt wird ergänzend dargestellt</p> <p>c: Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT): Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT), Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) und Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT). Auf eine Darstellung von Subgruppen für den Endpunkt Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (SOC und PT) wird verzichtet</p> <p>d: Für SOC/PT werden Subgruppen dargestellt, falls folgende Kriterien erfüllt sind (Subgruppen für a priori definierte Ereignisse (z. B. SMQ) werden unabhängig von den beiden Kriterien berichtet):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Jeweilige SOC/PT überschreitet Inzidenzgrenzen (siehe Abschnitt 4.2.5.5) <p>UND</p> <ul style="list-style-type: none"> - Signifikanter Unterschied der jeweiligen SOC/PT bei Betrachtung der Zielpopulation <p>e: Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI): Schwerwiegende AEOSI und Schwere AEOSI (CTCAE-Grad 3-5). Der Endpunkt wird ergänzend dargestellt, auf Subgruppenanalysen wird verzichtet</p> <p>AEOSI: Adverse Events of Special Interest; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EBRT: Perkutane Strahlentherapie; Gy: Gray; IMRT: Intensitätsmodulierte Radiotherapie; n. c.: Nicht berechnet; PT: Preferred Terms; SMQ: Standardised Medical Dictionary for Regulatory Activities Queries; SOC: Systemorganklasse; VMAT: Volumetrische Arc-Technik</p>						

Für die Studie KEYNOTE A18 wurden in der Teilpopulation FIGO 2014 Stadium III bis IVA umfangreiche Subgruppenanalysen durchgeführt. Eine detaillierte Übersicht über das Vorgehen zur Auswahl der Endpunkte und der zugehörigen Subgruppenmerkmale ist Tabelle 4-6 zu entnehmen. Die Matrix der Subgruppenanalysen ist in Tabelle 4-55 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 207 Testungen durchgeführt (vgl. Tabelle 4-56). Unter der Annahme, dass es keine Interaktionen der Subgruppenmerkmale mit der Behandlung gibt, ist bei einer angenommenen Irrtumswahrscheinlichkeit von $\alpha = 5\%$ demnach statistisch mit etwa 10 falsch positiven Ergebnissen in den Interaktionstestungen zu rechnen, tatsächlich beobachtet wurden 7 positive Interaktionstests. Geht man davon aus, dass alle Testungen vollständig unabhängig sind, wäre unter den genannten Umständen und selbst bei Abwesenheit tatsächlicher Effektmodifikationen alleine aufgrund des Zufalls mit einer Wahrscheinlichkeit von 89,6% mindestens eine solche Anzahl positiver Tests zu erwarten gewesen. Die Wahrscheinlichkeit, dass kein positiver Test beobachtet wurde, beträgt unter den gleichen Bedingungen $< 0,1\%$.

Tabelle 4-56: Berechnungen zum Problem der Multiplizität im Zusammenhang mit Subgruppenanalysen

Anzahl insgesamt durchgeführter Testungen^a	207
Anzahl tatsächlich beobachteter positiver Interaktionstests ($\alpha=0,05$)	7
Anzahl statistisch zu erwartender falsch positiver Interaktionstests bei $\alpha=0,05$	10
Wahrscheinlichkeit zur Beobachtung von mindestens 7 falsch positiven Interaktionstests^b	89,6 %
Wahrscheinlichkeit zur Beobachtung von keinem falsch positiven Interaktionstest^b	$< 0,1\%$
a: Mortalität: ein Endpunkt mit jeweils 6 Subgruppen = 6 Testungen Morbidität: 16 Endpunkte mit jeweils 6/5 Subgruppen abzüglich 7 „n. a.“ = 78 Testungen Gesundheitsbezogene Lebensqualität: 9 Endpunkte mit jeweils 5 Subgruppen abzüglich 8 „n. a.“ = 37 Testungen Nebenwirkungen: 19 Endpunkte mit jeweils 5 Subgruppen abzüglich 9 „n. a.“ = 86 Testungen b: Grundannahmen: Interaktionstests sind vollständig unabhängig, es besteht keine tatsächliche Effektmodifikation n. a.: Nicht anwendbar Quelle: Eigene Berechnung durch MSD	

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

4.3.1.3.2.1 Überblick über Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-57 bis Tabelle 4-66 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 4-57 bis Tabelle 4-66) zeigen in einer Übersicht die Ergebnisse sämtlicher Interaktionstests, die für Subgruppenanalysen der Endpunkte aus der Studie KEYNOTE A18 in der Teilpopulation FIGO 2014 Stadium III bis IVA durchgeführt wurden.

Insgesamt wurden 7 positive Interaktionstests beobachtet:

Subgruppe Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre):

Positiver Interaktionstest für die Symptomskala Schmerzen für den Endpunkt Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30) ($p = 0,035$)

Subgruppe ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1):

Positiver Interaktionstest für die Symptomskala Periphere Neuropathien des Endpunkts Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-CX24) ($p = 0,003$)

Subgruppe Region (Westeuropa vs. Nordamerika vs. Rest der Welt):

Positiver Interaktionstest bei den unerwünschten Ereignissen gesamt (gegliedert nach SOC und PT) für den PT Hautausschlag (SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes) ($p = 0,033$)

Subgruppe Geplante Art der EBRT (IMRT/VMAT vs. Nicht-IMRT/-VMAT):

Positiver Interaktionstest für die Symptomskala Übelkeit und Erbrechen des Endpunkts Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30) ($p = 0,041$) und für den Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) ($p = 0,026$)

Subgruppe geplante Gesamtstrahlendosis (EBRT + Brachytherapie (< 70 Gy vs. ≥ 70 Gy)):

Positiver Interaktionstest für die Symptomskala Atemnot (Dyspnoe) des Endpunkts Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-30) ($p = 0,005$) und für die Symptomskala Appetitlosigkeit des Endpunkts Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-30) ($p = 0,013$)

Subgruppe Abstammung (Weiß vs. Nicht-Weiß):

Kein positiver Interaktionstest

Mortalität***Gesamtüberleben***

Tabelle 4-57: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Teilpopulation FIGO 2014 Stadium III bis IVA der Studie KEYNOTE A18 für den Endpunkt Gesamtüberleben

Studie: KEYNOTE A18 ^a	p-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe ^b					
	Alter	ECOG-Leistungsstatus	Region	Geplante Art der EBRT	Geplante Gesamtstrahlendosis (EBRT + Brachytherapie)	Abstammung
Mortalität						
Gesamtüberleben	0,060	0,936	0,892	0,806	0,734	0,243
a: Datenschnitt: 08. Januar 2024						
b: Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Behandlung und Subgruppe als Kovariate und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert anhand Likelihood Ratio Test)						
EBRT: External Beam Radiotherapie; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group						

Morbidität***Scheitern des potenziell kurativen Therapieansatzes***

Tabelle 4-58: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Teilpopulation FIGO 2014 Stadium III bis IVA der Studie KEYNOTE A18 für den Endpunkt Scheitern des potenziell kurativen Therapieansatzes

Studie: KEYNOTE A18 ^a	p-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe ^b					
	Alter	ECOG-Leistungsstatus	Region	Geplante Art der EBRT	Geplante Gesamtstrahlendosis (EBRT + Brachytherapie)	Abstammung
Morbidität						
Progressionsfreies Überleben (Prüfarzt)	0,694	0,613	0,984	0,956	0,814	0,956
a: Datenschnitt: 08. Januar 2024						
b: Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Behandlung und Subgruppe als Kovariate und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert anhand Likelihood Ratio Test)						
EBRT: External Beam Radiotherapie; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group						

Zeit bis zur palliativen Therapie als Übergang ins palliative Therapiesetting

Tabelle 4-59: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Teilpopulation FIGO 2014 Stadium III bis IVA der Studie KEYNOTE A18 für den Endpunkt Zeit bis zur palliativen Therapie als Übergang ins palliative Therapiesetting

Studie: KEYNOTE A18 ^a	p-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe ^b				
	Alter	ECOG-Leistungsstatus	Region	Geplante Art der EBRT	Geplante Gesamtstrahlendosis (EBRT + Brachytherapie)
Morbidität					
Zeit bis zur palliativen Therapie oder Tod	0,513	0,468	0,735	0,956	0,939
a: Datenschnitt: 08. Januar 2024					
b: Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Behandlung und Subgruppe als Kovariate und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert anhand Likelihood Ratio Test)					
EBRT: External Beam Radiotherapie; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group					

Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand

Tabelle 4-60: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Teilpopulation FIGO 2014 Stadium III bis IVA der Studie KEYNOTE A18 für die Endpunkte Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-CX24, PGI-S) und Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

KEYNOTE A18 ^a	p-Werte für Behandlung*Subgruppen Interaktionstest ^b				
	Alter	ECOG-Leistungsstatus	Region	Geplante Art der EBRT	Geplante Gesamtstrahlendosis (EBRT + Brachytherapie)
EORTC QLQ-C30 Symptomskalen					
Erschöpfung	0,220	0,826	0,333	0,070	0,245
Übelkeit und Erbrechen	0,272	0,180	0,321	0,041^c	0,211
Schmerzen	0,035^c	0,443	0,959	0,238	0,200
Dyspnoe	0,397	0,470	n.a.	0,064	0,005^c
Schlaflosigkeit	0,106	0,231	n.a.	0,205	0,496
Appetitverlust	0,106	0,293	n.a.	0,362	0,013^c
Verstopfung	0,578	0,053	n.a.	0,470	0,512
Diarrhoe	0,572	0,061	0,130	0,585	0,703
EORTC QLQ-CX24 Symptomskalen					
Symptomerleben	0,092	0,176	0,329	0,643	0,283
Lymphödem	0,515	0,196	n.a.	0,825	0,552
Periphere Neuropathie	0,567	0,003^c	n.a.	0,690	0,896
Menopausale Symptome	0,228	0,178	n.a.	0,573	0,831
PGI-Severity					
PGI-S	0,631	0,939	0,545	0,245	0,385
EQ-5D VAS Score					
EQ-5D VAS	0,223	0,448	0,617	0,026^c	0,274
a: Datenschnitt: 08. Januar 2024					
b: Basierend auf einem Constrained Longitudinal Data Modell mit der Veränderung als Zielgröße, Baseline, Behandlung, Subgruppe, Visite, Interaktion der Behandlung nach Subgruppe, Interaktion der Behandlung nach Visite, Interaktion der Subgruppe nach Visite und Interaktion der Behandlung nach Visite und nach Subgruppe als Kovariaten					
c: p-Wert des Interaktionstests kleiner als 0,05					
EBRT: External Beam Radiotherapie; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Core 30; EORTC QLQ-CX24: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cervical Cancer Module 24 Items; EQ-5D: European Quality of Life 5 Dimensions; n.a.: nicht anwendbar; PGI: Patient Global Impression; RCHT: Radiochemotherapie; VAS: Visuelle Analogskala					

Tabelle 4-61: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Teilpopulation FIGO 2014 Stadium III bis IVA der Studie KEYNOTE A18 für die Endpunkte Krankheitssymptomatik (PGI-C)

Studie: KEYNOTE A18 ^a	p-Werte für Behandlung*Subgruppen Interaktionstest ^b				
	Alter	ECOG- Leistungsstatus	Region	Geplante Art der EBRT	Geplante Gesamtstrahlend- osis (EBRT + Brachytherapie)
PGI-C					
PGI-C Verbesserung zu Woche 54	0,773	0,619	0,455	0,170	0,671
a: Datenschnitt: 08. Januar 2024					
b: Basierend auf einem Generalisiertem Linearen Modell mit Behandlung und Subgruppe als Kovariaten sowie Behandlung-nach-Subgruppe Interaktion (p-Wert des Likelihood-Ratio-Tests)					
EBRT: External Beam Radiotherapie; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; PGI-C: Patient Global Impression of Change					

Gesundheitsbezogene Lebensqualität***Gesundheitsbezogene Lebensqualität***

Tabelle 4-62: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Teilpopulation FIGO 2014 Stadium III bis IVA der Studie KEYNOTE A18 für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-CX24)

KEYNOTE A18 ^a	p-Werte für Behandlung*Subgruppen Interaktionstest ^b				
	Alter	ECOG-Leistungsstatus	Region	Geplante Art der EBRT	Geplante Gesamtstrahlendosis (EBRT + Brachytherapie)
EORTC QLQ-C30 Globaler Gesundheitsstatus					
Globaler Gesundheitsstatus	0,197	0,526	0,111	0,869	0,986
EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen					
Körperliche Funktion	0,700	0,858	n.a.	0,063	n.a.
Rollenfunktion	0,617	0,482	0,632	0,163	0,456
Emotionale Funktion	0,459	0,505	n.a.	0,102	0,069
Kognitive Funktion	0,432	0,486	n.a.	0,302	0,135
Soziale Funktion	0,397	0,866	n.a.	0,636	0,612
EORTC QLQ-CX24 Funktionsskalen					
Sexuelle Aktivität	0,281	0,207	n.a.	0,953	0,834
Sorge vor schmerzhaftem Geschlechtsverkehr, sexueller Aktivität und sexuellem Erleben	0,774	0,256	0,311	0,260	n.a.
Körperbild	0,646	0,200	n.a.	0,281	0,787

a: Datenschnitt: 08. Januar 2024

b: Basierend auf einem Constrained Longitudinal Data Modell mit der Veränderung als Zielgröße, Baseline, Behandlung, Subgruppe, Visite, Interaktion der Behandlung nach Subgruppe, Interaktion der Behandlung nach Visite, Interaktion der Subgruppe nach Visite und Interaktion der Behandlung nach Visite und nach Subgruppe als Kovariaten

EBRT: External Beam Radiotherapie; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Core 30; EORTC QLQ-CX24: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cervical Cancer Module 24 Items; n.a.: nicht anwendbar; QoL: Quality of Life; RCHT: Radiochemotherapie

Nebenwirkungen***Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten***

Tabelle 4-63: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Teilpopulation FIGO 2014 Stadium III bis IVA der Studie KEYNOTE A18 für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten

Studie: KEYNOTE A18 ^a	p-Werte für Behandlung*Subgruppen Interaktionstest ^b				
	Alter	ECOG-Leistungsstatus	Region	Geplante Art der EBRT	Geplante Gesamtstrahlendosis (EBRT + Brachytherapie)
Unerwünschte Ereignisse					
Unerwünschte Ereignisse	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	0,219	0,688	0,174	0,067	0,245
Schwere unerwünschte Ereignisse	0,290	0,539	0,446	0,606	0,297
Therapieabbruch wegen Unerwünschter Ereignisse	0,550	0,609	0,456	0,629	0,083
a: Datenschnitt: 08. Januar 2024					
b: Breslow-Day Test stratifiziert nach Subgruppe. Subgruppen, in welchen keine Patient:innen mit Ereignis in beiden Studienarmen eingruppiert sind oder Subgruppen, in denen alle Patient:innen mit Ereignis eingruppiert sind, werden vom Interaktionstest ausgeschlossen (falls nur eine Subgruppenkategorie übrig bleibt, wird 'n.a.' berichtet). Bei keinem:keiner Patient:Patientin mit Ereignis in mindestens einer der Behandlungsgruppen über alle Subgruppen hinweg wird 'n.a.' berichtet					
EBRT: External Beam Radiotherapie; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; n.a.: nicht anwendbar					

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

Tabelle 4-64: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Teilpopulation FIGO 2014 Stadium III bis IVA der Studie KEYNOTE A18 für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT)

Studie: KEYNOTE A18 ^a	p-Werte für Behandlung*Subgruppen Interaktionstest ^b				
	Alter	ECOG-Leistungsstatus	Region	Geplante Art der EBRT	Geplante Gesamtstrahlendosis (EBRT + Brachytherapie)
Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT)^c					
Endokrine Erkrankungen	0,957	0,718	0,263	0,246	0,449
Hyperthyreose	0,434	0,576	0,834	0,361	0,485
Hypothyreose	0,666	0,509	0,175	0,610	0,841
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	0,914	0,283	0,208	0,253	0,869
Gastroenteritis durch Bestrahlung	0,363	0,930	0,537	0,445	0,623
Untersuchungen	0,639	0,525	0,759	0,724	0,886
Alaninaminotransferase erhöht	0,254	0,589	0,913	0,080	0,817
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	0,526	0,974	0,377	0,847	0,601
Ausschlag	0,405	0,283	0,033^d	0,402	0,628
a: Datenschnitt: 08. Januar 2024					
b: Breslow-Day Test stratifiziert nach Subgruppe. Subgruppen, in welchen keine Patient:innen mit Ereignis in beiden Studienarmen eingruppiert sind oder Subgruppen, in denen alle Patient:innen mit Ereignis eingruppiert sind, werden vom Interaktionstest ausgeschlossen (falls nur eine Subgruppenkategorie übrig bleibt, wird 'n.a.' berichtet). Bei keinem:keiner Patient:Patientin mit Ereignis in mindestens einer der Behandlungsgruppen über alle Subgruppen hinweg wird 'n.a.' berichtet					
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					
EBRT: External Beam Radiotherapie; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; n.a.: nicht anwendbar; PT: Preferred Terms; SOC: Systemorganklasse					

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT)

Tabelle 4-65: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Teilpopulation FIGO 2014 Stadium III bis IVA der Studie KEYNOTE A18 für den Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT)

Studie: KEYNOTE A18 ^a	p-Werte für Behandlung*Subgruppen Interaktionstest ^b				
	Alter	ECOG-Leistungsstatus	Region	Geplante Art der EBRT	Geplante Gesamtstrahlendosis (EBRT + Brachytherapie)
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT)^c					
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	0,850	0,428	0,312	n.a.	n.a.
Anämie	0,564	0,613	0,083	n.a.	n.a.
a: Datenschnitt: 08. Januar 2024					
b: Breslow-Day Test stratifiziert nach Subgruppe. Subgruppen, in welchen keine Patient:innen mit Ereignis in beiden Studienarmen eingruppiert sind oder Subgruppen, in denen alle Patient:innen mit Ereignis eingruppiert sind, werden vom Interaktionstest ausgeschlossen (falls nur eine Subgruppenkategorie übrig bleibt, wird 'n.a.' berichtet). Bei keinem:keiner Patient:Patientin mit Ereignis in mindestens einer der Behandlungsgruppen über alle Subgruppen hinweg wird 'n.a.' berichtet					
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)					
EBRT: External Beam Radiotherapie; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; n.a.: nicht anwendbar; PT: Preferred Terms; SOC: Systemorganklasse					

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

Tabelle 4-66: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Teilpopulation FIGO 2014 Stadium III bis IVA der Studie KEYNOTE A18 für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT)

Studie: KEYNOTE A18 ^a	p-Werte für Behandlung*Subgruppen Interaktionstest ^b				
	Alter	ECOG-Leistungsstatus	Region	Geplante Art der EBRT	Geplante Gesamtstrahlendosis (EBRT + Brachytherapie)
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT)^c					
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	0,894	0,990	0,725	0,988	0,449
Anämie	0,815	0,952	0,409	0,526	0,182
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	0,252	0,572	0,233	0,541	0,826
Hypokaliämie	0,570	0,916	0,408	0,911	0,830
a: Datenschnitt: 08. Januar 2024					
b: Breslow-Day Test stratifiziert nach Subgruppe. Subgruppen, in welchen keine Patient:innen mit Ereignis in beiden Studienarmen eingruppiert sind oder Subgruppen, in denen alle Patient:innen mit Ereignis eingruppiert sind, werden vom Interaktionstest ausgeschlossen (falls nur eine Subgruppenkategorie übrig bleibt, wird 'n.a.' berichtet). Bei keinem:keiner Patient:Patientin mit Ereignis in mindestens einer der Behandlungsgruppen über alle Subgruppen hinweg wird 'n.a.' berichtet					
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; EBRT: External Beam Radiotherapie; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; n.a.: nicht anwendbar; PT: Preferred Terms; SOC: Systemorganklasse					

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

Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.

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

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

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

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

Mortalität

Gesamtüberleben

Es traten keine positiven Interaktionstests auf.

Morbidität

Scheitern des potenziell kurativen Therapieansatzes

Es traten keine positiven Interaktionstests auf.

Zeit bis zur palliativen Therapie als Übergang ins palliative Therapiesetting

Es traten keine positiven Interaktionstests auf.

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

Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand

Symptomskalen des EORTC QLQ-C30

Tabelle 4-67: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest (p < 0.05) für die Symptomskala Übelkeit und Erbrechen des Endpunkts Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Teilpopulation FIGO 2014 Stadium III bis IVA der Studie KEYNOTE A18)

Studie: KEYNOTE A18 ^a EORTC QLQ-C30 Symptomskala Übelkeit und Erbrechen	Baseline		Woche 60		Änderung von Baseline zu Woche 60		Pembrolizumab + RCHT ^b vs. Placebo + RCHT ^b			p-Wert für Interaktions test ^g
	N ^c	Mittelwert (SD)	N ^c	Mittelwert (SD)	N ^d	Mittelwert [95 %-KI] ^e	Mittlere Änderung zu Woche 60		Standardisierte Mittelwertdifferenz zu Woche 60 [95 %-KI] ^f	
							[95 %-KI] ^e	p-Wert		
Geplante Art der EBRT										
IMRT/VMAT										
Pembrolizumab + RCHT ^b	221	9,28 (16,91)	152	5,37 (11,92)	232	-2,71 [-4,79; -0,62]	1,79	0,176	-	0,041
Placebo + RCHT ^b	230	8,62 (18,21)	140	2,62 (9,43)	242	-4,50 [-6,78; -2,23]	[-0,80; 4,39]			
Nicht-IMRT/-VMAT										
Pembrolizumab + RCHT ^b	40	5,00 (9,40)	25	2,00 (7,33)	40	-2,99 [-6,26; 0,27]	-5,60	0,026	-0,55	
Placebo + RCHT ^b	40	5,42 (13,28)	26	3,85 (9,78)	41	2,61 [-1,37; 6,59]	[-10,52; -0,69]		[-1,03; -0,07]	
a: Datenschnitt: 08. Januar 2024 b: Radiochemotherapie (RCHT) als simultane Behandlung mit Cisplatin und Radiotherapie (EBRT gefolgt von Brachytherapie) c: Anzahl der Patient:innen: Full-Analysis-Set; Teilpopulation FIGO 2014 Stadium III bis IVA; für die Daten zum entsprechenden Zeitpunkt vorliegen d: Anzahl der Patient:innen: Full-Analysis-Set; Teilpopulation FIGO 2014 Stadium III bis IVA; für die Daten für die Analyse vorliegen e: Basierend auf constrained longitudinal data analysis Modell mit PRO-Wert als abhängige Variable und Behandlung-Visite-Interaktion als Kovariate f: Die standardisierte Mittelwertdifferenz (Hedges' g) wird nur berechnet, wenn das Konfidenzintervall für die Mittelwertsdifferenz die Null ausschließt g: Basierend auf einem Constrained Longitudinal Data Modell mit der Veränderung als Zielgröße, Baseline, Behandlung, Subgruppe, Visite, Interaktion der Behandlung nach Subgruppe, Interaktion der Behandlung nach Visite, Interaktion der Subgruppe nach Visite und Interaktion der Behandlung nach Visite und nach Subgruppe als Kovariaten EBRT: External Beam Radiotherapie; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Core 30; FIGO: International Federation of Gynecology and Obstetrics; IMRT: Intensitätsmodulierte Radiotherapie; KI: Konfidenzintervall; PRO: Patient Reported Outcome; RCHT: Radiochemotherapie; SD: Standardabweichung; VMAT: Volumetric Modulated Arc Therapy (volumetrische Arc-Technik)										

Für die Symptomskala Übelkeit und Erbrechen des Endpunkts Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30) lässt sich eine potenzielle Effektmodifikation in der Subgruppe geplante Art der EBRT (IMRT/VMAT vs. Nicht-IMRT/-VMAT) beobachten.

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von $p = 0,041$ ergibt sich in der Kategorie Nicht-IMRT/-VMAT ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Radiochemotherapie (cLDA mittlere Differenz [95 %-KI]: -5,60 [-10,52; -0,69]; $p = 0,026$). Das 95 %-KI zu Hedges' g liegt allerdings nicht vollständig außerhalb des Bereichs von -0,2 bis 0,2, sodass davon auszugehen ist, dass die Effektschätzer in einem irrelevanten Bereich liegen. In der Kategorie IMRT/VMAT hingegen zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Radiochemotherapie und Placebo in Kombination mit Radiochemotherapie.

Im Hinblick auf die Problematik des multiplen Testens, insbesondere im Zusammenhang mit der großen Anzahl an Tests, die für die Subgruppenanalysen durchgeführt werden, sowie der in einzelnen Subgruppen geringen Ereigniszahl als auch einer fehlenden biologischen Rationale, wird insgesamt nur von einer scheinbaren Effektmodifikation als Folge eines falsch-positiven Interaktionstests für die Symptomskala Übelkeit und Erbrechen in der Subgruppe geplante Art der EBRT ausgegangen.

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

Tabelle 4-68: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0.05$) für die Symptomskala Schmerzen des Endpunkts Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Teilpopulation FIGO 2014 Stadium III bis IVA der Studie KEYNOTE A18)

Studie: KEYNOTE A18 ^a EORTC QLQ-C30 Symptomskala Schmerzen	Baseline		Woche 60		Änderung von Baseline zu Woche 60		Pembrolizumab + RCHT ^b vs. Placebo + RCHT ^b			p-Wert für Interaktionstest ^g
	N ^c	Mittelwert (SD)	N ^c	Mittelwert (SD)	N ^d	Mittelwert [95 %-KI] ^e	Mittlere Änderung zu Woche 60		Standardisierte Mittelwertdifferenz zu Woche 60 [95 %-KI] ^f	
							[95 %-KI] ^e	p-Wert		
Alter										
< 65										
Pembrolizumab + RCHT ^b	226	37,32 (32,45)	154	16,02 (25,63)	235	-18,65 [-22,50; -14,79]	-0,92	0,700	-	0,035
Placebo + RCHT ^b	223	34,30 (28,87)	141	12,65 (19,20)	234	-17,73 [-21,49; -13,98]	[-5,58; 3,75]			
≥ 65										
Pembrolizumab + RCHT ^b	35	26,67 (28,35)	23	14,49 (25,77)	37	-12,82 [-22,27; -3,36]	-7,12	0,282	-	
Placebo + RCHT ^b	47	28,37 (26,22)	25	20,00 (26,35)	49	-5,70 [-16,14; 4,74]	[-20,08; 5,85]			

a: Datenschnitt: 08. Januar 2024
 b: Radiochemotherapie (RCHT) als simultane Behandlung mit Cisplatin und Radiotherapie (EBRT gefolgt von Brachytherapie)
 c: Anzahl der Patient:innen: Full-Analysis-Set; Teilpopulation FIGO 2014 Stadium III bis IVA; für die Daten zum entsprechenden Zeitpunkt vorliegen
 d: Anzahl der Patient:innen: Full-Analysis-Set; Teilpopulation FIGO 2014 Stadium III bis IVA; für die Daten für die Analyse vorliegen
 e: Basierend auf constrained longitudinal data analysis Modell mit PRO-Wert als abhängige Variable und Behandlung-Visite-Interaktion als Kovariate
 f: Die standardisierte Mittelwertdifferenz (Hedges' g) wird nur berechnet, wenn das Konfidenzintervall für die Mittelwertsdifferenz die Null ausschließt
 g: Basierend auf einem Constrained Longitudinal Data Modell mit der Veränderung als Zielgröße, Baseline, Behandlung, Subgruppe, Visite, Interaktion der Behandlung nach Subgruppe, Interaktion der Behandlung nach Visite, Interaktion der Subgruppe nach Visite und Interaktion der Behandlung nach Visite und nach Subgruppe als Kovariaten
 EBRT: External Beam Radiotherapie; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Core 30; FIGO: International Federation of Gynecology and Obstetrics; KI: Konfidenzintervall; PRO: Patient Reported Outcome; RCHT: Radiochemotherapie; SD: Standardabweichung

Für die Symptomskala Schmerzen des Endpunkts Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30) lässt sich eine potenzielle Effektmodifikation in der Subgruppe Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre) beobachten.

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von $p = 0,035$ zeigen beide Ergebnisse der Kategorie Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre) in die gleiche Richtung, wobei beide nicht signifikant sind.

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

Tabelle 4-69: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0.05$) für die Symptomskala Atemnot (Dyspnoe) des Endpunkts Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Teilpopulation FIGO 2014 Stadium III bis IVA der Studie KEYNOTE A18)

Studie: KEYNOTE A18 ^a EORTC QLQ-C30 Symptomskala Dyspnoe	Baseline		Woche 60		Änderung von Baseline zu Woche 60		Pembrolizumab + RCHT ^b vs. Placebo + RCHT ^b			p-Wert für Interaktionstest ^g
	N ^c	Mittelwert (SD)	N ^c	Mittelwert (SD)	N ^d	Mittelwert [95 %-KI] ^e	Mittlere Änderung zu Woche 60		Standardisierte Mittelwertdifferenz zu Woche 60 [95 %-KI] ^f	
							[95 %-KI] ^e	p-Wert		
Geplante Gesamtstrahlendosis (EBRT + Brachytherapie)										
< 70 Gy										
Pembrolizumab + RCHT ^b	29	16,09 (26,16)	19	12,28 (16,52)	29	1,10 [-8,20; 10,39]	3,87	0,401	-	0,005
Placebo + RCHT ^b	28	8,33 (14,70)	19	5,26 (12,49)	28	-2,78 [-7,88; 2,32]	[-5,18; 12,93]			
≥ 70 Gy										
Pembrolizumab + RCHT ^b	232	9,19 (17,86)	158	6,54 (14,79)	243	-1,86 [-4,37; 0,65]	-0,24	0,872	-	
Placebo + RCHT ^b	242	8,95 (18,41)	147	6,58 (14,41)	255	-1,61 [-3,96; 0,73]	[-3,23; 2,74]			

a: Datenschnitt: 08. Januar 2024
 b: Radiochemotherapie (RCHT) als simultane Behandlung mit Cisplatin und Radiotherapie (EBRT gefolgt von Brachytherapie)
 c: Anzahl der Patient:innen: Full-Analysis-Set; Teilpopulation FIGO 2014 Stadium III bis IVA; für die Daten zum entsprechenden Zeitpunkt vorliegen
 d: Anzahl der Patient:innen: Full-Analysis-Set; Teilpopulation FIGO 2014 Stadium III bis IVA; für die Daten für die Analyse vorliegen
 e: Basierend auf constrained longitudinal data analysis Modell mit PRO-Wert als abhängige Variable und Behandlung-Visite-Interaktion als Kovariate
 f: Die standardisierte Mittelwertdifferenz (Hedges' g) wird nur berechnet, wenn das Konfidenzintervall für die Mittelwertsdifferenz die Null ausschließt
 g: Basierend auf einem Constrained Longitudinal Data Modell mit der Veränderung als Zielgröße, Baseline, Behandlung, Subgruppe, Visite, Interaktion der Behandlung nach Subgruppe, Interaktion der Behandlung nach Visite, Interaktion der Subgruppe nach Visite und Interaktion der Behandlung nach Visite und nach Subgruppe als Kovariaten
 EBRT: External Beam Radiotherapie; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Core 30; FIGO: International Federation of Gynecology and Obstetrics; Gy: Gray; KI: Konfidenzintervall; PRO: Patient Reported Outcome; RCHT: Radiochemotherapie; SD: Standardabweichung

Für die Symptomskala Atemnot (Dyspnoe) des Endpunkts Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30) lässt sich eine potenzielle Effektmodifikation in der Subgruppe geplante Gesamtstrahlendosis (EBRT + Brachytherapie) (< 70 Gy vs. ≥ 70 Gy) beobachten.

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von $p = 0,005$ zeigen beide Ergebnisse der Kategorie geplante Gesamtstrahlendosis (EBRT + Brachytherapie) (< 70 Gy vs. ≥ 70 Gy) in entgegengesetzte Richtungen, wobei beide nicht signifikant sind.

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

Tabelle 4-70: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0.05$) für die Symptomskala Appetitlosigkeit des Endpunkts Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Teilpopulation FIGO 2014 Stadium III bis IVA der Studie KEYNOTE A18)

Studie: KEYNOTE A18 ^a EORTC QLQ-C30 Symptomskala Appetitlosigkeit	Baseline		Woche 60		Änderung von Baseline zu Woche 60		Pembrolizumab + RCHT ^b vs. Placebo + RCHT ^b			p-Wert für Interaktionstest ^g
	N ^c	Mittelwert (SD)	N ^c	Mittelwert (SD)	N ^d	Mittelwert [95 %-KI] ^e	Mittlere Änderung zu Woche 60		Standardisierte Mittelwertdifferenz zu Woche 60 [95 %-KI] ^f	
							[95 %-KI] ^e	p-Wert		
Geplante Gesamtstrahlendosis (EBRT + Brachytherapie)										
< 70 Gy										
Pembrolizumab + RCHT ^b	29	18,39 (19,08)	19	7,02 (13,96)	29	-0,02 [-9,41; 9,36]	12,95	0,011	0,59	0,013
Placebo + RCHT ^b	28	11,90 (18,62)	19	1,75 (7,65)	28	-12,97 [-20,16; -5,78]	[2,99; 22,91]		[0,14; 1,05]	
≥ 70 Gy										
Pembrolizumab + RCHT ^b	232	19,40 (26,54)	158	9,70 (20,71)	243	-9,15 [-12,65; -5,65]	3,27	0,093	-	
Placebo + RCHT ^b	242	22,31 (29,09)	147	5,67 (14,27)	255	-12,42 [-15,57; -9,26]	[-0,54; 7,08]			

a: Datenschnitt: 08. Januar 2024
b: Radiochemotherapie (RCHT) als simultane Behandlung mit Cisplatin und Radiotherapie (EBRT gefolgt von Brachytherapie)
c: Anzahl der Patient:innen: Full-Analysis-Set; Teilpopulation FIGO 2014 Stadium III bis IVA; für die Daten zum entsprechenden Zeitpunkt vorliegen
d: Anzahl der Patient:innen: Full-Analysis-Set; Teilpopulation FIGO 2014 Stadium III bis IVA; für die Daten für die Analyse vorliegen
e: Basierend auf constrained longitudinal data analysis Modell mit PRO-Wert als abhängige Variable und Behandlung-Visite-Interaktion als Kovariate
f: Die standardisierte Mittelwertdifferenz (Hedges' g) wird nur berechnet, wenn das Konfidenzintervall für die Mittelwertsdifferenz die Null ausschließt
g: Basierend auf einem Constrained Longitudinal Data Modell mit der Veränderung als Zielgröße, Baseline, Behandlung, Subgruppe, Visite, Interaktion der Behandlung nach Subgruppe, Interaktion der Behandlung nach Visite, Interaktion der Subgruppe nach Visite und Interaktion der Behandlung nach Visite und nach Subgruppe als Kovariaten
EBRT: External Beam Radiotherapie; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Core 30; FIGO: International Federation of Gynecology and Obstetrics; Gy: Gray; KI: Konfidenzintervall; PRO: Patient Reported Outcome; RCHT: Radiochemotherapie; SD: Standardabweichung

Für die Symptomskala Appetitlosigkeit des Endpunkts Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30) lässt sich eine potenzielle Effektmodifikation in der Subgruppe geplante Gesamtstrahlendosis (EBRT + Brachytherapie) (< 70 Gy vs. ≥ 70 Gy) beobachten.

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von $p = 0,013$ ergibt sich in der Kategorie < 70 Gy ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Radiochemotherapie (cLDA mittlere Differenz [95 %-KI]:12,95 [2,99; 22,91]; $p = 0,011$). Das

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

95 %-KI zu Hedges' g liegt allerdings nicht vollständig außerhalb des Bereichs von $-0,2$ bis $0,2$, sodass davon auszugehen ist, dass die Effektschätzer in einem irrelevanten Bereich liegen. In der Kategorie ≥ 70 Gy hingegen zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Radiochemotherapie und Placebo in Kombination mit Radiochemotherapie.

Im Hinblick auf die Problematik des multiplen Testens, insbesondere im Zusammenhang mit der großen Anzahl an Tests, die für die Subgruppenanalysen durchgeführt werden, sowie der in einzelnen Subgruppen geringen Ereigniszahl als auch einer fehlenden biologischen Rationale, wird insgesamt nur von einer scheinbaren Effektmodifikation als Folge eines falsch-positiven Interaktionstests für die Symptomskala Appetitlosigkeit in der Subgruppe geplante Gesamtstrahlendosis (EBRT + Brachytherapie) ausgegangen.

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

Symptomskalen des EORTC QLQ-CX24

Tabelle 4-71: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest (p < 0.05) für die Symptomskala Periphere Neuropathien des Endpunkts Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-CX24) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Teilpopulation FIGO 2014 Stadium III bis IVA der Studie KEYNOTE A18)

Studie: KEYNOTE A18 ^a EORTC QLQ-CX24 Symptomskala Symptomerleben Periphere Neuropathie	Baseline		Woche 60		Änderung von Baseline zu Woche 60		Pembrolizumab + RCHT ^b vs. Placebo + RCHT ^b			p-Wert für Interaktions test ^g
	N ^c	Mittelwert (SD)	N ^c	Mittelwert (SD)	N ^d	Mittelwert [95 %-KI] ^e	Mittlere Änderung zu Woche 60		Standardisierte Mittelwertdifferenz zu Woche 60 [95 %-KI] ^f	
							[95 %-KI] ^e	p-Wert		
ECOG-Leistungsstatus										
0										
Pembrolizumab + RCHT ^b	175	9,14 (17,66)	124	15,86 (24,22)	185	5,77 [1,58; 9,96]	-0,70	0,803	-	0,003
Placebo + RCHT ^b	192	10,59 (20,41)	121	16,80 (23,62)	202	6,47 [2,30; 10,63]	[-6,18; 4,79]			
1										
Pembrolizumab + RCHT ^b	84	11,11 (18,89)	53	21,38 (25,40)	87	11,44 [5,25; 17,64]	12,12	0,002	0,51	
Placebo + RCHT ^b	75	11,55 (22,25)	45	10,37 (18,56)	79	-0,68 [-6,65; 5,29]	[4,34; 19,90]		[0,18; 0,83]	
a: Datenschnitt: 08. Januar 2024 b: Radiochemotherapie (RCHT) als simultane Behandlung mit Cisplatin und Radiotherapie (EBRT gefolgt von Brachytherapie) c: Anzahl der Patient:innen: Full-Analysis-Set; Teilpopulation FIGO 2014 Stadium III bis IVA; für die Daten zum entsprechenden Zeitpunkt vorliegen d: Anzahl der Patient:innen: Full-Analysis-Set; Teilpopulation FIGO 2014 Stadium III bis IVA; für die Daten für die Analyse vorliegen e: Basierend auf constrained longitudinal data analysis Modell mit PRO-Wert als abhängige Variable, Behandlung und Visite als Kovariaten und Behandlung-Visite-Interaktion f: Die standardisierte Mittelwertdifferenz (Hedges' g) wird nur berechnet, wenn das Konfidenzintervall für die Mittelwertsdifferenz die Null ausschließt g: Basierend auf einem Constrained Longitudinal Data Modell mit der Veränderung als Zielgröße, Baseline, Behandlung, Subgruppe, Visite, Interaktion der Behandlung nach Subgruppe, Interaktion der Behandlung nach Visite, Interaktion der Subgruppe nach Visite und Interaktion der Behandlung nach Visite und nach Subgruppe als Kovariaten EBRT: External Beam Radiotherapie; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ-CX24: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cervical Cancer Module 24 Items; FIGO: International Federation of Gynecology and Obstetrics; KI: Konfidenzintervall; PRO: Patient Reported Outcome; RCHT: Radiochemotherapie; SD: Standardabweichung										

Für die Symptomskala Periphere Neuropathien des Endpunkts Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-CX24) lässt sich eine potenzielle Effektmofifikation in der Subgruppe ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1) beobachten.

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

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von $p = 0,003$ ergibt sich in der Kategorie 1 ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Radiochemotherapie (cLDA mittlere Differenz [95 %-KI]: 12,12 [4,34; 19,90]; $p = 0,002$). Das 95 %-KI zu Hedges' g liegt allerdings nicht vollständig außerhalb des Bereichs von -0,2 bis 0,2, sodass davon auszugehen ist, dass die Effektschätzer in einem irrelevanten Bereich liegen. In der Kategorie 0 hingegen zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Radiochemotherapie und Placebo in Kombination mit Radiochemotherapie.

Im Hinblick auf die Problematik des multiplen Testens, insbesondere im Zusammenhang mit der großen Anzahl an Tests, die für die Subgruppenanalysen durchgeführt werden, sowie der in einzelnen Subgruppen geringen Ereigniszahl als auch einer fehlenden biologischen Rationale, wird insgesamt nur von einer scheinbaren Effektmodifikation als Folge eines falsch-positiven Interaktionstests für die Symptomskala Periphere Neuropathien in der Subgruppe ECOG-Leistungsstatus ausgegangen.

PGI-S

Es traten keine positiven Interaktionstests auf.

PGI-C

Es traten keine positiven Interaktionstests auf.

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

EQ-5D VAS

Tabelle 4-72: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0.05$) für den Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Teilpopulation FIGO 2014 Stadium III bis IVA der Studie KEYNOTE A18)

Studie: KEYNOTE A18 ^a EQ-5D VAS Score	Baseline		Woche 60		Änderung von Baseline zu Woche 60		Pembrolizumab + RCHT ^b vs. Placebo + RCHT ^b			p-Wert für Interaktionstest ^g
							Mittlere Änderung zu Woche 60		Standardisierte Mittelwertdifferenz zu Woche 60	
	N ^c	Mittelwert (SD)	N ^c	Mittelwert (SD)	N ^d	Mittelwert [95 %-KI] ^e	[95 %-KI] ^e	p-Wert	[95 %-KI] ^f	
Geplante Art der EBRT										
IMRT/VMAT										
Pembrolizumab + RCHT ^b	218	71,83 (21,50)	152	82,26 (16,00)	232	9,70 [7,18; 12,23]	0,40	0,806	-	0,026
Placebo + RCHT ^b	226	69,90 (20,18)	139	82,99 (15,32)	240	9,30 [6,68; 11,93]	[-2,78; 3,57]			
Nicht-IMRT/-VMAT										
Pembrolizumab + RCHT ^b	40	72,78 (20,37)	25	85,36 (9,77)	40	9,66 [4,17; 15,15]	5,03	0,151	-	
Placebo + RCHT ^b	40	71,75 (20,09)	26	79,35 (15,38)	41	4,62 [-1,44; 10,69]	[-1,84; 11,91]			

a: Datenschnitt: 08. Januar 2024
 b: Radiochemotherapie (RCHT) als simultane Behandlung mit Cisplatin und Radiotherapie (EBRT gefolgt von Brachytherapie)
 c: Anzahl der Patient:innen: Full-Analysis-Set; Teilpopulation FIGO 2014 Stadium III bis IVA; für die Daten zum entsprechenden Zeitpunkt vorliegen
 d: Anzahl der Patient:innen: Full-Analysis-Set; Teilpopulation FIGO 2014 Stadium III bis IVA; für die Daten für die Analyse vorliegen
 e: Basierend auf constrained longitudinal data analysis Modell mit PRO-Wert als abhängige Variable, Behandlung und Visite als Kovariaten und Behandlung-Visite-Interaktion
 f: Die standardisierte Mittelwertdifferenz (Hedges' g) wird nur berechnet, wenn das Konfidenzintervall für die Mittelwertsdifferenz die Null ausschließt
 g: Basierend auf einem Constrained Longitudinal Data Modell mit der Veränderung als Zielgröße, Baseline, Behandlung, Subgruppe, Visite, Interaktion der Behandlung nach Subgruppe, Interaktion der Behandlung nach Visite, Interaktion der Subgruppe nach Visite und Interaktion der Behandlung nach Visite und nach Subgruppe als Kovariaten
 EBRT: External Beam Radiotherapie; EQ-5D: European Quality of Life 5 Dimensions; FIGO: International Federation of Gynecology and Obstetrics; IMRT: Intensitätsmodulierte Radiotherapie; KI: Konfidenzintervall; PRO: Patient Reported Outcome; RCHT: Radiochemotherapie; SD: Standardabweichung; VAS: Visuelle Analogskala; VMAT: Volumetric Modulated Arc Therapy (volumetrische Arc-Technik)

Für den patientenberichteten Endpunkt EQ-5D VAS lässt sich eine potenzielle Effektmodifikation in der Subgruppe Geplante Art der EBRT (IMRT/VMAT vs. Nicht-IMRT/-VMAT) beobachten.

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von $p = 0,026$ zeigen beide Ergebnisse der Kategorie IMRT/VMAT und Nicht-IMRT/-VMAT in die gleiche Richtung, wobei beide nicht signifikant sind.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität**Globaler Gesundheitsstatus und Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30**

Es traten keine positiven Interaktionstests auf.

Funktionsskalen des EORTC QLQ-CX24

Es traten keine positiven Interaktionstests auf.

Nebenwirkungen**Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten**

Es traten keine positiven Interaktionstests auf.

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

Tabelle 4-73: 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 (Teilpopulation FIGO 2014 Stadium III bis IVA der Studie KEYNOTE A18)

Studie: KEYNOTE A18 ^a	Pembrolizumab + RCHT ^b		Placebo + RCHT ^b		Pembrolizumab + RCHT ^b vs. Placebo + RCHT ^b		p-Wert für Interaktionstest ^f
	N ^c	Patient:innen mit Ereignis n (%)	N ^c	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko [95 %-KI] ^d	p-Wert ^e	
SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes - PT^g: Ausschlag							
Region							
Westeuropa	52	4 (7,69)	55	2 (3,64)	2,12 [0,40; 11,06]	0,364	0,033
Nordamerika	14	1 (7,14)	17	4 (23,53)	0,30 [0,04; 2,42]	0,225	
RoW	229	16 (6,99)	232	3 (1,29)	5,40 [1,60; 18,29]	0,002	

a: Datenschnitt: 08. Januar 2024
b: Radiochemotherapie (RCHT) als simultane Behandlung mit Cisplatin und Radiotherapie (EBRT gefolgt von Brachytherapie)
c: Anzahl der Patient:innen: All-Participants-as-Treated; Teilpopulation FIGO 2014 Stadium III bis IVA
d: 2x2 Kontingenztafel mit Konfidenzintervall nach Wald. Bei keinem:keiner Patient:Patientin mit Ereignis in mindestens einer Behandlungsgruppe oder alle Patient:innen mit Ereignis in beiden Behandlungsgruppen wird n.a. berichtet
e: Mantel-Haenszel Chi-Quadrat-Test. Bei keinem:keiner Patient:Patientin mit Ereignis oder allen Patient:innen mit Ereignis in beiden Behandlungsgruppen wird n.a. berichtet.
f: Breslow-Day Test stratifiziert nach Subgruppe. Subgruppen, in welchen keine Patient:innen mit Ereignis in beiden Studienarmen eingruppiert sind oder Subgruppen, in denen alle Patient:innen mit Ereignis eingruppiert sind, werden vom Interaktionstest ausgeschlossen (falls nur eine Subgruppenkategorie übrig bleibt, wird 'n.a.' berichtet). Bei keinem:keiner Patient:Patientin mit Ereignis in mindestens einer der Behandlungsgruppen über alle Subgruppen hinweg wird 'n.a.' berichtet
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.
EBRT: External Beam Radiotherapie; FIGO: International Federation of Gynecology and Obstetrics; KI: Konfidenzintervall; n.a.: nicht anwendbar; PT: Preferred Terms; RCHT: Radiochemotherapie; RoW: Rest der Welt; SOC: Systemorganklasse

Für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (gegliedert nach SOC und PT) für den PT Ausschlag (SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes) lässt sich eine potenzielle Effektmodifikation in der Subgruppe Region (Westeuropa vs. Nordamerika vs. Rest der Welt) beobachten.

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von $p = 0,033$ ergibt sich in der Kategorie Region Rest der Welt ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Pembrolizumab (RR [95 %-KI]: 5,40 [1,60; 18,29]; $p = 0,002$). In der Kategorie Region Westeuropa (RR [95 %-KI]: 2,12 [0,40; 11,06]; $p = 0,364$) und in der Kategorie Region Nordamerika (RR [95 %-KI]: 0,30 [0,04; 2,42]; $p = 0,225$) hingegen zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Radiochemotherapie und Placebo in Kombination mit Radiochemotherapie.

Im Hinblick auf die Problematik des multiplen Testens, insbesondere im Zusammenhang mit der großen Anzahl an Tests, die für die Subgruppenanalysen durchgeführt werden sowie der in einzelnen Subgruppen geringen Ereigniszahl als auch einer fehlenden biologischen Rationale, wird insgesamt nur von einer scheinbaren Effektmodifikation als Folge eines falsch-positiven Interaktionstests für Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT) für den PT Hautausschlag (SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes) in der Subgruppe Region (Westeuropa vs. Nordamerika vs. Rest der Welt) ausgegangen.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT)

Es traten keine positiven Interaktionstests auf.

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

Es traten keine positiven Interaktionstests auf.

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 A18

Publikationen

Lorusso D, Xiang Y, Hasegawa K, Scambia G, Leiva M, Ramos-Elias P, et al. Pembrolizumab or placebo with chemoradiotherapy followed by pembrolizumab or placebo for newly diagnosed, high-risk, locally advanced cervical cancer (ENGOT-cx11/GOG-3047/KEYNOTE-A18): a randomised, double-blind, phase 3 clinical trial. *Lancet*. 2024;403(10434):1341-50 [76].

Lorusso D, Xiang Y, Hasegawa K, Scambia G, Leiva M, Ramos-Elias P, et al. Pembrolizumab or placebo with chemoradiotherapy followed by pembrolizumab or placebo for newly diagnosed, high-risk, locally advanced cervical cancer (ENGOT-cx11/GOG-3047/KEYNOTE-A18): overall survival results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2024;404(10460):1321-1332 [75].

Studienberichte

A Randomized, Phase 3, Double-Blind Study of Chemoradiotherapy With or Without Pembrolizumab for the Treatment of High-risk, Locally Advanced Cervical Cancer (KEYNOTE-18/ENGOT-cx11/GOG-3047) [79, 80].

Studienregistereinträge

ClinicalTrials.gov

ClinicalTrials.gov. NCT04221945: Study of Chemoradiotherapy With or Without Pembrolizumab (MK-3475) For The Treatment of Locally Advanced Cervical Cancer (MK-3475-A18/KEYNOTE-A18/ENGOT-cx11/GOG-3047). 2024. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04221945> [Zugriff am 25.09.2024] [77].

EU Clinical Trials Register

EU-CTR. 2019-003152-37 - Titel: 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). 0000. Verfügbar unter: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-003152-37>. [Zugriff am: 25.09.2024] [78].

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 4-74: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in drei Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-75: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Intervention	<Vergleichs- therapie 1>	<Vergleichs- therapie 2>	<Vergleichs- therapie 3>
1	<Studie 1>	•		•	•
2	<Studie 2>	•		•	
	<Studie 3>	•		•	
1	<Studie 4>		•	•	•
etc.	etc.	etc.	etc.		

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-76: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

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

Tabelle 4-77: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-78: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)
<Studie 1>	

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Meta-Analysen dar. Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere inkonsistente Ergebnisse.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.**

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie**

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.**

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

Tabelle 4-79: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus nicht randomisierten vergleichenden Studien beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-80: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits-bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Tabelle 4-81: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

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

Tabelle 4-82: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie***

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite*

- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

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

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

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus weiteren Untersuchungen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-83: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-84: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

Die Ermittlung des Ausmaßes des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens von Pembrolizumab in Kombination mit Radiochemotherapie wird auf Grundlage der randomisierten, multizentrischen, Placebo-kontrollierten, doppelblinden Phase-III-Zulassungsstudie KEYNOTE A18 vorgenommen.

Die KEYNOTE A18 zielt auf die Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Pembrolizumab in Kombination mit Radiochemotherapie gegenüber Placebo in Kombination mit Radiochemotherapie bei erwachsenen Patient:innen mit lokal fortgeschrittenem Hochrisiko-Zervixkarzinom (Stadium IB2 bis IIB [nodal-positiv] oder Stadium III bis IVA gemäß FIGO 2014), die keine vorherige definitive Therapie erhalten haben, ab. Neben dem Gesamtüberleben und dem Progressionsfreien Überleben als primäre Endpunkte der Studie, stehen auch weitere patientenrelevante Endpunkte zur Verfügung und ermöglichen somit eine valide Beurteilung des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens von Pembrolizumab in Kombination mit Radiochemotherapie. Für diese Nutzenbewertung wird gemäß der Zulassung die Teilpopulation der erwachsenen Patient:innen mit lokal fortgeschrittenem Zervixkarzinom (Stadium III bis IVA gemäß FIGO 2014), die keine vorherige definitive Therapie erhalten haben, betrachtet.

MSD folgt der Entscheidung des G-BA hinsichtlich der festgelegten zVT für das oben beschriebene Anwendungsgebiet. Der Nachweis des medizinischen Zusatznutzens wird entsprechend gegenüber der vom G-BA als zVT benannten perkutanen Strahlentherapie in Kombination mit einer Chemotherapie mit Cisplatin (Mono- oder Kombinationstherapie), gefolgt von einer Brachytherapie, dargestellt. Dies entspricht einem direkten Vergleich zum Nachweis des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens von Pembrolizumab in Kombination mit Radiochemotherapie gegenüber der vom G-BA benannten zVT (siehe Abschnitt 4.3.1.3).

Gemäß der Verfo des G-BA entspricht die Studie KEYNOTE A18 der Evidenzstufe Ib [5]. Das Verzerrungspotenzial der Studie wurde als niedrig eingeschätzt, sodass von einer hohen Studienqualität ausgegangen werden kann (siehe Ausführungen in Abschnitt 4.3.1.2.2). Auf Endpunktebene kann im Hinblick auf das Gesamtüberleben, das Scheitern des potenziell kurativen Therapieansatzes, die Zeit bis zur palliativen Therapie als Übergang ins palliative Therapiesetting, die patientenrelevanten Endpunkte Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand sowie Gesundheitsbezogene Lebensqualität und den Nebenwirkungen von einem niedrigen Verzerrungspotenzial und damit einer hohen Ergebnissicherheit ausgegangen werden.

Insgesamt erlaubt die Studie KEYNOTE A18 für die Teilpopulation der Patient:innen mit lokal fortgeschrittenem Zervixkarzinom (Stadium III bis IVA), die keine vorherige definitive Therapie erhalten haben, einen aussagekräftigen Nachweis über den Zusatznutzen von Pembrolizumab in Kombination mit Radiochemotherapie und die Aussagesicherheit der Ergebnisse ist als hoch einzustufen. Demzufolge lässt sich auf deren Basis ein Hinweis für den Zusatznutzen von Pembrolizumab in Kombination mit Radiochemotherapie ableiten.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie worin der Zusatznutzen besteht.

Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.

Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):

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

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

Im Einzelnen begründet sich der medizinische Nutzen und medizinische Zusatznutzen von Pembrolizumab in Kombination mit Radiochemotherapie bei erwachsenen Patient:innen mit einem lokal fortgeschrittenen Zervixkarzinom (Stadium III bis IVA gemäß FIGO 2014), die keine vorherige definitive Therapie erhalten haben, in Bezug auf die Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen wie folgt:

Mortalität

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Radiochemotherapie (HR [95 %-KI]: 0,57 [0,39; 0,83]; $p = 0,004$). Das entspricht einer Verringerung des Sterberisikos für die Patient:innen im Interventionsarm im Vergleich zum Kontrollarm um 43 %. Das mediane Überleben war zum Zeitpunkt des Datenschnitts noch nicht erreicht. Die Überlebensrate zu Monat 24 betrug 86,8 % im Interventionsarm und 78,0 % im Kontrollarm.

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

Durch eine Behandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit Radiochemotherapie kann gegenüber Placebo in Kombination mit Radiochemotherapie von einer nachhaltigen, bisher nicht erreichten großen Verbesserung des therapielevanten Nutzens ausgegangen werden. Die Überlebensdauer der Patient:innen konnte durch eine Behandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit Radiochemotherapie verlängert und das Sterberisiko um 43 % gesenkt werden.

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

Morbidität

Scheitern des potenziell kurativen Therapieansatzes

Für den Endpunkt Scheitern des potenziell kurativen Therapieansatzes operationalisiert als Progressionsfreies Überleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Radiochemotherapie gegenüber Placebo in Kombination mit Radiochemotherapie (HR [95 %-KI]: 0,57 [0,43; 0,76]; $p < 0,001$). Das mediane progressionsfreie Überleben war zum Zeitpunkt des Datenschnitts noch nicht erreicht.

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

Für den Endpunkt Scheitern des potenziell kurativen Therapieansatzes operationalisiert als Progressionsfreies Überleben ergibt sich somit ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** von Pembrolizumab in Kombination mit Radiochemotherapie gegenüber Placebo in Kombination mit Radiochemotherapie. Ausgehend von dem kurativen Therapieansatz im vorliegenden Anwendungsgebiet stellt ein Progress in der Regel das Scheitern des potenziell kurativen Therapieansatzes dar, was als hoch patientenrelevant anzusehen ist.

Zeit bis zur palliativen Therapie als Übergang ins palliative Therapiesetting

Für die Zeit bis zur palliativen Therapie oder Tod zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Radiochemotherapie

gegenüber Placebo in Kombination mit Radiochemotherapie (HR [95 %-KI]: 0,55 [0,41; 0,74]; $p < 0,001$). Die mediane Zeit bis zur palliativen Therapie oder Tod war zum Zeitpunkt des Datenschnitts noch nicht erreicht. In den Einzelkomponenten des Endpunkts Zeit bis zur palliativen Therapie oder Tod zeigen sich 7,1 % Todesfälle im Interventionsarm und 9,8 % im Kontrollarm. Eine palliative systemische Therapie haben 15,9 % im Interventionsarm und 25,6 % im Kontrollarm erhalten. Eine palliative Radiotherapie haben 1,0 % im Interventionsarm und 3,0 % im Kontrollarm erhalten. Ein:e Patient:in (0,3 %) im Kontrollarm hat eine palliative systemische Therapie in Kombination mit einer palliativen Radiotherapie erhalten. Alle durchgeführten Sensitivitätsanalysen bestätigen die Ergebnisse der Hauptanalyse und zeigen eine signifikante Überlegenheit von Pembrolizumab in Kombination mit Radiochemotherapie.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Zeit bis zur palliativen Therapie oder Tod ist als niedrig zu bewerten.

Für den Endpunkt Zeit bis zur palliativen Therapie oder Tod ergibt sich somit ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** von Pembrolizumab in Kombination mit Radiochemotherapie gegenüber Placebo in Kombination mit Radiochemotherapie. Patient:innen unter Behandlung von Pembrolizumab in Kombination mit Radiochemotherapie profitieren signifikant länger von der potenziell heilenden Therapie. In der palliativen Situation hingegen rückt primär die Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, die Kontrolle von Symptomen und die Verlängerung des Lebens in den Vordergrund. Der Endpunkt Zeit bis zur palliativen Therapie oder Tod ist für Patient:innen deshalb von großer Bedeutung.

Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand

Für den Endpunkt Krankheitssymptomatik zeigt sich für die Symptomskalen des EORTC QLQ-C30, für die Symptomskalen des EORTC QLQ-CX24, den Endpunkt PGI-S und PGI-C und für den Gesundheitszustand anhand EQ-5D VAS kein relevanter Behandlungseffekt.

Das Verzerrungspotenzial für die Endpunkte Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-CX24, PGI-S und PGI-C) und Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) ist als niedrig zu bewerten.

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

Ergänzende Morbiditätsendpunkte

Die Endpunkte Objektive Ansprechrate, Dauer des Ansprechens und Zeit bis zum Ansprechen werden als ergänzende Morbiditätsendpunkte dargestellt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-CX24) zeigt sich kein relevanter Behandlungseffekt.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (anhand des EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-CX24) ist als niedrig zu bewerten.

Für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität ist ein **Zusatznutzen** von Pembrolizumab in Kombination mit Radiochemotherapie gegenüber Placebo in Kombination mit Radiochemotherapie als **nicht belegt** anzusehen.

Nebenwirkungen

Bei den Gesamtraten der unerwünschten Ereignisse zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied bei dem Endpunkt Schwere Unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (RR [95 %-KI]: 1,12 [1,02; 1,23]; $p = 0,016$) zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Radiochemotherapie.

In den Analysen nach SOC und PT zeigen sich keine fazitrelevanten Effekte. Es ist festzuhalten, dass das bei Patient:innen in der Teilpopulation FIGO 2014 Stadium III bis IVA der Studie KEYNOTE A18 beobachtete Sicherheitsprofil von Pembrolizumab in der Gesamtschau mit dem (bereits in der Fachinformation ausgewiesenen) Sicherheitsprofil von Pembrolizumab übereinstimmt und keine neuen Sicherheitssignale beobachtet wurden. Dies ist insbesondere zu berücksichtigen, da es trotz einer Hinzunahme einer aktiven Wirksubstanz zu keiner Häufung an schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen sowie Therapieabbrüchen wegen unerwünschter Ereignisse bei Patient:innen kommt, die Pembrolizumab in Kombination mit Radiochemotherapie erhalten.

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

Für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten ist der **Zusatznutzen** von Pembrolizumab in Kombination mit Radiochemotherapie gegenüber Placebo in Kombination mit Radiochemotherapie in der Gesamtschau **nicht belegt**.

Gesamtfazit

Die im vorliegenden Dossier berichteten Analysen der Studie KEYNOTE A18 zeigen in der Gesamtschau einen **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** von Pembrolizumab in Kombination mit Radiochemotherapie zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen Zervixkarzinoms (Stadium III bis IVA gemäß FIGO 2014) bei Erwachsenen, die keine vorherige definitive Therapie erhalten haben.

Durch die Behandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit Radiochemotherapie kann von einer gegenüber der zVT nachhaltigen und bisher nicht erreichten großen Verbesserung des

therapie relevanten Nutzens ausgegangen werden. Die Überlebensdauer der Patient:innen konnte durch eine Behandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit Radiochemotherapie deutlich verlängert werden.

Die Patient:innen im vorliegenden Anwendungsgebiet befinden sich bei Diagnose in einem Krankheitsstadium, in dem eine Kuration möglich und klares Therapieziel ist. Das Scheitern einer potenziell kurativen Primärtherapie stellt für jeden Patienten und jede Patientin eine schwere psychische und physische Belastung dar. Das Scheitern der potenziell kurativen Therapie operationalisiert als Krankheitsprogress zeigt einen erheblichen Vorteil von Pembrolizumab in Kombination mit Radiochemotherapie im Vergleich zu Placebo in Kombination mit Radiochemotherapie. Dies wird durch den Endpunkt Zeit bis zur palliativen Therapie bestätigt. Bei Behandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit Radiochemotherapie wechseln weniger Patient:innen von einer potenziell kurativen Behandlung in eine palliative Behandlungssituation. Dieser Vorteil ist in der vorliegenden kurativen Behandlungssituation bei einem recht jungen Patientenkollektiv von besonders großer Bedeutung.

Bei den patientenberichteten Endpunkten zu Lebensqualität und Krankheitssymptomatik ergaben sich keine relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Somit ist anzunehmen, dass die häufiger auftretenden unerwünschten Ereignisse die Krankheitssymptomatik und die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten, welche mit Pembrolizumab in Kombination mit Radiochemotherapie behandelt werden, nicht beeinflussen.

Wie bei einer Placebo-kontrollierten Studie zu erwarten, zeigen sich bei den unerwünschten Ereignissen Effekte zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Radiochemotherapie. Insgesamt weisen die Ergebnisse nicht darauf hin, dass die Unterschiede zwischen den Studienarmen durch gehäufte Ereignisse einzelner PT oder SOC auftraten. Es ist festzuhalten, dass die in der Teilpopulation FIGO 2014 Stadium III bis IVA der Studie KEYNOTE A18 überprüften, statistischen Beobachtungen im Allgemeinen mit dem etablierten Sicherheitsprofil von Pembrolizumab übereinstimmen. Es zeigten sich keine neuen Sicherheitssignale. Dies ist von besonderer Bedeutung, da es trotz einer Hinzunahme einer aktiven Wirksubstanz zu keiner Häufung an schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen sowie Therapieabbrüchen wegen unerwünschter Ereignisse bei Patient:innen kommt, die Pembrolizumab in Kombination mit Radiochemotherapie erhalten. Zudem sind die Patient:innen in der kurativen Therapiesituation bereit, eine größere Belastung durch therapieassoziierte Nebenwirkungen hinzunehmen, um die Erfolgswahrscheinlichkeit der Therapie zu erhöhen. Die Patient:innen wägen die vorübergehende Belastung durch Therapien sorgfältig gegenüber der Chance auf Heilung und der langfristigen Prognose ab. In der Studie KEYNOTE A18 ist darüber hinaus nicht zu erkennen, dass sich die Nebenwirkungen negativ in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität niederschlagen.

Die für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogene Studie KEYNOTE A18 besitzt auf Studienebene ein niedriges Verzerrungspotenzial und somit eine hohe Aussagekraft. Die Ergebnisse der Studie sind zudem vollständig auf den deutschen Versorgungskontext

übertragbar. Hinweise, die eine Herabstufung der Ergebnissicherheit notwendig erscheinen lassen, bestehen nicht.

Aus den Ergebnissen der Studie KEYNOTE A18 lässt sich somit in der Gesamtschau ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** von Pembrolizumab in Kombination mit Radiochemotherapie zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen Zervixkarzinoms (Stadium III bis IVA gemäß FIGO 2014) bei Erwachsenen, die keine vorherige definitive Therapie erhalten haben, ableiten.

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 4-85: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene mit lokal-fortgeschrittenen Zervixkarzinom (Stadium III bis IVA gemäß FIGO 2014), die keine vorherige definitive Therapie erhalten haben	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen
FIGO: Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique	

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 2005¹⁷, Molenberghs 2010¹⁸). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006¹⁹) 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 2006²⁰) 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:

¹⁷ Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.

¹⁸ 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.

¹⁹ Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.

²⁰ Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.

- 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.
2. Accord Healthcare B.V. Fachinformation Cisplatin Accord 1 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: April 2023.
3. Leitlinienprogramm Onkologie. S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientin mit Zervixkarzinom. Langversion 2.2. AWMF-Registernummer: 032/033OL. Stand: März 2022.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2020-B-210. Pembrolizumab zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen Zervixkarzinoms. 2020.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses, zuletzt geändert durch den Beschluss vom 19. Oktober 2023 und in Kraft getreten am 7. August 2024.
6. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden, Version 7.0. Stand: 19. September 2023.
7. Wong SS, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. *J Med Libr Assoc.* 2006;94(4):451-5.
8. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Lenvatinib (hepatozelluläres Karzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, IQWiG-Berichte – Nr. 694. 2019.

9. European Medicines Agency (EMA). Guideline on the clinical evaluation of anticancer medicinal products. EMA/CHMP/205/95 Rev.6. Stand: 18. November 2023. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-evaluation-anticancer-medicinal-products-revision-6_en.pdf. [Zugriff am: 13.08.2024]
10. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO). Stellungnahme zur Nutzenbewertung des G-BA von Arzneimitteln gemäß § 35a SGB V: Pembrolizumab (Zervixkarzinom, PD-L1 positiv), veröffentlicht am 1. November 2022. Vorgangsnummer 2022-08-01-D-845. IQWiG Bericht Nr. 1446. 2022. Verfügbar unter: <https://www.dgho.de/publikationen/stellungnahmen/fruehe-nutzenbewertung/pembrolizumab/pembrolizumab-zervixkarzinom-ago-dggg-dgho-noggo-20221122-korr.pdf>. [Zugriff am: 13.08.2024]
11. Hong JH, Tsai CS, Lai CH, Chang TC, Wang CC, Chou HH, et al. Recurrent squamous cell carcinoma of cervix after definitive radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2004;60(1):249-57.
12. Pang SS, Murphy M, Markham MJ. Current Management of Locally Advanced and Metastatic Cervical Cancer in the United States. *JCO Oncol Pract.* 2022;18(6):417-22.
13. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 80. Aussagekraft von Surrogatendpunkten in der Onkologie. 2011.
14. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst.* 1993;85(5):365-76.
15. Greimel ER, Kuljanic Vlasic K, Waldenstrom AC, Duric VM, Jensen PT, Singer S, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Quality-of-Life questionnaire cervical cancer module: EORTC QLQ-CX24. *Cancer.* 2006;107(8):1812-22.
16. Rabin R, de Charro F. EQ-5D: a measure of health status from the EuroQol Group. *Ann Med.* 2001;33(5):337-43.
17. National Institute of Mental Health (NIMH). Patient Global Impressions scale – Change, Improvement, Severity (PGI-C, PGI-I, PGI-S). 2024. Verfügbar unter: <https://eprovide.mapi-trust.org/instruments/patient-global-impressions-scale-change-improvement-severity>. [Zugriff am: 01.08.2024]
18. Braun DP, Gupta D, Staren ED. Quality of life assessment as a predictor of survival in non-small cell lung cancer. *BMC Cancer.* 2011;11:353.
19. Hjerstad MJ, Fossa SD, Bjordal K, Kaasa S. Test/retest study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Core Quality-of-Life Questionnaire. *J Clin Oncol.* 1995;13(5):1249-54.
20. Osoba D, Aaronson N, Zee B, Sprangers M, te Velde A. Modification of the EORTC QLQ-C30 (version 2.0) based on content validity and reliability testing in large samples of patients with cancer. The Study Group on Quality of Life of the EORTC and the Symptom Control and Quality of Life Committees of the NCI of Canada Clinical Trials Group. *Qual Life Res.* 1997;6(2):103-8.
21. Osoba D, Rodrigues G, Myles J, Zee B, Pater J. Interpreting the significance of changes in health-related quality-of-life scores. *J Clin Oncol.* 1998;16(1):139-44.
22. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO). Erschöpfung (Fatigue) – Leitlinie. 2017. Verfügbar unter:

- <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia-p/guidelines/erschoepfung-fatigue/@@guideline/html/index.html> [Zugriff am: 13.08.2024]
23. Gupta D, Lis CG, Grutsch JF. The Relationship Between Cancer-Related Fatigue and Patient Satisfaction with Quality of Life in Cancer. *Journal of Pain and Symptom Management*. 2007;34(1):40-7.
 24. 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: 13.08.2024]
 25. Berger AM, Mooney K, Alvarez-Perez A, Breitbart WS, Carpenter KM, Cella D, et al. Cancer-Related Fatigue, Version 2. *J Natl Compr Canc Netw*. 2015;13(8):1012-39.
 26. 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.
 27. Smets EM, Garssen B, Schuster-Uitterhoeve AL, de Haes JC. Fatigue in cancer patients. *Br J Cancer*. 1993;68(2):220-4.
 28. Leitlinienprogramm Onkologie. S3-Leitlinie Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen. Langversion 1.3. AWMF-Registernummer: 032/054OL. Stand: Februar 2020.
 29. Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ). Übelkeit und Erbrechen während der Krebsbehandlung – Vorbeugen, lindern, Folgen vermeiden. 2017. Verfügbar unter: <https://www.krebsinformationsdienst.de/leben/uebelkeit/uebelkeit-index.php>. [Zugriff am: 13.08.2024]
 30. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO). Übelkeit (Nausea) – Leitlinie. 2017. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia-p/guidelines/uebelkeit-nausea/@@guideline/html/index.html>. [Zugriff am: 13.08.2024]
 31. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO). Schmerz – Leitlinie 2017. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia-p/guidelines/schmerz/@@view/html/index.html>. [Zugriff am: 13.08.2024]
 32. Leitlinienprogramm Onkologie. S3-Leitlinie Psychoonkologische Diagnostik, Beratung und Behandlung von erwachsenen Krebspatient*innen. Langversion. Version 2.0. AWMF-Registernummer: 032-051OL. Stand: Mai 2023.
 33. Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ). Schmerzen bei Krebs: Tumorschmerzen erfassen und behandeln. 2024. Verfügbar unter: <https://www.krebsinformationsdienst.de/leben/schmerzen/schmerzen-index.php>. [Zugriff am: 01.08.2024]
 34. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO). Atemvorgang, unwirksamer (Atemnot, Dyspnoe) – Leitlinie. 2017. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia-p/guidelines/atemvorgang-unwirksamer-atemnot-dyspnoe/@@guideline/html/index.html>. [Zugriff am: 13.08.2024]
 35. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO). Schlafstörung (Insomnia) – Leitlinie. 2017. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia-p/guidelines/schlafstoerung-insomnia/@@view/html/index.html>. [Zugriff am: 13.08.2024]
 36. Berger AM, Matthews EE, Kenkel AM. Management of Sleep-Wake Disturbances Comorbid With Cancer. *Oncology (Williston Park)*. 2017;31(8):610-7.

37. Savard J, Ivers H, Savard MH, Morin CM. Cancer treatments and their side effects are associated with aggravation of insomnia: Results of a longitudinal study. *Cancer*. 2015;121(10):1703-11.
38. Schmidt-Hieber M, Bierwirth J, Buchheidt D, Cornely OA, Hentrich M, Maschmeyer G, et al. Diagnosis and management of gastrointestinal complications in adult cancer patients: 2017 updated evidence-based guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Medical Oncology (DGHO). *Ann Hematol*. 2018;97(1):31-49.
39. Deutsche Gesellschaft für Palliativmedizin (DGP). Leitlinien der DGP Sektion Pflege: Obstipation in der Palliativpflege. 2015. Verfügbar unter: https://www.dgpalliativmedizin.de/images/stories/Leitlinie_-_Obstipation_V_1.1_09.2015.pdf. [Zugriff am: 13.08.2024]
40. Leitlinienprogramm Onkologie. S3-Leitlinie Palliativmedizin für Patienten mit einer nicht heilbaren Krebserkrankung. Langversion 2.2. AWMF-Registernummer: 128/001OL. Stand: September 2020.
41. Kumar S, Rana ML, Verma K, Singh N, Sharma AK, Maria AK, et al. PrediQt-Cx: post treatment health related quality of life prediction model for cervical cancer patients. *PLoS One*. 2014;9(2):e89851.
42. Marth C, Landoni F, Mahner S, McCormack M, Gonzalez-Martin A, Colombo N, et al. Cervical cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2017;28(suppl_4):iv72-iv83.
43. Andresh J. Gelbe Liste – Zervixkarzinom. 2019. Verfügbar unter: <https://www.gelbe-liste.de/krankheiten/zervixkarzinom>. [Zugriff am: 24.07.2024]
44. Leitlinienprogramm Onkologie. S2k-Leitlinie Diagnostik und Therapie der Lymphödeme, Version 3.0. AWMF-Registernummer: 058-001. Stand: Mai 2017.
45. Leitlinienprogramm Onkologie. S3-Leitlinie Peri- und Postmenopause – Diagnostik und Interventionen, Version 1.1. AWMF-Registernummer: 015-062. Stand: Januar (inkl. Addendum September) 2020.
46. Li C, Samsioe G, Iosif C. Quality of life in endometrial cancer survivors. *Maturitas*. 1999;31(3):227-36.
47. Klee M, Thranov I, Machin Prof D. The patients' perspective on physical symptoms after radiotherapy for cervical cancer. *Gynecol Oncol*. 2000;76(1):14-23.
48. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Dapagliflozin (neues Anwendungsgebiet: chronische Herzinsuffizienz). 2021.
49. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i. V. m. Kapitel 5 § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO – Wirkstoff: Avapritinib (nAWG). 2022.
50. Bundesministerium für Justiz und für Verbraucherschutz. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung – AM-NutzenV). Stand: 19. Juli 2023. Verfügbar unter: <https://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/BJNR232400010.html>. [Zugriff am: 16.04.2024]

51. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Nintedanib (Neubewertung eines Orphan-Drugs nach Überschreitung der 50 Mio. Euro Grenze). 2019.
52. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Galcanezumab. 2019.
53. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i. V. m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO – Wirkstoff: Nintedanib. 2015.
54. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Opicapon. 2017.
55. EuroQol Research Foundation. EQ-5D Terminology. 2024. Verfügbar unter: <https://euroqol.org/information-and-support/documentation/terminology/>. [Zugriff am: 13.08.2024]
56. Pickard AS, Wilke CT, Lin HW, Lloyd A. Health utilities using the EQ-5D in studies of cancer. *Pharmacoeconomics*. 2007;25(5):365-84.
57. Pickard AS, Neary MP, Cella D. Estimation of minimally important differences in EQ-5D utility and VAS scores in cancer. *Health Qual Life Outcomes*. 2007;5:70.
58. 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: 13.08.2024]
59. Di Leo A, Bleiberg H, Buyse M. Overall survival is not a realistic end point for clinical trials of new drugs in advanced solid tumors: a critical assessment based on recently reported phase III trials in colorectal and breast cancer. *J Clin Oncol*. 2003;21(10):2045-7.
60. 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.
61. Holland C, Breitbart W, Jacobsen P, Lederberg M, Loscalzo M, McCorkle R. Chapter 42: Depressive Disorders. *Psycho-Oncology (Second Edition)*: Oxford University Press, Inc.; 2010.
62. Roth A, Weiss T. Psychiatric Emergencies. In: Oxford, (Hrsg.). *Psycho-Oncology Second Edition Auflage*. New York: Oxford University Press Inc.; 2010.
63. Mehnert A, Brahler E, Faller H, Harter M, Keller M, Schulz H, et al. Four-week prevalence of mental disorders in patients with cancer across major tumor entities. *J Clin Oncol*. 2014;32(31):3540-6.
64. Janelins MC, Kesler SR, Ahles TA, Morrow GR. Prevalence, mechanisms, and management of cancer-related cognitive impairment. *Int Rev Psychiatry*. 2014;26(1):102-13.
65. Pendergrass JC, Targum SD, Harrison JE. Cognitive Impairment Associated with Cancer: A Brief Review. *Innov Clin Neurosci*. 2018;15(1-2):36-44.

66. Reid-Arndt SA, Yee A, Perry MC, Hsieh C. Cognitive and psychological factors associated with early posttreatment functional outcomes in breast cancer survivors. *J Psychosoc Oncol.* 2009;27(4):415-34.
67. Myers JS. Chemotherapy-related cognitive impairment: the breast cancer experience. *Oncol Nurs Forum.* 2012;39 (1):E31-40.
68. Fingeret MC, Teo I, Epner DE. Managing body image difficulties of adult cancer patients: lessons from available research. *Cancer.* 2014;120(5):633-41.
69. Miettinen O, Nurminen M. Comparative analysis of two rates. *Stat Med.* 1985;4(2):213-26.
70. Benjamini Y, Hochberg Y. Controlling the False Discovery Rate: A Practical and Powerful Approach to Multiple Testing. *Journal of the Royal Statistical Society Series B (Methodological).* 1995;57(1):289-300.
71. Mehrotra DV, Adewale AJ. Flagging clinical adverse experiences: reducing false discoveries without materially compromising power for detecting true signals. *Statistics in Medicine.* 2012;31(18):1918-30.
72. Liang K-Y, Zeger SL. Longitudinal Data Analysis of Continuous and Discrete Responses for Pre-Post Designs. *Sankhyā: The Indian Journal of Statistics, Series B (1960-2002).* 2000;62(1):134-48.
73. Medizinischer Dienst der Spitzenverbände der Krankenkassen e.V. (MDS). G-2 Gutachten: Aussagekraft von Subgruppenanalysen. 2004.
74. European Medicines Agency (EMA). Guideline on the investigation of subgroups in confirmatory clinical trials. EMA/CHMP/539146/2013. Stand: 31. Januar 2019. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-investigation-subgroups-confirmatory-clinical-trials_en.pdf. [Zugriff am: 13.08.2024]
75. Lorusso D, Xiang Y, Hasegawa K, Scambia G, Leiva M, Ramos-Elias P, et al. Pembrolizumab or placebo with chemoradiotherapy followed by pembrolizumab or placebo for newly diagnosed, high-risk, locally advanced cervical cancer (ENGOT-cx11/GOG-3047/KEYNOTE-A18): overall survival results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2024.
76. Lorusso D, Xiang Y, Hasegawa K, Scambia G, Leiva M, Ramos-Elias P, et al. Pembrolizumab or placebo with chemoradiotherapy followed by pembrolizumab or placebo for newly diagnosed, high-risk, locally advanced cervical cancer (ENGOT-cx11/GOG-3047/KEYNOTE-A18): a randomised, double-blind, phase 3 clinical trial. *Lancet.* 2024;403(10434):1341-50.
77. ClinicalTrials.gov. NCT04221945: Study of Chemoradiotherapy With or Without Pembrolizumab (MK-3475) For The Treatment of Locally Advanced Cervical Cancer (MK-3475-A18/KEYNOTE-A18/ENGOT-cx11/GOG-3047). 2024. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04221945>. [Zugriff am: 25.09.2024]
78. EU-CTR. 2019-003152-37 - Titel: 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). 0000. Verfügbar unter: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-003152-37>. [Zugriff am: 25.09.2024]
79. Merck Sharp and Dohme LLC Rahway NJ USA. Studienbericht KEYNOTE A18: A Randomized, Phase 3, Double-Blind Study of Chemoradiotherapy With or Without Pembrolizumab for the Treatment of High-risk, Locally Advanced Cervical Cancer (KEYNOTE-18/ENGOT-cx11/GOG-3047). Stand: 30. Juni. 2023.

80. Merck Sharp and Dohme LLC Rahway NJ USA. Studienbericht KEYNOTE A18: A Randomized, Phase 3, Double-Blind Study of Chemoradiotherapy With or Without Pembrolizumab for the Treatment of High-risk, Locally Advanced Cervical Cancer (KEYNOTE-18/ENGOT-cx11/GOG-3047). Stand: 26. Juli. 2024.
81. Deutsche Krebsgesellschaft (DKG). Jahresbericht der zertifizierten Gynäkologischen Krebszentren. 2023. Verfügbar unter: <https://www.onkozert.de/2024/01/15/jahresberichte-der-zertifizierungssysteme-2023/>. [Zugriff am: 13.08.2024]
82. Marnitz S, Akuoma-Boateng D, Herter J. Radiochemotherapie oder operative Therapie bei Zervixkarzinom – was und zu welcher Zeit? Der Gynäkologe. 2019;52(8):587-93.
83. Fayers PM, Aaronson NK, Bjordal K, Groenvold M, Curran D, Bottomley A, et al. The EORTC QLQ-C30 Scoring Manual (3rd Edition). Publiziert durch: European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC). 2001.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	07.11.2016	
Zeitsegment	1974 to 2016 November 04	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ²¹] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Diabetes Mellitus/	552986
2	Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus/	195234
3	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	714228
4	or/1-3	847068
5	linagliptin*.mp.	1562
6	(random* or double-blind*).tw.	1193849
7	placebo*.mp.	388057
8	or/6-7	1382838
9	and/4,5,8	633

²¹ Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

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

Datenbankname	Embase Classic+Embase 1947 to 2024 September 27	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	30.09.2024	
Zeitsegment	1947 to 2024 September 27	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp uterine cervix tumor/ or exp uterine cervix cancer/ or exp uterine cervix carcinoma/ or exp uterine cervix adenocarcinoma/	158.383
2	(cervi* or cervix uteri or uterine cervi* or ectocervi* or exocervi* or endocervi*).mp.	550.319
3	(cancer* or carcinom* or tumo* or neoplas* or malig* or adenocarcino*).mp.	7.420.967
4	2 and 3	273.019
5	1 or 4	273.071
6	exp pembrolizumab/	44.711
7	(Pembrolizumab* or Lambrolizumab* or Keytruda* or MK-3475* or MK3475* or SCH-900475* or SCH900475*).mp. or 1374853-91-4.m.	46.746
8	6 or 7	46.746
9	5 and 8	1.586
10	(random* or double-blind*).tw. or placebo*.mp.	2.436.797
11	9 and 10	170

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

Datenbankname	Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions 1946 to September 26, 2024	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	30.09.2024	
Zeitsegment	1946 to September 26, 2024;	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp uterine cervical neoplasms/	88.714
2	(cervi* or cervix uteri or uterine cervi* or ectocervi* or exocervi* or endocervi*).mp.	355.291
3	(cancer* or carcinom* or tumo* or neoplas* or malig* or adenocarcino*).mp.	5.174.569
4	2 and 3	170.406
5	1 or 4	170.406
6	(Pembrolizumab* or Lambrolizumab* or Keytruda* or MK-3475* or MK3475* or SCH-900475* or SCH900475* or 1374853-91-4).mp.	10.833
7	5 and 6	215
8	(randomi#ed or placebo).mp. or randomi#ed controlled trial.pt.	1.211.220
9	7 and 8	25

Datenbankname	EBM Reviews – Cochrane Central Register of Controlled Trials August 2024	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	30.09.2024	
Zeitsegment	August 2024	
Suchfilter	Kein Suchfilter verwendet	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp uterine cervical neoplasms/	3.479
2	(cervi* or cervix uteri or uterine cervi* or ectocervi* or exocervi* or endocervi*).mp.	31.487
3	(cancer* or carcinom* or tumo* or neoplas* or malig* or adenocarcino*).mp.	284.250
4	2 and 3	9.458
5	1 or 4	9.458
6	(Pembrolizumab* or Lambrolizumab* or Keytruda* or MK-3475* or MK3475* or SCH-900475* or SCH900475* or 1374853-91-4).mp.	3.532
7	5 and 6	84

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](http://www.clinicaltrials.gov)), die Internetadresse, unter der das/die Studienregister/ Studienergebnisdatenbank erreichbar ist (z. B. <http://www.clinicaltrials.gov>), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	07.11.2016
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	linagliptin OR BI 1356
Treffer	169

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

Studienregister	ClinicalTrials.gov	
Internetadresse	https://clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced	
Datum der Suche	30.09.2024	
Eingabeoberfläche	Advanced Search	
Suchstrategie	Condition or disease:	(Cervix OR Cervical OR cervix uteri OR uterine cervix OR uterine cervical OR exocervix OR ectocervix OR endocervix) AND (Cancer OR Neoplasm OR Carcinoma)
	Intervention/treatment:	Pembrolizumab OR Lambrolizumab OR Keytruda OR MK-3475 OR MK 3475 OR MK3475 OR SCH-900475 OR SCH 900475 OR SCH900475
	Other terms	
Treffer	430	

Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	30.09.2024
Suchstrategie	(cervi* OR (exocervix) OR (ectocervix) OR (endocervix) OR (cervix uteri) OR (uterine cervi*)) AND (Pembrolizumab OR Lambrolizumab OR Keytruda OR MK-3475 OR (MK 3475) OR MK3475 OR SCH-900475 OR (SCH 900475) OR SCH900475)
Treffer	43

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	430	429 (Nr. 1-429)	1
EU-CTR	43	42 (Nr. 430-471)	1
Summe	473	471	2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
ClinicalTrials.gov (CT.gov)			
1.	NCT01986426	A Phase I, Open-label, Multi-arm, Multi-centre, Multi-dose, Dose Escalation Study of LTX-315 as Monotherapy or in Combination With Either Ipilimumab or Pembrolizumab in Patients With Transdermally Accessible Tumours. ClinicalTrials.gov. 3-11. [Zugriffsdatum: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT01986426	A5 anderer Studientyp
2.	NCT02013154	A Multi-part, Phase 1, Multi-center, Open-label Study of DKN-01 as a Monotherapy or in Combination With Paclitaxel or Pembrolizumab in Patients With Relapsed or Refractory Esophagogastric Malignancies. ClinicalTrials.gov. 5-05. [Zugriffsdatum: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02013154	A5 anderer Studientyp
3.	NCT02178722	A Phase 1/2 Study Exploring the Safety, Tolerability, and Efficacy of MK-3475 in Combination With INCB024360 in Subjects With Selected Cancers (ECHO-202/KEYNOTE-037). ClinicalTrials.gov. 7-17. [Zugriffsdatum: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02178722	A5 anderer Studientyp
4.	NCT02252042	A Phase III Randomized Trial of MK-3475 (Pembrolizumab) Versus Standard Treatment in Subjects With Recurrent or Metastatic Head and Neck Cancer. ClinicalTrials.gov. 1-17. [Zugriffsdatum: 30.09.2024]. Verfügbar unter:	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02252042	
5.	NCT02255097	A Phase II Clinical Trial of Single Agent Pembrolizumab (MK-3475) in Subjects With Recurrent or Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma (HNSCC) Who Have Failed Platinum and Cetuximab. ClinicalTrials.gov. 0-24. [Zugriffsdatum: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02255097	A5 anderer Studientyp
6.	NCT02289209	A Phase II Trial of Reirradiation Combined With Open Label Pembrolizumab in Patients With Locoregional Inoperable Recurrence or Second Primary Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck (SCCHN). ClinicalTrials.gov. 1-10. [Zugriffsdatum: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02289209	A5 anderer Studientyp
7.	NCT02296684	Immunotherapy With MK-3475 in Locoregionally Advanced, Surgically Resectable Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 3-25. [Zugriffsdatum: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02296684	A5 anderer Studientyp
8.	NCT02318771	An Exploratory Study to Investigate the Immunomodulatory Activity of Radiation Therapy (RT) in Combination With MK-3475 in Patients With Recurrent/Metastatic Head and Neck, Renal Cell Cancer, Melanoma and Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2-05. [Zugriffsdatum: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02318771	A1 andere Population
9.	NCT02335411	A Phase II Clinical Trial of Pembrolizumab as Monotherapy and in Combination With Cisplatin+5-Fluorouracil in Subjects With Recurrent or Metastatic Gastric or Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma (KEYNOTE-059). ClinicalTrials.gov. 2-03. [Zugriffsdatum: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02335411	A5 anderer Studientyp
10.	NCT02358031	A Phase 3 Clinical Trial of Pembrolizumab (MK-3475) in First Line Treatment of Recurrent/Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 3-19. [Zugriffsdatum: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02358031	A1 andere Population
11.	NCT02370498	A Phase III, Randomized, Open-label Clinical Trial of Pembrolizumab (MK-3475) Versus Paclitaxel in Subjects With Advanced Gastric or Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma Who Progressed After First-Line Therapy With Platinum and Fluoropyrimidine. ClinicalTrials.gov. 5-11. [Zugriffsdatum: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02370498	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
12.	NCT02376699	A Phase 1, Open-label, Dose-escalation Study of SEA-CD40 in Adult Patients With Advanced Malignancies. ClinicalTrials.gov. 2-28. [Zugriffsdatum: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02376699	A5 anderer Studientyp
13.	NCT02423863	In Situ, Autologous Therapeutic Vaccination Against Solid Cancers With Intratumoral Hiltonol® (Poly-ICLC): An Adaptive, Multicenter, Phase II Clinical Study. ClinicalTrials.gov. 5-03. [Zugriffsdatum: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02423863	A5 anderer Studientyp
14.	NCT02432963	A Phase I Study of a p53MVA Vaccine in Combination With Pembrolizumab. ClinicalTrials.gov. 6-14. [Zugriffsdatum: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02432963	A5 anderer Studientyp
15.	NCT02452424	Phase 1/2a Study of Double-Immune Suppression Blockade By Combining a CSF1R Inhibitor (PLX3397) With An Anti-PD-1 Antibody (Pembrolizumab) To Treat Advanced Melanoma And Other Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 7-02. [Zugriffsdatum: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02452424	A5 anderer Studientyp
16.	NCT02454179	A Phase 2 Proof-of-Concept Study of the Combination of ACP-196 and Pembrolizumab in Subjects With Advanced Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 5-05. [Zugriffsdatum: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02454179	A1 andere Population
17.	NCT02475213	A Phase 1, Open-Label, Dose Escalation Study of MGA271 in Combination With Pembrolizumab and in Combination With MGA012 in Patients With Melanoma, Squamous Cell Cancer of the Head and Neck, Non-Small Cell Lung Cancer, Urothelial Cancer, and Other Cancers. ClinicalTrials.gov. 5-07. [Zugriffsdatum: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02475213	A5 anderer Studientyp
18.	NCT02521870	A Phase 1b/2, Open-label, Multicenter, Dose-escalation and Expansion Trial of Intratumoral SD-101 in Combination With Pembrolizumab in Patients With Metastatic Melanoma or Recurrent or Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma (SYNERGY-001). ClinicalTrials.gov. 5-09. [Zugriffsdatum: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02521870	A5 anderer Studientyp
19.	NCT02538510	A Single Arm Phase I/II Study of MK-3475 Combined With Vorinostat for Recurrent Unresectable and/or Metastatic Squamous Cell Head and Neck Cancer and Recurrent Unresectable and/or Metastatic Salivary Gland Malignancies. ClinicalTrials.gov. 0-08. [Zugriffsdatum: 30.09.2024]. Verfügbar unter:	A5 anderer Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02538510	
20.	NCT02559687	A Phase II Study of Pembrolizumab Monotherapy in Third Line Previously Treated Subjects With Advanced/Metastatic Adenocarcinoma or Squamous Cell Carcinoma of the Esophagus or Advanced/Metastatic Siewert Type I Adenocarcinoma of the Esophagogastric Junction (KEYNOTE-180). ClinicalTrials.gov. 2-02. [Zugriffsdatum: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02559687	A5 anderer Studientyp
21.	NCT02564263	A Phase III Randomized Open-Label Study of Single Agent Pembrolizumab vs Physicians' Choice of Single Agent Docetaxel, Paclitaxel, or Irinotecan in Subjects With Advanced/Metastatic Adenocarcinoma and Squamous Cell Carcinoma of the Esophagus That Have Progressed After First-Line Standard Therapy (KEYNOTE-181). ClinicalTrials.gov. 2-01. [Zugriffsdatum: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02564263	A1 andere Population
22.	NCT02575404	Phase IB Study of a Galectin Inhibitor (GR-MD-02) and Pembrolizumab in Patients With Metastatic Melanoma, Non-Small Cell Lung Cancer, and Head and Neck Squamous Cell Carcinoma.. ClinicalTrials.gov. 5-16. [Zugriffsdatum: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02575404	A5 anderer Studientyp
23.	NCT02586207	Phase Ib Study of Pembrolizumab in Combination With Chemo Radiotherapy (CRT) for Locally-advanced Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck (SCCHN). ClinicalTrials.gov. 5-11. [Zugriffsdatum: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02586207	A5 anderer Studientyp
24.	NCT02589496	Phase II Study of Pembrolizumab in Subjects With Advanced Gastric or Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma Who Progressed After First-Line Therapy With Platinum and Fluoropyrimidine: Integration of Molecular Subtypes Through Integrative Genomic Analysis. ClinicalTrials.gov. 3-26. [Zugriffsdatum: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02589496	A5 anderer Studientyp
25.	NCT02609503	Pembrolizumab and Radiation for Locally Advanced Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck (SCCHN) Not Eligible for Cisplatin Therapy. ClinicalTrials.gov. 5-16. [Zugriffsdatum: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02609503	A5 anderer Studientyp
26.	NCT02611960	A Two-arm, Open-label, Randomized Phase III Study of Pembrolizumab (MK-3475) Monotherapy Versus Standard Chemotherapy in Platinum Pre-treated, Recurrent or Metastatic Nasopharyngeal Cancer (NPC) (Keynote-122).	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		ClinicalTrials.gov. 4-18. [Zugriffsdatum: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02611960	
27.	NCT02626000	A Phase 1b/3 Multicenter, Randomized, Trial of Talimogene Laherparepvec in Combination With Pembrolizumab for the Treatment of Subjects With Recurrent or Metastatic Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck. ClinicalTrials.gov. 4-06. [Zugriffsdatum: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02626000	A5 anderer Studientyp
28.	NCT02628067	A Clinical Trial of Pembrolizumab (MK-3475) Evaluating Predictive Biomarkers in Subjects With Advanced Solid Tumors (KEYNOTE 158). ClinicalTrials.gov. 2-18. [Zugriffsdatum: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02628067	A5 anderer Studientyp
29.	NCT02635360	A Randomized Phase II Study of Chemoradiation and Pembrolizumab for Locally Advanced Cancer. ClinicalTrials.gov. 6-01. [Zugriffsdatum: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02635360	A3 andere Vergleichstherapie
30.	NCT02635672	An Open-label, Multicenter Phase I Dose Escalation Study to Characterize Safety, Tolerability, Preliminary Anti-tumor Activity, Pharmacokinetics and Maximum Tolerated Dose of VIP152 (BAY 1251152) as Monotherapy or Combination Therapy in Subjects With Advanced Cancer.. ClinicalTrials.gov. 2-10. [Zugriffsdatum: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02635672	A5 anderer Studientyp
31.	NCT02641093	Phase II Investigation of Adjuvant Combined Cisplatin and Radiation With Pembrolizumab in Resected Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 6-01. [Zugriffsdatum: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02641093	A5 anderer Studientyp
32.	NCT02642809	A Pilot Study Combining Pembrolizumab With Locally Delivered Radiation Therapy for the Treatment of Metastatic Esophageal Cancers. ClinicalTrials.gov. 6-08. [Zugriffsdatum: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02642809	A5 anderer Studientyp
33.	NCT02644369	Investigator-initiated Phase II Study of Pembrolizumab Immunological Response Evaluation. ClinicalTrials.gov. 3-21. [Zugriffsdatum: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02644369	A5 anderer Studientyp
34.	NCT02646748	A Platform Study Exploring the Safety, Tolerability, Effect on the Tumor Microenvironment, and Efficacy of Pembrolizumab + INCB Combinations in Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 1-25. [Zugriffsdatum: 30.09.2024].	A5 anderer Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02646748	
35.	NCT02688608	Phase II Trial of Pembrolizumab in Metastatic or Locally Advanced Anaplastic/ Undifferentiated Thyroid Cancer. ClinicalTrials.gov. 6-10. [Zugriffsdatum: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02688608	A5 anderer Studientyp
36.	NCT02707588	A Phase II Randomized Study to Determine the Tolerance and Efficacy of Pembrolizumab or Cetuximab Combined With Radiation Therapy in Patients With Locally Advanced Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck. ClinicalTrials.gov. 5-18. [Zugriffsdatum: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02707588	A1 andere Population
37.	NCT02718820	Immunomodulation of Pembrolizumab Plus Docetaxel for the Treatment of Recurrent or Metastatic (R/M) Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck (HNSCC) After Platinum Failure. ClinicalTrials.gov. 6-03. [Zugriffsdatum: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02718820	A5 anderer Studientyp
38.	NCT02748564	Trial of Interleukin-2 in Combination With Pembrolizumab for Patients With Unresectable or Metastatic Melanoma. ClinicalTrials.gov. 3-21. [Zugriffsdatum: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02748564	A1 andere Population
39.	NCT02757391	Pilot Study of Feasibility and Safety of Personalized Autologous CD8+ T Cell Therapy Plus Anti-PD1 Antibody in Advanced Solid Malignancies. ClinicalTrials.gov. 8-09. [Zugriffsdatum: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02757391	A5 anderer Studientyp
40.	NCT02759575	A Phase I/II Study of Chemo Radiation Plus the Anti-Programmed Death-1 (Anti-PD-1) Antibody, Pembrolizumab (MK-3475) for Locally Advanced Laryngeal Squamous Cell Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 6-04. [Zugriffsdatum: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02759575	A5 anderer Studientyp
41.	NCT02769520	An Open-Label, Phase 2 Efficacy Study With Window of Opportunity Immune Assessment of Pembrolizumab in Relapsed, Locally Recurrent Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck (SCCHN). ClinicalTrials.gov. 7-06. [Zugriffsdatum: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02769520	A5 anderer Studientyp
42.	NCT02775812	A Phase I and Expansion Cohort Study of Adjuvant Cisplatin, Intensity-Modulated Radiotherapy, and MK-3475 (Pembrolizumab) in High-Risk Head and Neck Squamous Cell Carcinoma (HNSCC). ClinicalTrials.gov. 1-28. [Zugriffsdatum: 30.09.2024].	A5 anderer Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02775812	
43.	NCT02777385	Randomized, Phase II Study Evaluating Concurrent or Sequential Fixed-Dose Pembrolizumab in Combination With Cisplatin and Intensity Modulated Radiotherapy in Intermediate or High Risk, Previously Untreated, Locally Advanced Head and Neck Cancer. ClinicalTrials.gov. 5-31. [Zugriffsdatum: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02777385	A1 andere Population
44.	NCT02783300	A Phase I, Open-label, Dose Escalation Study to Investigate the Safety, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics and Clinical Activity of GSK3326595 in Subjects With Solid Tumors and Non-Hodgkin's Lymphoma. ClinicalTrials.gov. 8-30. [Zugriffsdatum: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02783300	A5 anderer Studientyp
45.	NCT02799095	A Phase 1/2 Study of ALKS 4230 Administered Intravenously as Monotherapy and in Combination With Pembrolizumab in Subjects With Advanced Solid Tumors - ARTISTRY-1. ClinicalTrials.gov. 6-07. [Zugriffsdatum: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02799095	A5 anderer Studientyp
46.	NCT02819752	Phase I Dose-escalation Study of PEmbrolizumab (MK3475) Anti-PD1 Immune Checkpoint Inhibitor Combined With Radical Chemoradiotherapy in Patients With Stage IV Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck. ClinicalTrials.gov. 7-12. [Zugriffsdatum: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02819752	A5 anderer Studientyp
47.	NCT02830594	Combining Pembrolizumab and Palliative Radiotherapy in Gastroesophageal Cancer to Enhance Anti-Tumor T Cell Response and Augment the Abscopal Effect. ClinicalTrials.gov. 0-05. [Zugriffsdatum: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02830594	A5 anderer Studientyp
48.	NCT02841748	A Randomized, Double-blind Phase II Study of Adjuvant Pembrolizumab Versus Placebo in Head and Neck Cancers at High Risk for Recurrence - the PATHWay Study.. ClinicalTrials.gov. 5-10. [Zugriffsdatum: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02841748	A1 andere Population
49.	NCT02842125	Phase 1/2 Evaluation of Adenoviral p53 (Ad-p53) in Combination With Capecitabine (Xeloda) or Anti-PD-1 in Patients With Unresectable Liver Metastases of Colorectal Carcinoma(CRC) and Other Solid Tumors, Recurrent Head and Neck Squamous Cell Carcinoma (HNSCC) and Primary Hepatic Cancers With Known Disease Progression on Standard Therapy. ClinicalTrials.gov. 1-20.	A5 anderer Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		[Zugriffsdatum: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02842125	
50.	NCT02844075	A Phase II Trial of Preoperative Chemoradiotherapy and MK-3475 for Esophageal Squamous Cell Carcinoma (ACTS-29). ClinicalTrials.gov. 7-01. [Zugriffsdatum: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02844075	A5 anderer Studientyp
51.	NCT02892201	A Phase II Study of Pembrolizumab for Patients With Head and Neck Squamous Cell Carcinoma With Residual Disease Following Definitive Chemoradiation. ClinicalTrials.gov. 9-08. [Zugriffsdatum: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02892201	A5 anderer Studientyp
52.	NCT02903914	Safety, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Escalating Oral Doses of the Arginase Inhibitor INCB001158 (Formerly Known as CB1158) as a Single Agent and in Combination With Immune Checkpoint Therapy in Patients With Advanced/Metastatic Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 9-14. [Zugriffsdatum: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02903914	A5 anderer Studientyp
53.	NCT02952989	A Phase 1, Multicenter, Open-label, Dose-escalation Study of SGN-2FF in Patients With Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2-23. [Zugriffsdatum: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02952989	A5 anderer Studientyp
54.	NCT02955290	A Phase I/II Basket Trial of the EGF Vaccine CIMAvax in Combination With Anti-PD1 Therapy in Patients With Advanced NSCLC or Squamous Head and Neck Cancer. ClinicalTrials.gov. 2-22. [Zugriffsdatum: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02955290	A5 anderer Studientyp
55.	NCT02971956	A Phase II Study of Pembrolizumab in Refractory Advanced Esophageal Cancer. ClinicalTrials.gov. 1-18. [Zugriffsdatum: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02971956	A5 anderer Studientyp
56.	NCT02973997	Combination Targeted Therapy With Pembrolizumab and Lenvatinib in Progressive, Radioiodine-Refractory Differentiated Thyroid Cancers: A Phase II Study. ClinicalTrials.gov. 2-07. [Zugriffsdatum: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02973997	A5 anderer Studientyp
57.	NCT02998268	Randomized, Multicenter Phase II Study of Pembrolizumab in Combination With Chemotherapy and Chemoradiation in Locally Advanced Esophageal Adenocarcinoma. ClinicalTrials.gov. 3-07. [Zugriffsdatum: 30.09.2024]. Verfügbar unter:	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02998268	
58.	NCT03006887	An Open-Label Phase 1b Trial of Lenvatinib Plus Pembrolizumab in Subjects With Selected Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 1-12. [Zugriffsdatum: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03006887	A5 anderer Studientyp
59.	NCT03012620	Secured Access to Pembrolizumab for Patients With Selected Rare Cancer Types. ClinicalTrials.gov. 7-05. [Zugriffsdatum: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03012620	A5 anderer Studientyp
60.	NCT03019588	A Phase III, Randomized, Open-label Clinical Trial of Pembrolizumab (MK-3475) Versus Paclitaxel in Asian Subjects With Advanced Gastric or Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma Who Progressed After First-Line Therapy With Platinum and Fluoropyrimidine. ClinicalTrials.gov. 2-16. [Zugriffsdatum: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03019588	A1 andere Population
61.	NCT03040999	A Randomized Phase III Study of Pembrolizumab Given Concomitantly With Chemoradiation and as Maintenance Therapy Versus Chemoradiation Alone in Subjects With Locally Advanced Head and Neck Squamous Cell Carcinoma (KEYNOTE-412). ClinicalTrials.gov. 4-05. [Zugriffsdatum: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03040999	A1 andere Population
62.	NCT03049618	A Phase IIa Trial of sEphB4-HSA in Combination With Anti PD-1 Antibody (Pembrolizumab, MK3475) in Patients With Non-small Cell Lung and Head/Neck Cancer. ClinicalTrials.gov. 3-10. [Zugriffsdatum: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03049618	A5 anderer Studientyp
63.	NCT03057613	A Phase II Study of the Addition of Pembrolizumab to Postoperative Radiotherapy in Resected High Risk Cutaneous Squamous Cell Cancer of the Head and Neck. ClinicalTrials.gov. 5-10. [Zugriffsdatum: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03057613	A5 anderer Studientyp
64.	NCT03058289	A Phase 1/2 Safety Study of Intratumorally Administered INT230-6 in Adult Subjects With Advanced Refractory Cancers. ClinicalTrials.gov. 2-09. [Zugriffsdatum: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03058289	A5 anderer Studientyp
65.	NCT03072160	Phase II Trial of Pembrolizumab in Recurrent or Metastatic Medullary Thyroid Cancer. ClinicalTrials.gov. 6-16. [Zugriffsdatum: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03072160	A1 andere Population
66.	NCT03082534	An Open-label, Non-randomized, Multi-arm, Phase II Trial	A5 anderer

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		to Evaluate the Efficacy of Pembrolizumab Combined With Cetuximab in Patients With Recurrent/Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma (HNSCC). ClinicalTrials.gov. 3-28. [Zugriffsdatum: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03082534	Studientyp
67.	NCT03085719	Targeting PD-1 Therapy Resistance With Focused High or High and Low Dose Radiation in Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck (SCCHN). ClinicalTrials.gov. 6-30. [Zugriffsdatum: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03085719	A5 anderer Studientyp
68.	NCT03108495	A Phase 2, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety Using Autologous Tumor Infiltrating Lymphocytes (LN-145) in Patients With Recurrent, Metastatic or Persistent Cervical Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 6-22. [Zugriffsdatum: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03108495	A5 anderer Studientyp
69.	NCT03114280	Induction Therapy With Docetaxel, Cisplatin, 5-Fluoro Uracil and Pembrolizumab in Untreated Locally-advanced Unresectable Squamous Cell Head and Neck Carcinoma (Pembrolizumab and Induction Chemotherapy in Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. PICH Study). ClinicalTrials.gov. 3-12. [Zugriffsdatum: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03114280	A5 anderer Studientyp
70.	NCT03122548	A Phase 2, Open-label Evaluation of CRS-207 and Pembrolizumab in Adults With Recurrent or Metastatic Gastric, Gastroesophageal Junction, or Esophageal Adenocarcinomas. ClinicalTrials.gov. 8-14. [Zugriffsdatum: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03122548	A5 anderer Studientyp
71.	NCT03129061	A Pilot Study to Evaluate Immunological Response to PD-1 Inhibition in Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck (SCCHN). ClinicalTrials.gov. 5-01. [Zugriffsdatum: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03129061	A5 anderer Studientyp
72.	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: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03144466	A5 anderer Studientyp
73.	NCT03189719	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase III Clinical Trial of Pembrolizumab (MK-3475) in Combination With Cisplatin and 5-Fluorouracil Versus Placebo in Combination With Cisplatin and 5-Fluorouracil as First-Line Treatment in Subjects With Advanced/Metastatic Esophageal Carcinoma (KEYNOTE-	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		590). ClinicalTrials.gov. 7-25. [Zugriffsdatum: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03189719	
74.	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: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03192059	A5 anderer Studientyp
75.	NCT03193931	A Randomized Phase II Study Comparing Pembrolizumab With Methotrexate in Elderly, Frail or Cisplatin-ineligible Patients With Head and Neck Cancers. ClinicalTrials.gov. 2-02. [Zugriffsdatum: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03193931	A1 andere Population
76.	NCT03196232	Phase 2 Study of Epacadostat (INCB024360) With Pembrolizumab (MK3475) in Metastatic or Unresectable Gastroesophageal Junction and Gastric Adenocarcinoma Requiring Paired Biopsies. ClinicalTrials.gov. 9-13. [Zugriffsdatum: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03196232	A5 anderer Studientyp
77.	NCT03211117	Phase 2 Study of Pembrolizumab Combined With Chemoradiation Therapy in Anaplastic Thyroid Cancer. ClinicalTrials.gov. 8-14. [Zugriffsdatum: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03211117	A5 anderer Studientyp
78.	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: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03228667	A5 anderer Studientyp
79.	NCT03229278	A Phase I Study to Evaluate the Safety of Trigriluzole (FC-4157/BHV-4157) in Combination With PD-1 Blocking Antibodies. ClinicalTrials.gov. 0-03. [Zugriffsdatum: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03229278	A5 anderer Studientyp
80.	NCT03233724	Phase I/II Evaluation of Oral Decitabine/Tetrahydrouridine as Epigenetic Priming for Pembrolizumab Immune Checkpoint Blockade in Inoperable Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancers, Esophageal Carcinomas, or Pleural Mesotheliomas. ClinicalTrials.gov. 4-11. [Zugriffsdatum: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03233724	A5 anderer Studientyp
81.	NCT03236935	Phase Ib Trial of L-NMMA in Combination With Pembrolizumab in Patients With Melanoma, Non-Small	A5 anderer

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		Cell Lung Cancer, Head and Neck Squamous Cell Carcinoma, Classical Hodgkin Lymphoma, Urothelial Carcinoma, Cervical Cancer, Esophageal Cancer, Gastric Cancer, Hepatocellular Carcinoma, Merkel Cell Carcinoma, Primary Mediastinal Large B-cell Lymphoma, Renal Cell Carcinoma, Small Cell Lung Cancer, Microsatellite Instability-High/Mismatch Repair Deficient Cancer, or for the Treatment of Adult Patients With Unresectable or Metastatic Tumor Mutational Burden-High Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 8-03. [Zugriffsdatum: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03236935	Studientyp
82.	NCT03238638	A Phase II Study of Epacadostat + Pembrolizumab in Head and Neck Cancer Patients, Who Failed Prior PD-1/PD-L1 Therapy. ClinicalTrials.gov. 8-09. [Zugriffsdatum: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03238638	A1 andere Population
83.	NCT03245489	Pembrolizumab in Combination With Anti-platelet Therapy for Patients With Recurrent or Metastatic Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck. ClinicalTrials.gov. 3-06. [Zugriffsdatum: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03245489	A1 andere Population
84.	NCT03246685	A Multicenter, Open-label, Phase 2 Study of Imprime PGG & Pembrolizumab in Subjects With Adv Squamous Cell Carcinoma of H&N (SCCHN) Who Failed Pembro Monotherapy or Experiencing SD Following Completion of 4 to 8 Cycles of Pembro Monotherapy. ClinicalTrials.gov. 1-08. [Zugriffsdatum: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03246685	A5 anderer Studientyp
85.	NCT03265080	A Phase 1 Dose-Escalation Study of ADXS-NEO Expressing Personalized Tumor Antigens, Alone and in Combination With Pembrolizumab in Subjects With Advanced or Metastatic Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 3-28. [Zugriffsdatum: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03265080	A5 anderer Studientyp
86.	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: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03277352	A5 anderer Studientyp
87.	NCT03313206	Phase II Multicentric Study: Efficacy Evaluation of Neoadjuvant Treatment Associated With Maintenance Therapy by Anti-PD1 Immunotherapy on Disease-free-survival (DFS) in Patients With Resectable Head and Neck Mucosal Melanoma. ClinicalTrials.gov. 5-28. [Zugriffsdatum: 30.09.2024]. Verfügbar unter:	A5 anderer Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03313206	
88.	NCT03313804	Priming Immunotherapy in Advanced Disease With Radiation. ClinicalTrials.gov. 0-26. [Zugriffsdatum: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03313804	A5 anderer Studientyp
89.	NCT03322267	A Single-arm Phase II Study of Chemoradiotherapy Plus Pembrolizumab as Adjuvant Therapy for Locally Advanced Esophageal Squamous Cell Carcinoma Patients at High Risk of Recurrence Following Preoperative Chemoradiotherapy Plus Surgery. ClinicalTrials.gov. 0-27. [Zugriffsdatum: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03322267	A5 anderer Studientyp
90.	NCT03325465	Neoadjuvant Pembrolizumab + Epcadostat Prior to Curative Surgical Care for Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck (SCCHN): The KEO Trial. ClinicalTrials.gov. 1-22. [Zugriffsdatum: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03325465	A5 anderer Studientyp
91.	NCT03329950	A Phase 1 Study of CDX-1140 as Monotherapy or in Combination in Patients With Advanced Malignancies. ClinicalTrials.gov. 2-01. [Zugriffsdatum: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03329950	A5 anderer Studientyp
92.	NCT03342937	A Single Arm, Phase II Study of Pembrolizumab, Oxaliplatin, and Capecitabine in the First Line Treatment of Patients With Gastro-esophageal Cancer.. ClinicalTrials.gov. 1-11. [Zugriffsdatum: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03342937	A5 anderer Studientyp
93.	NCT03358472	A Phase 3 Randomized, Open-Label Clinical Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Pembrolizumab Plus Epcadostat, Pembrolizumab Monotherapy, and the EXTREME Regimen as First Line Treatment for Recurrent or Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma (KEYNOTE-669/ECHO-304). ClinicalTrials.gov. 2-01. [Zugriffsdatum: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03358472	A1 andere Population
94.	NCT03360890	Synergy of Pembrolizumab Anti-PD-1 Immunotherapy With Chemotherapy for Poorly Chemo-responsive Thyroid and Salivary Gland Tumors. The iPRIME Study.. ClinicalTrials.gov. 3-26. [Zugriffsdatum: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03360890	A5 anderer Studientyp
95.	NCT03361228	An Open-Label, Multicenter, Nonrandomized, Dose-Escalation, and Tumor-Expansion Phase 1/2 Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Antitumor Activity of INCB001158 Plus Epcadostat (INCB024360), With or Without Pembrolizumab, in Subjects With Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 3-01. [Zugriffsdatum:	A5 anderer Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03361228	
96.	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: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03367871	A5 anderer Studientyp
97.	NCT03383094	Phase II Randomized Trial of Radiotherapy With Concurrent and Adjuvant Pembrolizumab (Keytruda®) Versus Concurrent Chemotherapy in Patients With Advanced/Intermediate-Risk p16+ Head and Neck Squamous Cell Carcinoma (KEYCHAIN). ClinicalTrials.gov. 3-15. [Zugriffsdatum: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03383094	A1 andere Population
98.	NCT03386357	Randomized Phase II Study of Immune Stimulation With Pembrolizumab and Radiotherapy in Second Line Therapy of Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma (IMPORTANCE, Keynote-717, EudraCT NUMBER: 2017-002122-20). ClinicalTrials.gov. 7-20. [Zugriffsdatum: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03386357	A1 andere Population
99.	NCT03395847	A Pilot Study of Pembrolizumab Monotherapy in Patients With Previously Treated Advanced Gastroesophageal Adenocarcinoma. ClinicalTrials.gov. 2-09. [Zugriffsdatum: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03395847	A5 anderer Studientyp
100.	NCT03435952	A Phase Ib Investigation of Pembrolizumab in Combination With Intratumoral Injection of Clostridium Novyi-NT in Patients With Treatment-Refractory Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 7-10. [Zugriffsdatum: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03435952	A5 anderer Studientyp
101.	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: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03444376	A5 anderer Studientyp
102.	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	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		WITH ADVANCED CANCERS. ClinicalTrials.gov. 4-25. [Zugriffsdatum: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03454451	
103.	NCT03463161	A Phase II Study of Epacadostat + Pembrolizumab in Head and Neck Cancer Patients, Who Failed Prior PD-1/PD-L1 Therapy. ClinicalTrials.gov. 3-23. [Zugriffsdatum: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03463161	A5 anderer Studientyp
104.	NCT03468218	A Phase II Trial of Pembrolizumab and Cabozantinib in Patients With RM SCCHN. ClinicalTrials.gov. 9-18. [Zugriffsdatum: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03468218	A5 anderer Studientyp
105.	NCT03474497	UCDCC#272: A Phase I/II Study of Intralesional IL-2, Hypofractionated Radiotherapy, and Pembrolizumab in Patients Refractory to Standard-of-Care PD-1/PD-L1 Checkpoint Blockade. ClinicalTrials.gov. 5-20. [Zugriffsdatum: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03474497	A5 anderer Studientyp
106.	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: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03476681	A5 anderer Studientyp
107.	NCT03480672	Postoperative Adjuvant Radiochemotherapy (aRCH) With Cisplatin (C) Versus aRCH With C and Pembrolizumab (P) in Locally Advanced Head and Neck Squamous Cell Carcinoma (HNSCC); Multicenter Randomized Phase II Study Within the German Interdisciplinary Study Group of German Cancer Society (IAG KHT); Pembro-Adjuvant-highRisk. ClinicalTrials.gov. 8-06. [Zugriffsdatum: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03480672	A1 andere Population
108.	NCT03485209	Open Label Phase 2 Study of Tisotumab Vedotin for Locally Advanced or Metastatic Disease in Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 6-25. [Zugriffsdatum: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03485209	A5 anderer Studientyp
109.	NCT03511391	CHEckpoint Inhibition in Combination With an Immunoboost of External Beam Radiotherapy in Solid Tumors: CHEERS-trial. ClinicalTrials.gov. 3-09. [Zugriffsdatum: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03511391	A1 andere Population
110.	NCT03526835	Phase 1/2 Dose Escalation and Cohort Expansion Study Evaluating MCLA-158 (Petosemtamab) as Single Agent or in Combination in Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 5-02. [Zugriffsdatum: 30.09.2024].	A2 andere Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03526835	
111.	NCT03532737	Phase II Non-Randomised Controlled Trial Of Concomitant Immune Check Point Inhibitor With Radiotherapy And Chemotherapy Or Cetuximab In Advanced Non Metastatic Head And Neck Cancer. ClinicalTrials.gov. 0-07. [Zugriffsdatum: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03532737	A5 anderer Studientyp
112.	NCT03544099	Pembrolizumab for Nasopharyngeal Carcinoma Patients With Detectable Plasma Epstein-Barr Virus DNA But Without Clinically Detectable Residual Diseases and/or Metastases After Curative Chemoradiation - A Single Arm Phase II Trial. ClinicalTrials.gov. 5-07. [Zugriffsdatum: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03544099	A5 anderer Studientyp
113.	NCT03544723	A Phase 2, Multi-Center, Open Label Study to Evaluate Adenoviral p53 (Ad-p53) in Combination With Immune Checkpoint Inhibitor Therapy in Patients With Recurrent or Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma and Other Tumors Approved for Anti-PD-1 or Anti-PD-L1 Therapy. ClinicalTrials.gov. 0-01. [Zugriffsdatum: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03544723	A5 anderer Studientyp
114.	NCT03546582	KEYSTROKE: A Randomized Phase II Study of Pembrolizumab (KEYTRUDA®) Plus Stereotactic Re-irradiation Versus SBRT Alone for Locoregionally Recurrent or Second Primary Head and Neck Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 1-14. [Zugriffsdatum: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03546582	A1 andere Population
115.	NCT03565445	A Phase 1b Study of ASP1948, Targeting an Immune Modulatory Receptor as a Single Agent and in Combination With a PD-1 Inhibitor (Nivolumab or Pembrolizumab) in Subjects With Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 7-02. [Zugriffsdatum: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03565445	A3 andere Vergleichstherapie
116.	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: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03589339	A5 anderer Studientyp
117.	NCT03590054	A Phase 1b Dose Escalation/Expansion Study of Abexinostat in Combination With Pembrolizumab in Patients With Advanced Solid Tumor Malignancies. ClinicalTrials.gov. 8-20. [Zugriffsdatum: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03590054	A5 anderer Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
118.	NCT03592407	A Phase 2 Trial of Neoadjuvant Pembrolizumab in Combination With Epcadostat (INCB024360) in Patients With Non-Metastatic Esophageal/Gastroesophageal Squamous Cell and Adenocarcinomas Treated With Neoadjuvant Chemoradiation: A Window-Of-Opportunity Study. ClinicalTrials.gov. 7-01. [Zugriffsdatum: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03592407	A5 anderer Studientyp
119.	NCT03603223	A Phase II Open Label, Single Arm Study to Evaluate the Efficacy of Pembrolizumab for Leukoplakia. ClinicalTrials.gov. 5-03. [Zugriffsdatum: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03603223	A5 anderer Studientyp
120.	NCT03615326	A Phase III, Randomized, Double-blind Trial Comparing Trastuzumab Plus Chemotherapy and Pembrolizumab With Trastuzumab Plus Chemotherapy and Placebo as First-line Treatment in Participants With HER2 Positive Advanced Gastric or Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma (KEYNOTE 811). ClinicalTrials.gov. 0-05. [Zugriffsdatum: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03615326	A1 andere Population
121.	NCT03621982	A Phase 1b, Open-label, Dose-escalation and Dose-expansion Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Antitumor Activity of Camidanlumab Tesirine (ADCT-301) as Monotherapy or in Combination in Patients With Selected Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 1-09. [Zugriffsdatum: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03621982	A5 anderer Studientyp
122.	NCT03625323	TACTI-002 (Two ACTIVE Immunotherapeutics): A Multicenter, Open Label, Phase II Study in Patients With Previously Untreated Unresectable or Metastatic Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC), or Recurrent PD-X Refractory NSCLC or With Recurrent or Metastatic Squamous Head and Neck Cancer (HNSCC) Receiving the Soluble LAG-3 Fusion Protein Eftilagimod Alpha (IMP321) in Combination With Pembrolizumab (PD-1 Antagonist). ClinicalTrials.gov. 2-18. [Zugriffsdatum: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03625323	A5 anderer Studientyp
123.	NCT03633110	A Phase 1/2a Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Immunogenicity, and Antitumor Activity of GEN-009 Adjuvanted Vaccine in Adult Patients With Selected Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 8-29. [Zugriffsdatum: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03633110	A5 anderer Studientyp
124.	NCT03635567	A Phase 3 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Pembrolizumab (MK-3475) Plus Chemotherapy Versus Chemotherapy Plus Placebo for the First-Line	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		Treatment of Persistent, Recurrent, or Metastatic Cervical Cancer (KEYNOTE-826). ClinicalTrials.gov. 0-25. [Zugriffsdatum: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03635567	
125.	NCT03645928	A Phase 2, Multicenter Study of Autologous Tumor Infiltrating Lymphocytes (LN 144/LN-145/LN-145-S1) in Patients With Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 5-07. [Zugriffsdatum: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03645928	A5 anderer Studientyp
126.	NCT03650764	A Prospective Phase I and II Trial of Ramucirumab + Pembrolizumab in Patients With Recurrent/Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 5-29. [Zugriffsdatum: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03650764	A5 anderer Studientyp
127.	NCT03666273	An Open-label, Phase 1, First-in-human, Dose Escalation and Expansion Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Maximum Tolerated or Administered Dose, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics and Tumor Response Profile of the ILDR2 Function-blocking Antibody BAY1905254 in Patients With Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 9-12. [Zugriffsdatum: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03666273	A5 anderer Studientyp
128.	NCT03674567	Phase 1/2 Dose-Escalation and Expansion Study of FLX475 Alone and in Combination With Pembrolizumab in Advanced Cancer. ClinicalTrials.gov. 9-25. [Zugriffsdatum: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03674567	A5 anderer Studientyp
129.	NCT03684785	Merkel Cell Carcinoma, Cutaneous Squamous Cell Carcinoma, or Other Advanced Solid Tumors: A Phase 1b/2 Study of Cavrotolimod Combined With Pembrolizumab or Cemiplimab. ClinicalTrials.gov. 2-13. [Zugriffsdatum: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03684785	A1 andere Population
130.	NCT03693014	A Phase II Trial of Hypofractionated Radiotherapy in Patients With Limited Progression on Immune Checkpoint Blockade. ClinicalTrials.gov. 0-01. [Zugriffsdatum: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03693014	A5 anderer Studientyp
131.	NCT03695510	Afatinib and Pembrolizumab for Recurrent or Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma, A Single-Arm, Phase II Study (ALPHA Study). ClinicalTrials.gov. 1-24. [Zugriffsdatum: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03695510	A5 anderer Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
132.	NCT03724851	A Phase 1b/2a Study to Assess the Safety, Tolerability, PK, and Antitumor Activity of Vactosertib in Combination With Pembrolizumab in Patients With Metastatic Colorectal or Gastric Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma. ClinicalTrials.gov. 2-20. [Zugriffsdatum: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03724851	A5 anderer Studientyp
133.	NCT03734809	NEO-SPACE Trial: Neoadjuvant Pembrolizumab-Gemcitabine-Cisplatin Followed by Concurrent Pembrolizumab-Chemoradiation and Maintenance Pembrolizumab for Stage IVA Nasopharyngeal Cancer. ClinicalTrials.gov. 5-03. [Zugriffsdatum: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03734809	A5 anderer Studientyp
134.	NCT03735290	A Randomized, Open-label, Multi-center, Phase 1b/2 Trial Evaluating the Safety and Efficacy of Intratumorally-administered Ilixadencel in Combination With Checkpoint Inhibitor (CPI) in Advanced Cancer Subjects Who Are Candidates for CPI Therapy. ClinicalTrials.gov. 1-14. [Zugriffsdatum: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03735290	A3 andere Vergleichstherapie
135.	NCT03755739	A Phase II/III Trial of Comparison of Benefit of Administration of Checkpoint Inhibitors Plus Chemodrug Via Artery or Fine Needle to Tumor Versus Vein for Immunotherapy of Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 1-01. [Zugriffsdatum: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03755739	A5 anderer Studientyp
136.	NCT03765918	A Phase III, Randomized, Open-label Study to Evaluate Pembrolizumab as Neoadjuvant Therapy and in Combination With Standard of Care as Adjuvant Therapy for Stage III-IVA Resectable Locoregionally Advanced Head and Neck Squamous Cell Carcinoma (LA HNSCC). ClinicalTrials.gov. 2-17. [Zugriffsdatum: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03765918	A1 andere Population
137.	NCT03769467	An Open-Label Phase 1B/2 Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Tabelecleucel in Combination With Pembrolizumab in Subjects With Platinum-pretreated, Recurrent/Metastatic Epstein-Barr Virus-Associated Nasopharyngeal Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 2-19. [Zugriffsdatum: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03769467	A5 anderer Studientyp
138.	NCT03771820	Phase IIa/IIb Clinical Trial of NC-6004 in Combination With Pembrolizumab in Subjects With Recurrent or Metastatic Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck Who Have Failed Platinum or a Platinum-containing Regimen. ClinicalTrials.gov. 7-01. [Zugriffsdatum: 30.09.2024]. Verfügbar unter:	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03771820	
139.	NCT03786081	A Phase 1b/2 Open-Label Trial of Tisotumab Vedotin (HuMax®-TF-ADC) Monotherapy and in Combination With Other Agents in Subjects With Recurrent or Stage IVB Cervical Cancer. ClinicalTrials.gov. 2-27. [Zugriffsdatum: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03786081	A5 anderer Studientyp
140.	NCT03789097	In Situ Vaccination With Flt3L, Radiation, and Poly-ICLC Combined With Pembrolizumab in Patients With Non-Hodgkin's Lymphoma, Metastatic Breast Cancer, and Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 4-05. [Zugriffsdatum: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03789097	A5 anderer Studientyp
141.	NCT03792347	A Phase Ib Study of Pre-Operative Pembrolizumab + Chemoradiation in Patients With Locally Advanced Esophageal Squamous Cell Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 1-21. [Zugriffsdatum: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03792347	A5 anderer Studientyp
142.	NCT03799003	A Phase 1b Study of ASP1951, a GITR Agonistic Antibody, as a Single Agent and in Combination With Pembrolizumab in Subjects With Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 1-14. [Zugriffsdatum: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03799003	A5 anderer Studientyp
143.	NCT03809624	An Open-Label, Multicenter, First-in-Human, Dose-Escalation, Phase 1 / 2 Study of INBRX-105 and INBRX-105 in Combination With Pembrolizumab in Patients With Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 1-30. [Zugriffsdatum: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03809624	A5 anderer Studientyp
144.	NCT03813394	Phase Ib/II Open-label Study Evaluating the Combination of Bevacizumab Priming With Pembrolizumab in EBER-ISH Positive Nasopharyngeal Carcinoma (NPC). ClinicalTrials.gov. 5-01. [Zugriffsdatum: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03813394	A1 andere Population
145.	NCT03813836	A Phase II Trial to Assess the Efficacy and Safety Profile of Pembrolizumab in Patients With Performance Status 2 With Recurrent or Metastatic Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck. ClinicalTrials.gov. 7-05. [Zugriffsdatum: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03813836	A5 anderer Studientyp
146.	NCT03823131	The Trifecta Study: Optimizing Antitumor Immunity Using Plasmid Electroporation, Pembrolizumab, and Epcadostat. ClinicalTrials.gov. 5-02. [Zugriffsdatum: 30.09.2024]. Verfügbar unter:	A5 anderer Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03823131	
147.	NCT03841110	FT500 as Monotherapy and in Combination With Immune Checkpoint Inhibitors in Subjects With Advanced Solid Tumors (Phase 1). ClinicalTrials.gov. 2-15. [Zugriffsdatum: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03841110	A5 anderer Studientyp
148.	NCT03849469	A Phase 1 Multiple-Dose Study to Evaluate the Safety and Tolerability of XmAb®22841 Monotherapy and in Combination With Pembrolizumab in Subjects With Selected Advanced Solid Tumors (DUET-4). ClinicalTrials.gov. 5-29. [Zugriffsdatum: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03849469	A5 anderer Studientyp
149.	NCT03861793	A Phase 1/2 Study of ALKS 4230 Administered Subcutaneously as Monotherapy and in Combination With Pembrolizumab in Subjects With Advanced Solid Tumors - ARTISTRY-2 (001). ClinicalTrials.gov. 2-26. [Zugriffsdatum: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03861793	A5 anderer Studientyp
150.	NCT03881111	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase III Clinical Trial of Pembrolizumab (MK-3475) in Combination With Cisplatin and 5-Fluorouracil Versus Placebo in Combination With Cisplatin and 5-Fluorouracil as First-Line Treatment in Subjects With Advanced/Metastatic Esophageal Carcinoma (KEYNOTE-590). ClinicalTrials.gov. 1-21. [Zugriffsdatum: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03881111	A1 andere Population
151.	NCT03881488	A Phase 1, Open-Label, Multiple-Ascending Dose Study of the Safety and Tolerability of CTX-471 Administered Either as a Monotherapy or in Combination With Pembrolizumab in Patients With Inadequate Responses to PD-1/PD-L1 Checkpoint Inhibitors in Metastatic or Locally Advanced Malignancies. ClinicalTrials.gov. 5-17. [Zugriffsdatum: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03881488	A5 anderer Studientyp
152.	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: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03917381	A3 andere Vergleichstherapie
153.	NCT03917537	Using Whole-Genome Analysis on Cancer Tissue of Patients With Platinum-refractory Head and Neck Squamous Cell Carcinoma Who Underwent Nivolumab to Precisely Predict Responders: An Observational Biomarker Study. ClinicalTrials.gov. 4-01. [Zugriffsdatum: 30.09.2024].	A5 anderer Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03917537	
154.	NCT03918499	A Phase 1b/2 Trial of the IRX-2 Regimen and Pembrolizumab in Patients With Advanced Gastric and Gastroesophageal Junction (GEJ) Adenocarcinoma. ClinicalTrials.gov. 4-19. [Zugriffsdatum: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03918499	A5 anderer Studientyp
155.	NCT03933449	A Phase III Randomized Open-Label Study of Single Agent Pembrolizumab vs Physicians' Choice of Single Agent Docetaxel, Paclitaxel, or Irinotecan in Subjects With Advanced/Metastatic Adenocarcinoma and Squamous Cell Carcinoma of the Esophagus That Have Progressed After First-Line Standard Therapy (KEYNOTE-181). ClinicalTrials.gov. 2-29. [Zugriffsdatum: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03933449	A1 andere Population
156.	NCT03937141	A Phase 2 Efficacy and Safety Trial of ADU-S100 and Pembrolizumab in Adults With Head and Neck Cancer. ClinicalTrials.gov. 8-26. [Zugriffsdatum: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03937141	A5 anderer Studientyp
157.	NCT03938337	Clinical Trial of Abemaciclib in Combination With Pembrolizumab in Patients With Metastatic or Recurrent Head and Neck Cancer. ClinicalTrials.gov. 0-08. [Zugriffsdatum: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03938337	A5 anderer Studientyp
158.	NCT03942653	Phase II Trial of Androgen Deprivation Therapy (ADT) and Pembrolizumab for Advanced Stage Androgen Receptor-positive Salivary Gland Carcinoma: Big Ten Cancer Research Consortium BTCRC-HN17-111. ClinicalTrials.gov. 5-30. [Zugriffsdatum: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03942653	A5 anderer Studientyp
159.	NCT03978689	A Phase 1, First-in-Human, Open-Label, Dose Escalation and Expansion Study of CUE-101 Monotherapy in Second Line or CUE-101 Combination Therapy With Pembrolizumab in First Line Patients With HPV16+ Recurrent/Metastatic HNSCC. ClinicalTrials.gov. 7-30. [Zugriffsdatum: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03978689	A5 anderer Studientyp
160.	NCT03993353	A Phase II Study of Tadalafil and Pembrolizumab in Recurrent or Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 4-07. [Zugriffsdatum: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03993353	A5 anderer Studientyp
161.	NCT04007744	Phase I Trial of Sonidegib and Pembrolizumab in Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2-13. [Zugriffsdatum: 30.09.2024].	A5 anderer Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04007744	
162.	NCT04030455	Immuno-Chemotherapy as Single Treatment Modality for Larynx Preservation (ICoLP). ClinicalTrials.gov. 8-07. [Zugriffsdatum: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04030455	A5 anderer Studientyp
163.	NCT04032704	Open-Label Phase 2 Study of Ladiratuzumab Vedotin (LV) for Unresectable Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 0-09. [Zugriffsdatum: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04032704	A3 andere Vergleichstherapie
164.	NCT04034225	An Open-Label, Multi-Center Trial of SNS-301 Added to Pembrolizumab in Patients With Locally Advanced Unresectable or Metastatic/Recurrent Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck. ClinicalTrials.gov. 1-11. [Zugriffsdatum: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04034225	A5 anderer Studientyp
165.	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: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04044859	A5 anderer Studientyp
166.	NCT04058145	A Phase II Study of AMD3100 in Combination With Pembrolizumab in Head and Neck Squamous Cell Carcinoma Patients Who Have Progressed on Immune Checkpoint Blockade Therapy. ClinicalTrials.gov. 9-30. [Zugriffsdatum: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04058145	A1 andere Population
167.	NCT04060342	A Phase 1/2, First-in-Human, Open-label, Dose Escalation Study of GB1275 Monotherapy and in Combination With an Anti-PD-1 Antibody in Patients With Specified Advanced Solid Tumors or in Combination With Standard of Care in Patients With Metastatic Pancreatic Adenocarcinoma, Followed by Basket Expansion of GB1275 With Standard of Care or in Combination With an Anti-PD-1 Antibody in Patients With Specified Metastatic Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 8-13. [Zugriffsdatum: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04060342	A5 anderer Studientyp
168.	NCT04083599	A First-in-Human, Open-label, Dose-escalation Trial With Expansion Cohorts to Evaluate Safety and Anti-tumor Activity of GEN1042 in Subjects With Malignant Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 9-17. [Zugriffsdatum: 30.09.2024].	A5 anderer Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04083599	
169.	NCT04099277	A Phase 1a/1b Study of LY3435151 Administered to Patients With Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 0-28. [Zugriffsdatum: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04099277	A5 anderer Studientyp
170.	NCT04116320	Pilot Evaluation of Focused Ultrasound Ablation and Focused Ultrasound Ablation Plus PD-1 Antibody Blockade in Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 1-21. [Zugriffsdatum: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04116320	A5 anderer Studientyp
171.	NCT04128696	A Randomized, Double-blind, Adaptive, Phase II/III Study of GSK3359609 or Placebo in Combination With Pembrolizumab for First-Line Treatment of PD-L1 Positive Recurrent/Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 1-21. [Zugriffsdatum: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04128696	A1 andere Population
172.	NCT04140526	Safety, Pharmacokinetics (PK), and Efficacy of ONC-392 as a Single Agent and in Combination With Pembrolizumab in Advanced Solid Tumors and NSCLC: An Open Label Phase IA/IB Study. Preserve CTLA4 Checkpoint Function (PRESERVE-001). ClinicalTrials.gov. 9-16. [Zugriffsdatum: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04140526	A5 anderer Studientyp
173.	NCT04144517	A Phase 2 Study of ALKS 4230 in Combination With Anti-PD-1 (Pembrolizumab) in Patients With Advanced or Recurrent Head and Neck Squamous Cell Cancer Currently on Treatment With Anti-PD-(L)1 Without Having Achieved a Complete Remission. ClinicalTrials.gov. 2-05. [Zugriffsdatum: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04144517	A5 anderer Studientyp
174.	NCT04146064	Breathomics as a Non-invasive, Inexpensive, Point-of-care Predictive Test for Immune Checkpoint Inhibitor Efficacy. ClinicalTrials.gov. 2-24. [Zugriffsdatum: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04146064	A5 anderer Studientyp
175.	NCT04150900	1922GCCC: PHASE 2 STUDY OF PEMBROLIZUMAB AND BAVITUXIMAB FOR PROGRESSIVE RECURRENT/METASTATIC SQUAMOUS CELL CARCINOMA OF THE HEAD AND NECK. ClinicalTrials.gov. 1-13. [Zugriffsdatum: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04150900	A5 anderer Studientyp
176.	NCT04157985	Evaluating Length of Treatment With PD-1/PD-L1 Inhibitor in Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 1-15. [Zugriffsdatum: 30.09.2024].	A3 andere Vergleichstherapi

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04157985	e
177.	NCT04171622	Lenvatinib in Combination With Pembrolizumab for Stage IVB Locally Advanced and Unresectable or Stage IVC Metastatic Anaplastic Thyroid Cancer. ClinicalTrials.gov. 1-04. [Zugriffsdatum: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04171622	A5 anderer Studientyp
178.	NCT04180215	A Phase I/II Study of TheraT® Vector(s) Expressing Human Papillomavirus 16 Positive (HPV 16+) Specific Antigens in Patients With HPV 16+ Confirmed Cancers. ClinicalTrials.gov. 2-11. [Zugriffsdatum: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04180215	A5 anderer Studientyp
179.	NCT04187872	Recurrent Brain Metastasis Immune Effects and RespOnse to Laser Interstitial ThermoTherapy (LITT) and Pembrolizumab in Combination (TORCH). ClinicalTrials.gov. 1-10. [Zugriffsdatum: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04187872	A5 anderer Studientyp
180.	NCT04188951	HFHS-1801-A Pilot Study of Immunotherapy as Consolidation Therapy for Patients With Recurrent Head and Neck Cancer High Risk Pathologic Features Following Surgical Salvage and Are Not Eligible for Post-operative Radiation Therapy. ClinicalTrials.gov. 0-04. [Zugriffsdatum: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04188951	A5 anderer Studientyp
181.	NCT04193293	A Phase 1b/2 Study of Duvelisib in Combination With Pembrolizumab in Subjects With Recurrent or Metastatic Head and Neck Squamous Cell Cancer. ClinicalTrials.gov. 6-01. [Zugriffsdatum: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04193293	A5 anderer Studientyp
182.	NCT04198766	An Open-Label, Multicenter, First-in-Human, Dose-Escalation, Multicohort, Phase 1/2 Study of INBRX-106 and INBRX-106 in Combination With Pembrolizumab in Subjects With Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2-10. [Zugriffsdatum: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04198766	A3 andere Vergleichstherapie
183.	NCT04199104	A Phase 3, Randomized, Placebo-controlled, Double-blind Clinical Study of Pembrolizumab (MK-3475) With or Without Lenvatinib (E7080/MK-7902) to Evaluate the Safety and Efficacy of Pembrolizumab and Lenvatinib as 1L Intervention in a PD-L1 Selected Population of Participants With Recurrent or Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma (R/M HNSCC) (LEAP-010).. ClinicalTrials.gov. 2-05. [Zugriffsdatum: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04199104	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
184.	NCT04209660	A Phase II Study of Lenvatinib Plus Pembrolizumab in Patients with Progressive, Recurrent/Metastatic Adenoid Cystic Carcinoma and Other Salivary Gland Cancers. ClinicalTrials.gov. 6-02. [Zugriffsdatum: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04209660	A5 anderer Studientyp
185.	NCT04210115	A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Phase 3 Trial of Pembrolizumab (MK-3475) Versus Placebo in Participants With Esophageal Carcinoma Receiving Concurrent Definitive Chemoradiotherapy (KEYNOTE 975). ClinicalTrials.gov. 2-28. [Zugriffsdatum: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04210115	A1 andere Population
186.	NCT04220866	A Phase 2 Study in First Line Metastatic or Unresectable, Recurrent Head and Neck Squamous Cell Carcinoma to Evaluate Intratumoral MK-1454 in Combination With IV Pembrolizumab vs IV Pembrolizumab Monotherapy. ClinicalTrials.gov. 3-04. [Zugriffsdatum: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04220866	A1 andere Population
187.	NCT04222972	A Phase III, Randomized, Open-Label Study of Pralsetinib Versus Standard of Care for First-Line Treatment of RET Fusion-Positive, Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 7-24. [Zugriffsdatum: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04222972	A1 andere Population
188.	NCT04225117	An Open-label, Multicenter, Multicohort, Phase 2 Study to Evaluate Enfortumab Vedotin in Subjects With Locally Advanced or Metastatic Malignant Solid Tumors (EV-202). ClinicalTrials.gov. 3-09. [Zugriffsdatum: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04225117	A5 anderer Studientyp
189.	NCT04227509	A Randomized Phase II Study of CONSolidation PEmbrolizumab After Chemoradiotherapy in Locally Advanced Nasopharyngeal Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 6-04. [Zugriffsdatum: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04227509	A1 andere Population
190.	NCT04230954	A Phase II Study of Cabozantinib (XL184) Plus Pembrolizumab for Recurrent, Persistent and/or Metastatic Cervical Cancer. ClinicalTrials.gov. 4-16. [Zugriffsdatum: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04230954	A5 anderer Studientyp
191.	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: 30.09.2024]. Verfügbar unter:	A5 anderer Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04234113	
192.	NCT04238988	Phase II Study on Carboplatin-Paclitaxel-Pembrolizumab in Neoadjuvant Treatment of Locally Advanced Cervical Cancer. ClinicalTrials.gov. 2-18. [Zugriffsdatum: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04238988	A5 anderer Studientyp
193.	NCT04244552	A Phase 1b Dose Escalation and Expansion Trial to Investigate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Biological Activity of ATRC-101 as Monotherapy and in Combination With Other Anticancer Agents in Adults With Advanced Solid Malignancies. ClinicalTrials.gov. 2-11. [Zugriffsdatum: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04244552	A5 anderer Studientyp
194.	NCT04260126	A Phase II, Open-Label, Multi-Center Study of PDS0101 and Pembrolizumab (KEYTRUDA®) Combination Immunotherapy in Subjects With Recurrent and/or Metastatic HNSCC and High-Risk HPV16 Infection. ClinicalTrials.gov. 3-29. [Zugriffsdatum: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04260126	A5 anderer Studientyp
195.	NCT04266730	Phase I Trial of a Personalized and Adaptive Neoantigen Dose-Adjusted Vaccine Administered Concurrently With Pembrolizumab. ClinicalTrials.gov. 2-22. [Zugriffsdatum: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04266730	A5 anderer Studientyp
196.	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: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04301011	A5 anderer Studientyp
197.	NCT04305795	An Open-label Study Using ASP-1929 Photoimmunotherapy in Combination With Anti-PD1 Therapy in EGFR Expressing Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2-21. [Zugriffsdatum: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04305795	A5 anderer Studientyp
198.	NCT04318717	Adjuvant Pembrolizumab and Hypofractionated Radiation Therapy for the Treatment of Mucosal Melanoma. ClinicalTrials.gov. 5-29. [Zugriffsdatum: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04318717	A5 anderer Studientyp
199.	NCT04323202	A Phase 1B, Single Arm Study of Neoadjuvant-Adjuvant Pembrolizumab in Resectable Advanced Basal Cell Carcinoma of the Head and Neck to Assess for Pathologic Responses in the Tumor Microenvironment. ClinicalTrials.gov. 8-04. [Zugriffsdatum: 30.09.2024]. Verfügbar unter:	A5 anderer Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04323202	
200.	NCT04340258	Phase 1b/II Trial Combining PD1 Inhibition (Pembrolizumab) and Cesium 131 Brachytherapy With Salvage Surgery to Enhance Immunogenicity and Improve Local Control in Head and Neck Cancer. ClinicalTrials.gov. 2-04. [Zugriffsdatum: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04340258	A5 anderer Studientyp
201.	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: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04344795	A5 anderer Studientyp
202.	NCT04348916	A Phase 1, Open-Label, Multicenter, Dose Escalation and Expansion Study of ONCR-177, an Oncolytic Herpes Simplex Virus for Intratumoral Injection, Alone and in Combination With PD-1 Blockade in Adult Subjects With Advanced and/or Refractory Cutaneous, Subcutaneous or Metastatic Nodal Solid Tumors or With Liver Metastases of Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 5-20. [Zugriffsdatum: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04348916	A5 anderer Studientyp
203.	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: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04357873	A5 anderer Studientyp
204.	NCT04359199	QUAntitative Assessment of Swallowing After Radiation (QUASAR): A Longitudinal Comparison of Swallowing Function by Systemic Therapy in Head and Neck Cancer Patients. ClinicalTrials.gov. 9-01. [Zugriffsdatum: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04359199	A5 anderer Studientyp
205.	NCT04369937	Phase II Study Evaluating HPV-16 Vaccination (ISA101b) and Pembrolizumab Plus Cisplatin Chemoradiotherapy for "Intermediate Risk" HPV-16 Associated Head and Neck Squamous Cell Carcinoma (HNSCC). ClinicalTrials.gov. 7-06. [Zugriffsdatum: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04369937	A5 anderer Studientyp
206.	NCT04373642	A Single-arm Phase II Trial of Palliative "QUAD SHOT" Radiotherapy Combined With Pembrolizumab in Patients With Recurrent Head & Neck Cancer. ClinicalTrials.gov. 2-23. [Zugriffsdatum: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04373642	A5 anderer Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
207.	NCT04389177	Efficacy and Safety of Pembrolizumab Plus Paclitaxel, Cisplatin Followed by Surgery in Patients With Locally Advanced Esophageal Squamous Cell Carcinoma (KEYSTONE-001). ClinicalTrials.gov. 7-08. [Zugriffsdatum: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04389177	A5 anderer Studientyp
208.	NCT04389632	A Phase 1 Study of SGN-B6A in Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 6-08. [Zugriffsdatum: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04389632	A5 anderer Studientyp
209.	NCT04408898	A Phase 2 Pilot Study of ADP-A2M4 in Combination With Pembrolizumab in Subjects With Recurrent or Metastatic Head and Neck Cancer. ClinicalTrials.gov. 7-02. [Zugriffsdatum: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04408898	A5 anderer Studientyp
210.	NCT04414540	A Phase 2 Feasibility Study Combining Pembrolizumab and Metformin to Harness the Natural Killer Cytotoxic Response in Metastatic Head and Neck Cancer Patients. ClinicalTrials.gov. 8-31. [Zugriffsdatum: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04414540	A1 andere Population
211.	NCT04428151	A Phase 2, Randomized, Open-label Three-arm Clinical Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Lenvatinib (E7080/MK-7902) in Combination With Pembrolizumab (MK-3475) Versus Standard of Care Chemotherapy and Lenvatinib Monotherapy in Participants With Recurrent/Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma (R/M HNSCC) That Have Progressed After Platinum Therapy and Immunotherapy (PD-1/PD-L1 Inhibitors) (LEAP-009). ClinicalTrials.gov. 8-06. [Zugriffsdatum: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04428151	A1 andere Population
212.	NCT04428333	A Randomized, Double-Blind, Adaptive, Phase II/III Study of GSK3359609 in Combination With Pembrolizumab and 5FU-Platinum Chemotherapy Versus Placebo in Combination With Pembrolizumab Plus 5FU-Platinum Chemotherapy for First-Line Treatment of Recurrent/Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 8-13. [Zugriffsdatum: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04428333	A1 andere Population
213.	NCT04429542	First-in-Human, Phase 1/1b, Open-label, Multicenter Study of Bifunctional EGFR/TGF β Fusion Protein BCA101 Monotherapy and in Combination Therapy in Patients with EGFR-Driven Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 6-01. [Zugriffsdatum: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04429542	A5 anderer Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
214.	NCT04432857	An Open-Label Multicenter Phase Ib Study of AN0025 in Combination With Pembrolizumab in Patients With Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 8-20. [Zugriffsdatum: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04432857	A5 anderer Studientyp
215.	NCT04435197	Multicenter Preoperative Anti-PD-1 Antibody Combined With Chemoradiotherapy for Locally Advanced Squamous Cell Carcinoma of Esophagus. ClinicalTrials.gov. 8-11. [Zugriffsdatum: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04435197	A5 anderer Studientyp
216.	NCT04452214	An Open-label, Safety and Tolerability Phase 1b Trial of CAN04, a Fully Humanized Anti-IL1RAP Monoclonal Antibody, and Pembrolizumab in Combination With and Without Carboplatin and Pemetrexed in Subjects With Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 9-24. [Zugriffsdatum: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04452214	A5 anderer Studientyp
217.	NCT04453046	Depleting Exosomes to Improve Response to Immune Therapy in Head and Neck Squamous Cell Cancer: An Early Feasibility Phase I Clinical Trial. ClinicalTrials.gov. 0-22. [Zugriffsdatum: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04453046	A5 anderer Studientyp
218.	NCT04454489	Quad-Shot Radiotherapy in Combination With Immune Checkpoint Inhibition for Advanced/Recurrent Head and Neck Cancer. ClinicalTrials.gov. 2-25. [Zugriffsdatum: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04454489	A5 anderer Studientyp
219.	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: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04460456	A5 anderer Studientyp
220.	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: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04483544	A5 anderer Studientyp
221.	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: 30.09.2024].	A5 anderer Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04485013	
222.	NCT04489888	A Phase 4, Single-arm, Open-label Clinical Study of Pembrolizumab (MK-3475) to Evaluate the Efficacy and Safety of MK-3475 Plus Carboplatin and Paclitaxel as First-line Treatment of Recurrent/Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma (KEYNOTE B10).. ClinicalTrials.gov. 0-27. [Zugriffsdatum: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04489888	A5 anderer Studientyp
223.	NCT04490564	A Clinical Performance Study to Validate the Use of Novel Molecular Diagnostic Assays for the Detection of Cancer Biomarkers in Peripheral Blood and Primary Tumor Tissue of Patients With Recurrent/Metastatic HNSCC, NSCLC or Melanoma.. ClinicalTrials.gov. 6-25. [Zugriffsdatum: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04490564	A5 anderer Studientyp
224.	NCT04510285	A Single-Arm Pilot Study of Adjuvant Pembrolizumab Plus Trastuzumab in HER2+ Esophagogastric Tumors With Persistent Circulating Tumor DNA Following Curative Resection. ClinicalTrials.gov. 8-10. [Zugriffsdatum: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04510285	A5 anderer Studientyp
225.	NCT04522336	A Pilot Trial of Pembrolizumab Plus Chemoradiotherapy in Participants With Unresectable Gastroesophageal Cancer. ClinicalTrials.gov. 9-16. [Zugriffsdatum: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04522336	A5 anderer Studientyp
226.	NCT04534205	An Open Label Phase II Randomized Trial of BNT113 in Combination With Pembrolizumab Versus Pembrolizumab Monotherapy as a First Line Therapy in Patients With Unresectable Recurrent, or Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma (HNSCC) Which is Positive for Human Papilloma Virus 16 (HPV16+) and Expresses PD-L1 (AHEAD-MERIT). ClinicalTrials.gov. 1-07. [Zugriffsdatum: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04534205	A1 andere Population
227.	NCT04541108	A Phase 0 Master Protocol Using the CIVO® Platform to Evaluate Intratumoral Microdoses of Anti-Cancer Therapies in Patients With Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 7-26. [Zugriffsdatum: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04541108	A5 anderer Studientyp
228.	NCT04555837	A Phase I-II, Open Label Study Evaluating the Safety and Efficacy of Alisertib and Pembrolizumab in Patients With Rb-Deficient Head and Neck Squamous Cell Carcinomas. ClinicalTrials.gov. 9-15. [Zugriffsdatum: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04555837	A5 anderer Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
229.	NCT04576091	Phase I Trial of BAY 1895344 ATR Inhibitor Combined With Stereotactic Body Radiation Therapy and Pembrolizumab for Recurrent Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 7-06. [Zugriffsdatum: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04576091	A5 anderer Studientyp
230.	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: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04585750	A5 anderer Studientyp
231.	NCT04606940	Study of Circulating Tumor DNA (ctDNA) Kinetics in Immuno-oncology: Intense Dynamic Monitoring of ctDNA in Advanced/Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma (HNSCC) Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitors.. ClinicalTrials.gov. 0-19. [Zugriffsdatum: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04606940	A5 anderer Studientyp
232.	NCT04609566	A Phase 2 Study of Brentuximab Vedotin in Combination With Pembrolizumab in Subjects With Metastatic Solid Malignancies. ClinicalTrials.gov. 1-26. [Zugriffsdatum: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04609566	A5 anderer Studientyp
233.	NCT04624113	Tazemetostat and Pembrolizumab in Patients With Pembrolizumab- or Nivolumab-Resistant, Recurrent or Metastatic Head and Neck Squamous-Cell Carcinoma: A Phase 1-2 Trial. ClinicalTrials.gov. 4-14. [Zugriffsdatum: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04624113	A5 anderer Studientyp
234.	NCT04633278	A Multicenter, Phase 2, Open-label Study of Intratumoral CMP-001 in Combination With Intravenous Pembrolizumab in Subjects With Recurrent or Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 1-21. [Zugriffsdatum: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04633278	A5 anderer Studientyp
235.	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: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04641728	A5 anderer Studientyp
236.	NCT04643379	Olaparib in Combination With Pembrolizumab and Carboplatin as First-Line Treatment of Recurrent or	A5 anderer Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		Metastatic Head and Neck Squamous-Cell Carcinoma: A Single-Arm, Phase 2 Trial. ClinicalTrials.gov. 8-07. [Zugriffsdatum: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04643379	
237.	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: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04652076	A1 andere Population
238.	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: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04660929	A5 anderer Studientyp
239.	NCT04670679	An Open-Label, Multi-Center Phase 1/1b Dose Escalation and Expansion Study of ERAS-601 SHP2 Inhibitor as a Monotherapy and in Combination With Other Anti-Cancer Therapies in Patients With Advanced or Metastatic Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2-15. [Zugriffsdatum: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04670679	A5 anderer Studientyp
240.	NCT04671667	A Phase II Randomized Trial of Adjuvant Therapy With Pembrolizumab After Resection of Recurrent/Second Primary Head and Neck Squamous Cell Carcinoma With High Risk Features. ClinicalTrials.gov. 4-27. [Zugriffsdatum: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04671667	A1 andere Population
241.	NCT04675294	A Phase 2 Study of ALX148 in Combination With Pembrolizumab in Patients With Advanced Head and Neck Squamous Cell Carcinoma (ASPEN-03). ClinicalTrials.gov. 4-02. [Zugriffsdatum: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04675294	A1 andere Population
242.	NCT04675333	A Phase 2 Study of ALX148 in Combination With Pembrolizumab and Chemotherapy in Patients With Advanced Head and Neck Squamous Cell Carcinoma (ASPEN-04). ClinicalTrials.gov. 5-10. [Zugriffsdatum: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04675333	A1 andere Population
243.	NCT04675710	Pembrolizumab in Combination With Dabrafenib and	A5 anderer

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		Trametinib as a Neoadjuvant Strategy Prior to Surgery in BRAF-Mutated Anaplastic Thyroid Cancer. ClinicalTrials.gov. 6-24. [Zugriffsdatum: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04675710	Studientyp
244.	NCT04682431	A Phase 1a/1b Open-Label Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of PY159 as a Single Agent and In Combination With Pembrolizumab in Subjects With Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 1-10. [Zugriffsdatum: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04682431	A5 anderer Studientyp
245.	NCT04685499	Phase 2 Study of OBP-301 (Telomelysin™) in Combination With Pembrolizumab and Stereotactic Body Irradiation in Patients With Head and Neck Squamous Cell Carcinoma With Inoperable, Recurrent or Progressive Disease. ClinicalTrials.gov. 5-03. [Zugriffsdatum: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04685499	A5 anderer Studientyp
246.	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: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04712851	A5 anderer Studientyp
247.	NCT04731740	Pembrolizumab in Combination With Standard 1st Line Therapy (Lenvatinib / Chemotherapy) for Locally Advanced or Metastatic Poorly Differentiated or Anaplastic Thyroid Cancer. ClinicalTrials.gov. 2-28. [Zugriffsdatum: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04731740	A5 anderer Studientyp
248.	NCT04740996	A Prospective Registration Study of Pembrolizumab in the First Line Therapy for PD-L1 CPS \geq 20 Recurrent or Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma in China. ClinicalTrials.gov. 2-04. [Zugriffsdatum: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04740996	A5 anderer Studientyp
249.	NCT04747054	Randomized Trial of Loco-regional Radiotherapy Added to Pembrolizumab Alone or With Chemotherapy Versus Systemic Treatment Alone for Patients With Newly Diagnosed Head and Neck Squamous Cell Carcinoma With Synchronous Metastases. ClinicalTrials.gov. 2-01. [Zugriffsdatum: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04747054	A1 andere Population
250.	NCT04754321	HNSALV Trial: Combining Immunotherapy With Salvage Surgery and IORT for Treatment of Persistent/Recurrent Head and Neck Cancers. ClinicalTrials.gov. 5-12. [Zugriffsdatum: 30.09.2024].	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04754321	
251.	NCT04787042	A First-In-Human Phase 1/2 Open-Label Study of Intravenous ST-067, Subcutaneous ST-067 With or Without Obinutuzumab Pre-Treatment, and ST-067 in Combination With Pembrolizumab in Subjects With Advanced Solid Malignancies. ClinicalTrials.gov. 8-06. [Zugriffsdatum: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04787042	A5 anderer Studientyp
252.	NCT04799054	Phase 1/2, Open-label, Dose Escalation and Dose Expansion Study of TransCon TLR7/8 Agonist Alone or in Combination With Pembrolizumab in Participants With Locally Advanced or Metastatic Solid Tumor Malignancies. ClinicalTrials.gov. 3-18. [Zugriffsdatum: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04799054	A5 anderer Studientyp
253.	NCT04807673	A Multicenter Randomized, Controlled Phase III Clinical Trial of Pembrolizumab Plus Paclitaxel and Cisplatin Versus Neoadjuvant Chemoradiotherapy Followed by Surgery for Locally Advanced Esophageal Squamous Cell Carcinoma (KEYSTONE-002). ClinicalTrials.gov. 2-01. [Zugriffsdatum: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04807673	A1 andere Population
254.	NCT04811027	TACTI-003 (Two ACTIVE Immunotherapeutics): A Multicenter, Open Label, Randomized, Phase II Trial to Investigate a Soluble LAG-3 Fusion Protein, Eftilagimod Alpha (Efti; IMP321) in Combination With Pembrolizumab (PD-1 Antagonist) for First Line Treatment of Subjects With Unresectable Recurrent or Metastatic Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck (HNSCC). ClinicalTrials.gov. 8-27. [Zugriffsdatum: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04811027	A1 andere Population
255.	NCT04813523	Efficacy and Safety of Pembrolizumab Plus Neoadjuvant Chemotherapy With Cisplatin and 5-Fluorouracil Followed by Surgery in Patients With Locally Advanced Adenocarcinoma of Esophagogastric Junction. ClinicalTrials.gov. 4-01. [Zugriffsdatum: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04813523	A5 anderer Studientyp
256.	NCT04815720	A Phase 1b/2 Study of the Combination of Pepinemab and Pembrolizumab in Patients With Recurrent or Metastatic Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck. ClinicalTrials.gov. 8-09. [Zugriffsdatum: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04815720	A5 anderer Studientyp
257.	NCT04825990	Pembrolizumab and Olaparib in Recurrent/Metastatic, Platinum Resistant Nasopharyngeal Cancer.	A5 anderer Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		ClinicalTrials.gov. 3-24. [Zugriffsdatum: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04825990	
258.	NCT04830592	A Multicentre, Open-label, Dose-escalating, Phase Ib, Study of Intravenous Dosing of NG-641, as Monotherapy or in Combination With Pembrolizumab in Patients With Surgically Resectable Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck. ClinicalTrials.gov. 1-04. [Zugriffsdatum: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04830592	A5 anderer Studientyp
259.	NCT04834349	A Phase II Study of Reirradiation With NBTXR3 in Patients With Inoperable Locoregional Recurrent Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 3-09. [Zugriffsdatum: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04834349	A5 anderer Studientyp
260.	NCT04847466	A Phase II Study of Immunotherapy Combination: Irradiated PD-L1 CAR-NK Cells Plus Pembrolizumab Plus N-803 for Subjects With Recurrent/Metastatic Gastric or Head and Neck Cancer. ClinicalTrials.gov. 2-14. [Zugriffsdatum: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04847466	A5 anderer Studientyp
261.	NCT04854499	A Phase 2 Study of Magrolimab Combination Therapy in Patients With Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 9-07. [Zugriffsdatum: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04854499	A1 andere Population
262.	NCT04857164	A Prospective Study of Pembrolizumab Combined With Chemotherapy (Cisplatin or Carboplatin + Albumin-bound Paclitaxel) in First-line Therapy for Patients With Recurrent and Metastatic Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck. ClinicalTrials.gov. 4-30. [Zugriffsdatum: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04857164	A5 anderer Studientyp
263.	NCT04858269	Phase II Study of First Line Weekly Chemo/Immunotherapy for Metastatic Head/Neck Squamous Cell Carcinoma Patients. ClinicalTrials.gov. 5-27. [Zugriffsdatum: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04858269	A5 anderer Studientyp
264.	NCT04862455	Phase II Study of NBTXR3 Activated by Radiation and Combined With Pembrolizumab for Patients With Recurrent or Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma With Limited PD-L1 Expression or Refractory to PD-1 Blockade. ClinicalTrials.gov. 4-07. [Zugriffsdatum: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04862455	A5 anderer Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
265.	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: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04865887	A5 anderer Studientyp
266.	NCT04879849	An Open-label, Phase 1, Dose-escalation Study to Evaluate the Safety and Preliminary Antitumor Activity of TAK-676 With Pembrolizumab Following Radiation Therapy in the Treatment of Non-small-cell Lung Cancer, Triple-negative Breast Cancer, or Squamous-cell Carcinoma of the Head and Neck That Has Progressed on Checkpoint Inhibitors. ClinicalTrials.gov. 9-09. [Zugriffsdatum: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04879849	A1 andere Population
267.	NCT04895735	Phase II Study of Pemetrexed and Pembrolizumab in Recurrent and/or Metastatic Salivary Gland Malignancies. ClinicalTrials.gov. 7-23. [Zugriffsdatum: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04895735	A5 anderer Studientyp
268.	NCT04913337	A Phase 1/2 Dose Escalation/Expansion Study of NGM707 as Monotherapy and in Combination With Pembrolizumab in Advanced or Metastatic Solid Tumor Malignancies. ClinicalTrials.gov. 6-09. [Zugriffsdatum: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04913337	A5 anderer Studientyp
269.	NCT04929392	A Phase 2 Trial of Neoadjuvant Chemoradiation With Pembrolizumab Followed by Pembrolizumab With Lenvatinib in Esophageal/Gastroesophageal Junction Squamous Cell and Adenocarcinomas. ClinicalTrials.gov. 1-25. [Zugriffsdatum: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04929392	A5 anderer Studientyp
270.	NCT04936841	Phase II Study of Bempegaldesleukin (NKTR-214) Together With Palliative Radiation and Anti-PD-1 Checkpoint Blockade in Patients With Recurrent or Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma (HNSCC). ClinicalTrials.gov. 8-05. [Zugriffsdatum: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04936841	A5 anderer Studientyp
271.	NCT04938609	Neoadjuvant Immunoradiotherapy in Head & Neck Cancer (NIRT 2-HNC). ClinicalTrials.gov. 1-11. [Zugriffsdatum: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04938609	A5 anderer Studientyp
272.	NCT04943445	A Single-arm, Multi-institutional, Phase 2 Study of a Pembrolizumab-based Organ Preservation Strategy for Locally Advanced Larynx Cancers. ClinicalTrials.gov. 2-22. [Zugriffsdatum: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04943445	A5 anderer Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
273.	NCT04949256	A Phase 3, Randomized Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Pembrolizumab (MK-3475) + Lenvatinib (E7080/MK-7902) + Chemotherapy Compared With Standard of Care as First-line Intervention in Participants With Metastatic Esophageal Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 7-28. [Zugriffsdatum: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04949256	A1 andere Population
274.	NCT04954599	Phase 1/2 Modular Dose Escalation With Cohort Expansion of CP-506 (HAP) in Patients With Solid Tumor Types With High Incidence of HRD/FAD in Monotherapy or With Carboplatin or Patients With Solid Tumour and OPD Receiving ICI. ClinicalTrials.gov. 4-25. [Zugriffsdatum: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04954599	A5 anderer Studientyp
275.	NCT04958239	An Open Label, Phase I Dose-finding and Expansion Study of BI 765179 as Monotherapy and in Combination With Ezablenimab (BI 754091) in Patients With Advanced Solid Cancers, and BI 765179 in Combination With Pembrolizumab in First-line PD-L1-positive Metastatic or Incurable, Recurrent Head and Neck Squamous Cell Carcinoma (HNSCC). ClinicalTrials.gov. 9-24. [Zugriffsdatum: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04958239	A2 andere Intervention
276.	NCT04969861	A Phase 2/3, Randomized, Open-label Study to Compare Bempegaldesleukin Combined With Pembrolizumab Versus Pembrolizumab Alone in First-Line Treatment of Patients With Metastatic or Recurrent Head and Neck Squamous-Cell Carcinoma With PD-L1 Expressing Tumors (PROPEL-36). ClinicalTrials.gov. 3-09. [Zugriffsdatum: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04969861	A1 andere Population
277.	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: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04976634	A3 andere Vergleichstherapie
278.	NCT04977453	A Phase 1/2, Open-label, Dose-escalation, and Expansion Study to Evaluate Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Therapeutic Activity of GI-101 As a Single Agent and in Combination with Pembrolizumab, Lenvatinib or Local Radiotherapy in Patients with Advanced or Metastatic Solid Tumors (Keynote B59). ClinicalTrials.gov. 8-02. [Zugriffsdatum: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04977453	A5 anderer Studientyp
279.	NCT04987996	Randomized Double-Blind Placebo Controlled Phase II Study of a Galectin Inhibitor (GR-MD-02) and Pembrolizumab Versus Pembrolizumab and Placebo in	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		Patients With Metastatic Melanoma and Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 7-01. [Zugriffsdatum: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04987996	
280.	NCT04999202	An Open-label, Phase 1b, Dose Escalation and Expansion Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Maximum Tolerated or Administered Dose, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics and Efficacy of the Aryl Hydrocarbon Receptor Inhibitor (AhRi) BAY 2416964 in Combination With Pembrolizumab in Participants With Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 8-30. [Zugriffsdatum: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04999202	A5 anderer Studientyp
281.	NCT04999800	A Prospective Clinical Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Pembrolizumab Combined With Anlotinib in First-line Treatment for Patients With of R/M HNSCC PD-L1 CPS \geq 1. ClinicalTrials.gov. 7-18. [Zugriffsdatum: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04999800	A5 anderer Studientyp
282.	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: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05007106	A2 andere Intervention
283.	NCT05025813	A Phase 2 Study of De-escalation in Resectable, Locally Advanced Cutaneous Squamous Cell Carcinoma With the Use of Neoadjuvant Pembrolizumab - DESQUAMATE. ClinicalTrials.gov. 6-28. [Zugriffsdatum: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05025813	A5 anderer Studientyp
284.	NCT05041153	A Pilot Study of Pembrolizumab and Lenvatinib Combination Therapy in Patients With Previously Treated Advanced Gastroesophageal Adenocarcinoma. ClinicalTrials.gov. 2-14. [Zugriffsdatum: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05041153	A5 anderer Studientyp
285.	NCT05047094	A Safety and Efficacy Study of Intratumoral Diffusing Alpha Radiation Emitters in Recurrent Unresectable or Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 1-02. [Zugriffsdatum: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05047094	A5 anderer Studientyp
286.	NCT05059470	IMRT Followed by Pembrolizumab in the Adjuvant Setting in Anaplastic Cancer of the Thyroid (IMPAACT): Phase II Trial Adjuvant Pembrolizumab After IMRT in ATC. ClinicalTrials.gov. 2-11. [Zugriffsdatum: 30.09.2024].	A5 anderer Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05059470	
287.	NCT05060432	A Multicenter, Open-Label, Phase I/II Study of EOS884448 (EOS-448) in Combination With Standard of Care and/or Investigational Therapies in Participants With Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 9-06. [Zugriffsdatum: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05060432	A5 anderer Studientyp
288.	NCT05061420	A Phase 2 Non-randomized, Open-label, Multi-cohort, Multi-center Study Assessing the Clinical Benefit of SAR444245 (THOR-707) Combined With Other Anticancer Therapies for the Treatment of Participants With Head and Neck Squamous Cell Carcinoma (HNSCC). ClinicalTrials.gov. 0-08. [Zugriffsdatum: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05061420	A5 anderer Studientyp
289.	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: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05069935	A5 anderer Studientyp
290.	NCT05070247	An Open-label, Dose Escalation and Expansion, Phase 1/2 Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Preliminary Antitumor Activity of TAK-500, a Novel Stimulator of Interferon Genes Agonist, as a Single Agent and in Combination With Pembrolizumab in Adult Patients With Select Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 4-14. [Zugriffsdatum: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05070247	A5 anderer Studientyp
291.	NCT05075122	Phase 2 Multicenter Study Investigating the Tolerability and Efficacy of UV1 Vaccine in Patients With Recurrent or Metastatic PD-L1 Positive (CPS \geq 1) Head and Neck Squamous Cell Carcinoma Planned for First-line Treatment With Pembrolizumab. ClinicalTrials.gov. 8-02. [Zugriffsdatum: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05075122	A1 andere Population
292.	NCT05077709	A Phase II Multi-Arm (Basket) Trial Investigating the Safety and Efficacy of IO102-IO103 in Combination With Pembrolizumab, as First-Line Treatment for Patients With Metastatic NSCLC, SCCHN, or Metastatic mUBC. ClinicalTrials.gov. 2-14. [Zugriffsdatum: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05077709	A5 anderer Studientyp
293.	NCT05081609	IL Believe: A Phase 1/2, Open-label, Dose Escalation and Dose Expansion Study to Investigate the Safety and Tolerability of TransCon IL-2 β/γ Alone or in Combination With Pembrolizumab, Standard of Care Chemotherapy, or	A2 andere Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		TransCon TLR7/8 Agonist, or in Combination With Pembrolizumab and Standard of Care Chemotherapy, in Adult Participants With Locally Advanced or Metastatic Solid Tumor Malignancies. ClinicalTrials.gov. 1-11. [Zugriffsdatum: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05081609	
294.	NCT05082259	ASTEROID:A Phase I Trial of ASTX660 in Combination With Pembrolizumab in Patients With Solid Tumours: Utilizing Triple IAP Blockade as a Strategy to Maximize Immunogenic Cell Death and the Generation of an Efficient Adaptive Immune Response. ClinicalTrials.gov. 3-02. [Zugriffsdatum: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05082259	A5 anderer Studientyp
295.	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: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05086692	A2 andere Intervention
296.	NCT05098132	A Phase 1a/1b Study to Evaluate the Safety and Tolerability of STK-012 Monotherapy and in Combination With Pembrolizumab in Patients With Selected Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 1-25. [Zugriffsdatum: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05098132	A5 anderer Studientyp
297.	NCT05103501	Salvage Immunotherapy Combined With Chemotherapy in Esophageal Squamous Cell Carcinoma Patients Nonresponding to Initial Neoadjuvant Chemoradiotherapy (SINCERE Study). ClinicalTrials.gov. 2-01. [Zugriffsdatum: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05103501	A5 anderer Studientyp
298.	NCT05104567	A Phase 2 Non-randomized, Open-label, Multi-cohort, Multi-center Study Assessing the Clinical Benefit of SAR444245 (THOR-707) Combined With Other Anticancer Therapies for the Treatment of Participants With Advanced and Metastatic Gastrointestinal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2-09. [Zugriffsdatum: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05104567	A5 anderer Studientyp
299.	NCT05119296	Phase II Trial of Pembrolizumab in Metastatic or Locally Advanced Anaplastic/Undifferentiated Thyroid Cancer. ClinicalTrials.gov. 2-15. [Zugriffsdatum: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05119296	A5 anderer Studientyp
300.	NCT05145907	A Multicenter, Open-label, Exploratory Phase II Clinical Study to Evaluate the Safety and Tolerability and Preliminary Efficacy of TJ107 Combine With	A5 anderer Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		Pembrolizumab Injection in Patients With Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2-22. [Zugriffsdatum: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05145907	
301.	NCT05166577	An Open-Label, Multicenter Phase 1b/2 Study of Nanatinostat and Valganciclovir in Patients with Advanced Epstein-Barr Virus-Positive (EBV+) Solid Tumors and in Combination with Pembrolizumab in Patients with Recurrent/Metastatic Nasopharyngeal Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 0-08. [Zugriffsdatum: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05166577	A1 andere Population
302.	NCT05170256	HERES Trial: Trastuzumab and Standard Treatment With Chemo- and Immunotherapy as First Line Treatment for HER2 Positive Esophageal Squamous Cell Carcinoma Patients. ClinicalTrials.gov. 2-04. [Zugriffsdatum: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05170256	A5 anderer Studientyp
303.	NCT05172258	A Phase 2 Study of Ipatasertib in Combination With Pembrolizumab for First Line Treatment of Recurrent or Metastatic Squamous Cell Cancer of the Head and Neck. ClinicalTrials.gov. 7-26. [Zugriffsdatum: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05172258	A1 andere Population
304.	NCT05187182	Phase I Trial of CA-4948 in Combination With FOLFOX/PD-1 Inhibitor +/- Trastuzumab for Untreated Unresectable Gastric and Esophageal Cancer. ClinicalTrials.gov. 6-02. [Zugriffsdatum: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05187182	A5 anderer Studientyp
305.	NCT05187338	Triplex CTLA4/PD1/PDL1 Checkpoint Inhibitors Combination Therapy for Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 1-01. [Zugriffsdatum: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05187338	A5 anderer Studientyp
306.	NCT05208762	A Phase 1 Study of PF-08046054/SGN-PDL1V in Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 0-25. [Zugriffsdatum: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05208762	A2 andere Intervention
307.	NCT05215574	A Phase 1 Dose Escalation/Dose Finding Study of NGM831 as Monotherapy and in Combination With Pembrolizumab or Pembrolizumab and NGM438 in Advanced or Metastatic Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 3-31. [Zugriffsdatum: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05215574	A5 anderer Studientyp
308.	NCT05220748	A Phase 1 First-in-Human, Drug-dose Escalation Study of RM-1995 Photoimmunotherapy, as Monotherapy or Combined With Pembrolizumab, in Patients With	A5 anderer Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		Advanced Cutaneous Squamous Cell Carcinoma or With Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 3-24. [Zugriffsdatum: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05220748	
309.	NCT05229614	Immune Checkpoint Inhibitors and Carbon iON Radiotherapy In Solid Cancers With Stable Disease. ClinicalTrials.gov. 7-26. [Zugriffsdatum: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05229614	A5 anderer Studientyp
310.	NCT05232851	Stimulating Immune Response With Neoadjuvant Human Papilloma Virus (HPV)-16 Specific Vaccination in HPV-Oropharyngeal Squamous Cell Carcinoma (HPV-OPSCC). ClinicalTrials.gov. 6-16. [Zugriffsdatum: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05232851	A1 andere Population
311.	NCT05234606	A Phase 1/2, Open-Label, Dose-Escalation and Expansion Study of SBT6290 Alone and in Combination With PD-(L)1 Inhibitors in Subjects With Advanced Solid Tumors Associated With Nectin-4 Expression. ClinicalTrials.gov. 2-03. [Zugriffsdatum: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05234606	A5 anderer Studientyp
312.	NCT05252429	Phase II Trial of Docetaxel/Pembrolizumab Combination Treatment in Patients With Recurrent or Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 7-06. [Zugriffsdatum: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05252429	A5 anderer Studientyp
313.	NCT05265013	A Phase 2 Single-arm Study of ASP-1929 Photoimmunotherapy Combined With Pembrolizumab in Patients With Locoregional Recurrent Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck, With or Without Metastases, Not Amenable to Curative Local Treatment. ClinicalTrials.gov. 4-19. [Zugriffsdatum: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05265013	A5 anderer Studientyp
314.	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: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05269381	A5 anderer Studientyp
315.	NCT05271604	A Phase 2 Open-Label Study of Ozuriftamab Vedotin (BA3021) in Patients with Recurrent or Metastatic Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck. ClinicalTrials.gov. 2-13. [Zugriffsdatum: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05271604	A1 andere Population
316.	NCT05272696	Induction Therapy With Nab-paclitaxel, Cisplatin and Pembrolizumab in Untreated Locally Advanced Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 3-01.	A5 anderer Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		[Zugriffsdatum: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05272696	
317.	NCT05280314	Phase II, Multi-cohort Trial of Neoadjuvant and Post-surgery IO102-IO103 and Pembrolizumab KEYTRUDA® in Patients With Selected Resectable Tumors. ClinicalTrials.gov. 2-21. [Zugriffsdatum: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05280314	A5 anderer Studientyp
318.	NCT05281003	A Pilot Study of Hypoxia as a Potential Resistance Mechanism to PD-1 Checkpoint Blockade Therapy in Neoadjuvant Treatment of Esophageal Squamous Cell Carcinoma (HYPERION). ClinicalTrials.gov. 2-20. [Zugriffsdatum: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05281003	A5 anderer Studientyp
319.	NCT05286060	Open-label Phase II Trial for the Combination of GX-188E HPV DNA Vaccine With GX-I7 or Pembrolizumab OR the Triple Combination of GX-188E HPV DNA Vaccine, GX-I7, and Pembrolizumab in Patients With Advanced, Resectable HPV Type 16 or 18 Positive Head and Neck Cancer (Expanded Cohort). ClinicalTrials.gov. 3-01. [Zugriffsdatum: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05286060	A5 anderer Studientyp
320.	NCT05286619	A Study of Pembrolizumab (MK-3475) Plus Platinum and Gemcitabine as First Line Treatment of Recurrent/Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma (PIPER). ClinicalTrials.gov. 9-22. [Zugriffsdatum: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05286619	A5 anderer Studientyp
321.	NCT05302011	A Prospective, Single-armed Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Neoadjuvant Pembrolizumab Plus Chemotherapy in Resectable Locally Advanced Esophageal Squamous Cell Carcinoma Patients. ClinicalTrials.gov. 6-01. [Zugriffsdatum: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05302011	A5 anderer Studientyp
322.	NCT05305131	Phase II Randomised Trial of Induction Gemcitabine and Cisplatin Versus Gemcitabine, Cisplatin, Pembrolizumab and Bevacizumab (GPPB) in Nasopharyngeal Cancer. ClinicalTrials.gov. 3-28. [Zugriffsdatum: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05305131	A1 andere Population
323.	NCT05311618	A Phase 1/1b Dose Escalation/Expansion Study of NGM438 as Monotherapy and in Combination With Pembrolizumab in Advanced or Metastatic Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 5-11. [Zugriffsdatum: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05311618	A5 anderer Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
324.	NCT05319730	A Phase 1/2 Open-Label, Umbrella Platform Design Study of Investigational Agents With or Without Pembrolizumab (MK-3475) and/or Chemotherapy in Participants With Advanced Esophageal Cancer Previously Exposed to PD-1/PD-L1 Treatment (KEYMAKER-U06): Substudy 06B. ClinicalTrials.gov. 5-16. [Zugriffsdatum: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05319730	A1 andere Population
325.	NCT05323656	A Phase 2, Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Tolerability of Setanaxib, When Administered With Pembrolizumab, in Patients With Recurrent or Metastatic SCCHN. ClinicalTrials.gov. 4-06. [Zugriffsdatum: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05323656	A1 andere Population
326.	NCT05329532	A Phase 1/2, Multicentre, Open-Label Study of Modi-1 in Patients With Breast, Head and Neck, Ovarian, or Renal Cancer. ClinicalTrials.gov. 4-07. [Zugriffsdatum: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05329532	A5 anderer Studientyp
327.	NCT05342636	A Phase 1/2 Open-Label, Umbrella Platform Design Study of Investigational Agents With or Without Pembrolizumab (MK-3475) and/or Chemotherapy in Participants With Advanced Esophageal Cancer naïve to PD-1/PD-L1 Treatment (KEYMAKER-U06): Substudy 06A.. ClinicalTrials.gov. 7-27. [Zugriffsdatum: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05342636	A1 andere Population
328.	NCT05357898	A Phase 1/2, First-in-Human, Multicenter, Open-Label Study of SQZ-eAPC-HPV as Monotherapy and in Combination With Immune Checkpoint Inhibitor(s) in Patients With HPV16+ Recurrent, Locally Advanced, or Metastatic Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 3-24. [Zugriffsdatum: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05357898	A5 anderer Studientyp
329.	NCT05358548	Alternating Treatment Plans for Participants With Advanced Thoracic/Head & Neck Cancers (ATATcH). ClinicalTrials.gov. 4-28. [Zugriffsdatum: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05358548	A5 anderer Studientyp
330.	NCT05366166	A Phase II Trial of Induction and Maintenance Pembrolizumab and Olaparib in Locally Advanced Head and Neck Squamous Cell Carcinoma (HNSCC). ClinicalTrials.gov. 9-02. [Zugriffsdatum: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05366166	A5 anderer Studientyp
331.	NCT05383170	A Phase 1b/2a, Open-Label, Multi-Center Study of CyPep-1 in Combination With Pembrolizumab to Evaluate the Efficacy and Safety of CyPep-1 in Patients With Advanced or Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma	A5 anderer Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		(HNSCC), Melanoma, or Triple-Negative Breast Cancer (TNBC) (CATALYST). ClinicalTrials.gov. 3-21. [Zugriffsdatum: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05383170	
332.	NCT05386056	A Phase II Study to Explore the Efficacy and Safety of Pembrolizumab and Photodynamic Therapy in Metastatic Esophageal Squamous Cell Carcinoma Failed at Least One Line of Systemic Treatment. ClinicalTrials.gov. 2-01. [Zugriffsdatum: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05386056	A5 anderer Studientyp
333.	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: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05393635	A5 anderer Studientyp
334.	NCT05395052	A Phase I, Open-Label, Multicenter Study of FT536 as Monotherapy and in Combination With Monoclonal Antibodies in Subjects With Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 5-31. [Zugriffsdatum: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05395052	A5 anderer Studientyp
335.	NCT05420948	A Phase II Study of Pembrolizumab in Combination With Circulating Tumor DNA Response-Adaptive Pulsed Chemotherapy in Recurrent/Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma: The SINERGY Trial (Squamous Cell Carcinoma of Head and Neck Response-Guided Therapy). ClinicalTrials.gov. 0-17. [Zugriffsdatum: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05420948	A5 anderer Studientyp
336.	NCT05433116	Combined Pembrolizumab and Lenvatinib After Definitive Chemoradiation of Locally Advanced HNSCC in PD-L1 Positive Patients (CPS \geq 1). ClinicalTrials.gov. 5-25. [Zugriffsdatum: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05433116	A5 anderer Studientyp
337.	NCT05438420	A Phase 1B/2, Open-label Study of Q702 in Combination With Intravenous Pembrolizumab in Patients With Selected Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 1-12. [Zugriffsdatum: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05438420	A5 anderer Studientyp
338.	NCT05446467	Safety and Efficacy of Pembrolizumab in Combination With Low-dose PF (Cisplatin and 5-Fluorouracil) as Neoadjuvant Treatment for Locally Advanced Head and Neck Squamous Cell Carcinoma: a Multi-center, Single-arm Clinical Study Trial. ClinicalTrials.gov. 9-01. [Zugriffsdatum: 30.09.2024].	A5 anderer Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05446467	
339.	NCT05523323	A Phase 3, Randomized, Placebo-controlled, Double-blind Clinical Study of Pembrolizumab (MK-3475) With or Without Lenvatinib (E7080/MK-7902) to Evaluate the Safety and Efficacy of Pembrolizumab and Lenvatinib as 1L Intervention in a PD-L1 Selected Population of Participants With Recurrent or Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma (R/M HNSCC) (LEAP-010).. ClinicalTrials.gov. 0-30. [Zugriffsdatum: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05523323	A1 andere Population
340.	NCT05537740	First-in-human Dose-escalation and Expansion Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of the Anti-CCR8 Antibody BAY 3375968 as Monotherapy and in Combination With Pembrolizumab in Participants With Selected Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 0-11. [Zugriffsdatum: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05537740	A5 anderer Studientyp
341.	NCT05541445	A Prospective, Single-arm Phase Ib/II Study to Explore the Safety and Efficacy of Pembrolizumab Combined With Neoadjuvant Chemoradiotherapy (CRT) Followed by Surgery for Upper Locally Advanced Esophageal Squamous Cell Carcinoma (ESCC). ClinicalTrials.gov. 8-01. [Zugriffsdatum: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05541445	A5 anderer Studientyp
342.	NCT05544929	A Phase I, Open-label, Multi-center Study of KFA115 as a Single Agent and in Combination With Pembrolizumab in Patients With Select Advanced Cancers. ClinicalTrials.gov. 0-26. [Zugriffsdatum: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05544929	A5 anderer Studientyp
343.	NCT05551767	Induction Immunochemotherapy in Stage III-IVa Cancer of Oropharynx, Hypopharynx and Larynx. ClinicalTrials.gov. 8-30. [Zugriffsdatum: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05551767	A5 anderer Studientyp
344.	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: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05572684	A5 anderer Studientyp
345.	NCT05576077	A Phase 1b Study of TBio-4101 (Autologous Selected and Expanded Tumor-Infiltrating Lymphocytes [TIL]) and Pembrolizumab in Patients With Advanced Solid Tumor Malignancies (STARLING). ClinicalTrials.gov. 1-17. [Zugriffsdatum: 30.09.2024].	A5 anderer Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05576077	
346.	NCT05578170	Efficacy and Safety of Neoadjuvant Pembrolizumab in III-IVA Resectable Oral Squamous Cell Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 6-01. [Zugriffsdatum: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05578170	A5 anderer Studientyp
347.	NCT05585034	A Phase 1, First-in-Human, Dose-Finding and Expansion Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Activity of XmAb®808 in Combination With Pembrolizumab in Selected Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2-14. [Zugriffsdatum: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05585034	A2 andere Intervention
348.	NCT05597839	A Phase 1/1b First-In-Human, Multi-Part, Open-Label Study to Investigate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, Biological, and Clinical Activity of DF9001 as a Monotherapy and in Combination Therapies in Patients With Advanced (Unresectable, Recurrent, or Metastatic) Solid Tumors, and Expansion in Selected Indications. ClinicalTrials.gov. 1-15. [Zugriffsdatum: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05597839	A2 andere Intervention
349.	NCT05620134	A Phase 1/2, Multicenter, Open Label, Dose Escalation & Dose Expansion Study of JK08, an IL-15 Antibody Fusion Protein Targeting CTLA-4, Monotherapy or in Combination in Patients with Unresectable Locally Advanced or Metastatic Cancer. ClinicalTrials.gov. 0-17. [Zugriffsdatum: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05620134	A2 andere Intervention
350.	NCT05651594	A Phase 2 Trial of Chemotherapy, Pembrolizumab, and Propranolol in Advanced Esophageal/Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma Patients. ClinicalTrials.gov. 3-07. [Zugriffsdatum: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05651594	A5 anderer Studientyp
351.	NCT05653882	An Open-Label Phase 1a/1b Dose-Escalation and Expansion Study Investigating the Safety, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Activity of AB248 Alone or in Combination With Pembrolizumab in Adult Patients With Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 1-04. [Zugriffsdatum: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05653882	A5 anderer Studientyp
352.	NCT05655663	Evaluation of Vascular Toxicity of Immune Checkpoint Inhibitors (Nivolumab, Pembrolizumab, Atezolizumab) in Patients Head and Neck or Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2-20. [Zugriffsdatum: 30.09.2024].	A5 anderer Studientyp

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

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05655663	
353.	NCT05668949	Phase I/II Open Label Study Evaluating the Safety and Efficacy of Combining STAT3 Inhibition (TTI-101) With Anti-PD-1 Therapy (Pembrolizumab) in Patients With Recurrent or Metastatic (RM) Head and Neck Squamous Cell Carcinoma (HNSCC). ClinicalTrials.gov. 2-31. [Zugriffsdatum: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05668949	A1 andere Population
354.	NCT05669430	An Open-Label Phase 1/2A Study of GV20-0251 Monotherapy and GV20-0251 in Combination with Pembrolizumab in Participants with Advanced And/or Refractory Solid Tumor Malignancies. ClinicalTrials.gov. 3-23. [Zugriffsdatum: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05669430	A2 andere Intervention
355.	NCT05704985	Dose-finding Phase 1 Trial: Evaluating Safety and Biomarkers Using DK210 (EGFR) for Inoperable Locally Advanced and/or Metastatic EGFR+ Tumors With Progressive Disease Failing Systemic Therapy. ClinicalTrials.gov. 4-03. [Zugriffsdatum: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05704985	A5 anderer Studientyp
356.	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: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05708950	A2 andere Intervention
357.	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: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05714553	A5 anderer Studientyp
358.	NCT05721755	Phase III Randomized Trial of Immunotherapy With or Without Consolidative Radiotherapy for Oligometastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 6-08. [Zugriffsdatum: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05721755	A1 andere Population
359.	NCT05726370	A Phase 2 Study of Preoperative Pembrolizumab and Chemotherapy Followed by Adjuvant Pembrolizumab in Resectable Locoregionally Recurrent Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 5-20. [Zugriffsdatum: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05726370	A5 anderer Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
360.	NCT05743777	A Phase II Study of PembROlizumab With or Without Microbial EcOsystem ThErapeutic 4 (MET4) in Advanced Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 5-12. [Zugriffsdatum: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05743777	A1 andere Population
361.	NCT05787639	Neoadjuvant Radiation and Evorpaccept (ALX148) in Combination With Pembrolizumab In Patients With Previously Untreated Locally Advanced, Resectable, HPVOPC (Human Papilloma Virus Oropharynx Cancer). ClinicalTrials.gov. 2-20. [Zugriffsdatum: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05787639	A5 anderer Studientyp
362.	NCT05799144	An Open-Label Phase II Clinical Trial Assessing the Safety, Feasibility, Efficacy and Immunological Correlates of Heterologous Prime-Boost With pBI-11 (IM) and TA-HPV (IM) Combined With Pembrolizumab as Treatment for Patients With Advanced, PD-L1 CPS \geq 1, hrHPV+ Oropharyngeal Cancer. ClinicalTrials.gov. 5-16. [Zugriffsdatum: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05799144	A5 anderer Studientyp
363.	NCT05814666	An Open-Label, Phase II, Randomized, Controlled Study of Danvatirsens Plus Pembrolizumab Compared to Pembrolizumab Alone in Recurrent or Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma (HNSCC). ClinicalTrials.gov. 5-30. [Zugriffsdatum: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05814666	A1 andere Population
364.	NCT05815927	Pembrolizumab and Radiotherapy for OLigometastatic Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck: a Randomized Phase III Study. ClinicalTrials.gov. 6-15. [Zugriffsdatum: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05815927	A1 andere Population
365.	NCT05821751	The Effect of Prebiotic Inulin on Patients Affected by Recurrent/Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma (R/M HNSCC) Treated With Immune Checkpoint Inhibitors (ICIs): Princess Study. ClinicalTrials.gov. 2-02. [Zugriffsdatum: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05821751	A5 anderer Studientyp
366.	NCT05838729	Phase 1b/2a Study of RiMO-301 and Hypofractionated Radiotherapy With A PD-1 Inhibitor for the Treatment of Unresectable, Recurrent or Metastatic Head-Neck Cancer. ClinicalTrials.gov. 4-03. [Zugriffsdatum: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05838729	A5 anderer Studientyp
367.	NCT05852223	Neoadjuvant Pembrolizumab in High-risk Thyroid Cancers. ClinicalTrials.gov. 4-10. [Zugriffsdatum: 30.09.2024]. Verfügbar unter:	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05852223	
368.	NCT05859074	A First-In-Human Phase I, Open Label, Safety and Tolerability Study of Escalating Multiple Doses of Intratumoral MQ710, a Multi-Transgene Expressing Modified Vaccinia Virus Ankara-Based Virotherapy, Alone and in Combination With the Systemic Checkpoint Inhibitor Pembrolizumab in Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 5-04. [Zugriffsdatum: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05859074	A5 anderer Studientyp
369.	NCT05872867	An Open-label, Dose-escalation, Phase 1 Study to Investigate the Safety and Tolerability of WM-A1-3389, in Combination With Pembrolizumab in Patients With Advanced or Metastatic Solid Tumors and Non-Small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 3-14. [Zugriffsdatum: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05872867	A5 anderer Studientyp
370.	NCT05879484	A Phase Ib/II Multicenter Study of Front Line Pembrolizumab and Valemetostat in PD-L1 Positive, HPV-Negative Recurrent/Metastatic Squamous Cell Carcinoma (SCC) of the Head and Neck: The PANTHERAS. ClinicalTrials.gov. 0-02. [Zugriffsdatum: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05879484	A5 anderer Studientyp
371.	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: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05887492	A5 anderer Studientyp
372.	NCT05913388	Randomized Double-Blind Placebo Controlled Phase II Study of a Galectin-3 Inhibitor (GB1211) and Pembrolizumab Versus Pembrolizumab and Placebo in Patients With Metastatic Melanoma and Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 2-29. [Zugriffsdatum: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05913388	A1 andere Population
373.	NCT05925491	Neoadjuvant Pembrolizumab Plus Chemotherapy in Locally Advanced Sinonasal Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 4-10. [Zugriffsdatum: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05925491	A5 anderer Studientyp
374.	NCT05945823	A Phase 2 Study of Futibatinib in Combination With PD-1 Antibody-based Standard of Care Therapy in Patients With Solid Tumors.. ClinicalTrials.gov. 7-13. [Zugriffsdatum: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05945823	A5 anderer Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
375.	NCT05977907	Neoadjuvant Pembrolizumab and IO102-103 Prior to Curative-intent Surgical Care for Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck (SCCHN). ClinicalTrials.gov. 2-14. [Zugriffsdatum: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05977907	A5 anderer Studientyp
376.	NCT05980000	Open-Label, Randomized Phase 2 Trial of Ramucirumab in Combination With Pembrolizumab Versus Pembrolizumab Alone as First-Line Treatment of PD-L1 Positive, Recurrent or Metastatic Head and Neck Squamous-Cell Carcinoma (RM-HNSCC). ClinicalTrials.gov. 0-27. [Zugriffsdatum: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05980000	A1 andere Population
377.	NCT05980598	BelieveIT-201: Phase 2, Randomized Open-labeled Trial of TransCon (TC) TLR7/8 Agonist in Combination with Pembrolizumab or with TC IL-2 B/γ, or Pembrolizumab Alone As Neoadjuvant Therapy for Stage III-IVA Resectable Locoregionally Advanced Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 9-29. [Zugriffsdatum: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05980598	A1 andere Population
378.	NCT05980702	Safety and Efficacy of Four Courses of Pembrolizumab Combined With Carboplatin and Albumin-binding Paclitaxel Versus Two Courses of Neoadjuvant Therapy in Patients With Resectable Head and Neck Squamous Cell Carcinoma (T3 or T4, N0) : An Optimal Efficacy Study (Prospective, Two-arm, Phase II). ClinicalTrials.gov. 4-04. [Zugriffsdatum: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05980702	A1 andere Population
379.	NCT05993234	A Prospective Non-interventional Study (NIS) of Trastuzumab DeRuxtecan (T-DXd) for Adult Patients With Advanced HER2-pOsitive GaStric or GastroesoPhageal Junction (GEJ) AdEnocarcinoma Who Have Received a PrIor Trastuzumab-based Regimen, Accompanied by a Disease RegistrY of Patients Treated With Conventional Therapies in a Real-world Setting in Europe (PROSPERITY). ClinicalTrials.gov. 2-05. [Zugriffsdatum: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05993234	A5 anderer Studientyp
380.	NCT05996523	Phase II Trial of Immunotherapeutic HPV Vaccine PRGN-2009 With Pembrolizumab Before Standard Treatment in Subjects With Newly Diagnosed HPV-Associated Oropharyngeal Cancer. ClinicalTrials.gov. 1-07. [Zugriffsdatum: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05996523	A5 anderer Studientyp
381.	NCT06006650	Pembrolizumab Plus Albumin Paclitaxel or 5-fluorouracil and Cisplatin Versus 5-fluorouracil and Cisplatin in Neoadjuvant Therapy for Resectable Esophageal	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		Squamous Cell Carcinoma: a Prospective, Randomized Controlled Trial Study. ClinicalTrials.gov. 8-01. [Zugriffsdatum: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06006650	
382.	NCT06016920	A Phase 1/2a, Open-label, Dose-finding Trial to Evaluate Safety, Immunogenicity, and Anti-tumor Activity of VB10.16 and Pembrolizumab in Patients With Unresectable Recurrent or Metastatic HPV16-positive Head-Neck Squamous Cell Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 2-19. [Zugriffsdatum: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06016920	A5 anderer Studientyp
383.	NCT06022757	A Phase Ib/II Study of XNW5004 Tablet in Combination With KEYTRUDA® (Pembrolizumab) in Subjects With Advanced Solid Tumors Who Failed Standard Treatments (KEYNOTE F19). ClinicalTrials.gov. 9-20. [Zugriffsdatum: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06022757	A5 anderer Studientyp
384.	NCT06046482	Phase II Trial of Magrolimab and Cetuximab with Pembrolizumab or Docetaxel for Recurrent/metastatic Head Neck Squamous Cell Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 1-28. [Zugriffsdatum: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06046482	A5 anderer Studientyp
385.	NCT06047379	An Open-label Phase 1/2 Dose Finding, Safety and Efficacy Study of Oral NEO212 in Patients With Astrocytoma IDH-mutant, Glioblastoma IDH-wildtype or Uncontrolled Brain Metastasis in Patients With Select Solid Tumors.. ClinicalTrials.gov. 1-01. [Zugriffsdatum: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06047379	A5 anderer Studientyp
386.	NCT06052839	Phase II Trial of Pulsed Dose Chemotherapy Plus Pembrolizumab in the First Line Treatment of Recurrent/Metastatic HNSCC. ClinicalTrials.gov. 0-03. [Zugriffsdatum: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06052839	A5 anderer Studientyp
387.	NCT06054477	A Phase I/II, Open-Label, Multi-Center Study of ALE.C04 as a Single Agent and in Combination With Pembrolizumab in Adult Patients With Recurrent or Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 0-30. [Zugriffsdatum: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06054477	A1 andere Population
388.	NCT06082167	A Phase 2/3, Randomized, Double-Blind, Controlled Study of Zanzalintinib (XL092) in Combination With Pembrolizumab vs Pembrolizumab in First-Line Treatment of Subjects With PD-L1 Positive Recurrent or Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma.	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		ClinicalTrials.gov. 6-07. [Zugriffsdatum: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06082167	
389.	NCT06084897	Radiotherapy in Patients With Metastatic Esophageal Cancer Responding to PD-1 Inhibitor Plus Chemotherapy: a Patient Preference Multicenter Randomized Phase II Trial. ClinicalTrials.gov. 0-16. [Zugriffsdatum: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06084897	A1 andere Population
390.	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: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06099418	A2 andere Intervention
391.	NCT06100497	Efficacy and Safety of PD-1 Inhibitor Combined With Chemotherapy in Locally Advanced (III-IVB) Poorly Differentiated Head and Neck Squamous Cell Carcinoma: a Multi Cohort, Prospective Phase II Study. ClinicalTrials.gov. 0-01. [Zugriffsdatum: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06100497	A5 anderer Studientyp
392.	NCT06102395	EFFECT-neo: A Prospective, Open-label, Multicenter Phase III Study to Evaluate Efficacy and Safety of Pembrolizumab Combined With Standard Chemotherapy in the Neoadjuvant Treatment of Local Advanced (LA) HNSCC. ClinicalTrials.gov. 5-01. [Zugriffsdatum: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06102395	A1 andere Population
393.	NCT06121700	Radiotherapy, Chemotherapy and Anti-PD-1 Immunotherapy Followed by Surgical Resection in Patients With Limited Metastatic Gastric or Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma: A Prospective, Single Arm, Phase II Trial. ClinicalTrials.gov. 1-01. [Zugriffsdatum: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06121700	A5 anderer Studientyp
394.	NCT06123338	A Single-Arm, Multicenter Phase 2 Study of Neoadjuvant Pembrolizumab With Trastuzumab and Chemotherapy in Resectable HER2+ Esophagogastric Tumors. ClinicalTrials.gov. 2-01. [Zugriffsdatum: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06123338	A5 anderer Studientyp
395.	NCT06137378	ELOS - Induction Chemotherapy With Docetaxel and Cisplatin Followed by Radiation Compared to Additional PD-1 Inhibition in CPS ≥ 1 Advanced	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		Laryngeal/Hypopharyngeal Cancer Suitable for Laryngectomy Selected After Early Response Evaluation. ClinicalTrials.gov. 4-17. [Zugriffsdatum: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06137378	
396.	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: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06157151	A3 andere Vergleichstherapie
397.	NCT06161545	A Phase II Sequential Window of Opportunity Trial of Pembrolizumab + N-803 Alone or in Combination With PD-L1 t-haNK Cells for Resectable Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 0-02. [Zugriffsdatum: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06161545	A1 andere Population
398.	NCT06170710	Postoperative Concurrent Chemoradiotherapy Followed by Anti-PD-1 Antibody Maintenance Therapy in High-Risk Locally Advanced Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 2-01. [Zugriffsdatum: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06170710	A1 andere Population
399.	NCT06211335	Phase Ib Study of Losartan, Pembrolizumab and Stereotactic Body Radiation Therapy (SBRT) in Patients With Locoregionally Recurrent, Refractory, or Oligometastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma (HNSCC). ClinicalTrials.gov. 2-07. [Zugriffsdatum: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06211335	A1 andere Population
400.	NCT06236425	A Phase IB Clinical Study of TBio-4101 (Autologous Selected and Expanded Tumor-Infiltrating Lymphocytes [TIL]) and Pembrolizumab With or Without Chemotherapy in Patients With Recurrent/Metastatic Head and Neck Squamous Cell Cancer (HNSCC). ClinicalTrials.gov. 3-14. [Zugriffsdatum: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06236425	A1 andere Population
401.	NCT06265025	A Phase I/II, Open-label, Dose-escalation With Expansion Study of GM103 Via Intratumoral Injection, Alone and in Combination With Pembrolizumab in Adult Patients With Locally Advanced, Unresectable, Refractory and/or Metastatic Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2-20. [Zugriffsdatum: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06265025	A2 andere Intervention
402.	NCT06266338	A Phase 2A, Prospective, Open Label, Single Institution	A5 anderer

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		Study of Pembrolizumab and Lenvatinib in Metastatic and Recurrent Cervix Cancer (LenPem Cervix). ClinicalTrials.gov. 3-11. [Zugriffsdatum: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06266338	Studientyp
403.	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: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06270706	A5 anderer Studientyp
404.	NCT06295731	A Phase 2/3, Randomized Study of INBRX-106 Combined With Pembrolizumab Versus Pembrolizumab as First Line Treatment for Patients With Recurrent or Metastatic (R/M) Head and Neck Squamous Cell Carcinoma (HNSCC) Expressing PD-L1 (CPS \geq 20) (HexAgon-HN). ClinicalTrials.gov. 5-14. [Zugriffsdatum: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06295731	A1 andere Population
405.	NCT06302569	Activity of Pembrolizumab Plus Enfortumab Vedotin in Collecting Duct and Renal Medullary Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 4-11. [Zugriffsdatum: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06302569	A1 andere Population
406.	NCT06304350	A Single Arm, Single Center, Phase II Clinical Study of Pembrolizumab Combined With Preoperative Chemotherapy (Albumin Paclitaxel+Carboplatin) Neoadjuvant Therapy for Resectable Locally Advanced (Stage II/III) Esophageal Squamous Cell Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 2-17. [Zugriffsdatum: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06304350	A5 anderer Studientyp
407.	NCT06307093	International, Multicenter, Double-blind, Randomized, Comparative Study of the Pharmacokinetics, Safety and Efficacy of RPH-075 and Keytruda® in Patients With Malignant Neoplasms. ClinicalTrials.gov. 3-01. [Zugriffsdatum: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06307093	A1 andere Population
408.	NCT06308913	Pilot Study of INCB081776 Together With Palliative Radiation and Anti-PD-1 Checkpoint Blockade With Pembrolizumab in Patients With Recurrent or Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma (HNSCC). ClinicalTrials.gov. 9-18. [Zugriffsdatum: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06308913	A5 anderer Studientyp
409.	NCT06366451	A Phase 0 Multicenter Study of the Pharmacodynamic Effects of Intratumoral Microdose Administration of	A5 anderer Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		Rilvegostomig, Volrustomig, and Sabestomig. ClinicalTrials.gov. 5-22. [Zugriffsdatum: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06366451	
410.	NCT06374602	Efficacy of Pembrolizumab and Lenvatinib in Patients With Anaplastic Thyroid Cancer. ClinicalTrials.gov. 3-25. [Zugriffsdatum: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06374602	A1 andere Population
411.	NCT06383780	A Randomized, Controlled, Multicenter Clinical Study Comparing the Efficacy of Pembrolizumab in Combination With Nab-TPC Regimen Versus the GP Regimen in the First-Line Treatment of Nasopharyngeal Carcinoma With Bone Metastases.. ClinicalTrials.gov. 5-15. [Zugriffsdatum: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06383780	A1 andere Population
412.	NCT06385080	A Phase 1b/2, Open-label Study of Amivantamab Monotherapy and Amivantamab in Addition to Standard of Care Therapeutic Agents in Participants With Recurrent/Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 4-22. [Zugriffsdatum: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06385080	A1 andere Population
413.	NCT06413095	Pembrolizumab Alone and in Combination(s) With MK-0482 and MK-4830 Via Intratumoral Injection in Patients With Head and Neck Squamous Cell Carcinoma or Soft Tissue Sarcoma Prior to Planned Surgical Intervention. ClinicalTrials.gov. 6-01. [Zugriffsdatum: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06413095	A5 anderer Studientyp
414.	NCT06422403	A Value-Driven Study on Reducing Immune Checkpoint Inhibitor Dosing Frequency in Advanced Cancers: Phase 2 Randomized Trial (VALUE-CHECK). ClinicalTrials.gov. 1-01. [Zugriffsdatum: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06422403	A1 andere Population
415.	NCT06444815	A Phase 1/1b Study of VET3-TGI Administered Alone and in Combination With Pembrolizumab in Patients With Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 9-16. [Zugriffsdatum: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06444815	A2 andere Intervention
416.	NCT06445972	A Phase 1/2 Open-Label, Umbrella Platform Design Study to Evaluate the Safety and Efficacy of MK-2870 Plus Paclitaxel as the Second-Line Treatment of Participants With Advanced/Metastatic Gastroesophageal Adenocarcinoma: Substudy 06D. ClinicalTrials.gov. 8-07. [Zugriffsdatum: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06445972	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
417.	NCT06451497	Phase 1 Dose Escalation Trial of ZM008, an Anti-LLT1 Antibody, as Single Agent Followed by Combination With Pembrolizumab in Patients With Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 5-22. [Zugriffsdatum: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06451497	A5 anderer Studientyp
418.	NCT06469944	A Phase 1/2 Open-Label, Umbrella Platform Design Study of MK-2870 With Pembrolizumab (MK-3475) and Chemotherapy in Participants With 1L Locally Advanced Unresectable/Metastatic Gastroesophageal Adenocarcinoma (Gastric Adenocarcinoma, Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma, and Esophageal Adenocarcinoma): Substudy 06C. ClinicalTrials.gov. 9-20. [Zugriffsdatum: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06469944	A1 andere Population
419.	NCT06513884	A Randomized Double-blinded Phase 2/3 Study of HB-202/HB-201 Alternating 2-Vector Therapy With Pembrolizumab Versus Pembrolizumab-Only for First Line HPV16+ High PD-L1 CPS Recurrent and/or Metastatic Oropharyngeal Squamous Cell Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 4-11. [Zugriffsdatum: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06513884	A1 andere Population
420.	NCT06525220	A Phase 3 Randomized, Open-label Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Petosemtamab Plus Pembrolizumab vs Pembrolizumab in First-line Treatment of Recurrent or Metastatic PD-L1+ Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 4-08. [Zugriffsdatum: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06525220	A1 andere Population
421.	NCT06529809	Accelerated Brachytherapy Forward Chemo Radiation Therapy (ABC-RT) for Locally-advanced Cervical Cancer. ClinicalTrials.gov. 9-30. [Zugriffsdatum: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06529809	A2 andere Intervention
422.	NCT06532799	Efficacy and Safety of Autologous Tumor-Infiltrating Lymphocytes (TIL) Therapy Combined With Pembrolizumab (Keytruda) Immunotherapy in Patients With Advanced or Metastatic Refractory Stomach and Esophageal Cancer. ClinicalTrials.gov. 9-10. [Zugriffsdatum: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06532799	A1 andere Population
423.	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: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06543576	A5 anderer Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
424.	NCT06549946	A Phase I/II Open-label, Clinical Trial of Intratumoural Ixovex-1 as Single Agent Therapy or in Combination With Pembrolizumab in Palpable Solid Tumours. ClinicalTrials.gov. 9-09. [Zugriffsdatum: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06549946	A5 anderer Studientyp
425.	NCT06557889	Reduction in the Number of Chemotherapy Cycles in Combination With Pembrolizumab in First-line Treatment of PD-L1-positive Recurrent or Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinomas. ClinicalTrials.gov. 4-09. [Zugriffsdatum: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06557889	A5 anderer Studientyp
426.	NCT06572514	The Exploratory Study of the Feasibility of De-escalating Radiation Strategy After NAC in Combination With Immunotherapy in LAHNSCC. ClinicalTrials.gov. 0-17. [Zugriffsdatum: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06572514	A5 anderer Studientyp
427.	NCT06580054	Pembrolizumab for Orbital and Periocular Cutaneous Squamous Cell Carcinoma (cSCC). ClinicalTrials.gov. 0-01. [Zugriffsdatum: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06580054	A5 anderer Studientyp
428.	NCT06589804	Randomized Phase III Trial of Pembrolizumab vs. Pembrolizumab/Cetuximab in Recurrent or Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma With Platinum Refractory Disease. ClinicalTrials.gov. 1-07. [Zugriffsdatum: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06589804	A1 andere Population
429.	NCT06601335	A Randomized, Controlled, Multicenter Phase 3 Study of AK112 in Combination with AK117 Versus Pembrolizumab As First Line Treatment for a Programmed Cell Death-ligand 1 (PD-L1) Positive Population with Recurrent or Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma (R/M HNSCC). ClinicalTrials.gov. 4-10. [Zugriffsdatum: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06601335	A1 andere Population
EU-Clinical Trials Register (EU-CTR)			
430.	2014-001749-26	A Phase III Randomized Trial of MK-3475 (Pembrolizumab) versus Standard Treatment in Subjects with Recurrent or Metastatic Head and Neck Cancer. EU-CTR. 2014. [Zugriffsdatum: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2014-001749-26	A1 andere Population
431.	2014-003698-41	A Phase 3 Clinical Trial of Pembrolizumab (MK-3475) in First Line Treatment of Recurrent/Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma.. EU-CTR. 2014.	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		[Zugriffsdatum: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2014-003698-41	
432.	2014-005241-45	A Phase III, Randomized, Open-label Clinical Trial of Pembrolizumab (MK-3475) versus Paclitaxel in Subjects with Advanced Gastric or Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma who Progressed after First-Line Therapy with Platinum and Fluoropyrimidine. EU-CTR. 2015. [Zugriffsdatum: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2014-005241-45	A1 andere Population
433.	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: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2015-002067-41	A5 anderer Studientyp
434.	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: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2016-003447-11	A5 anderer Studientyp
435.	2018-001994-25	TACTI-002 (Two ACTIVE Immunotherapeutics): A multicenter, open label, Phase II study in patients with previously untreated unresectable or metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC), or recurrent PD-X refractory NSCLC or with recurrent or metastatic squamous head and neck cancer (HNSCC) receiving the soluble LAG-3 fusion protein eflilagimod alpha (IMP321) in combination with pembrolizumab (PD-1 antagonist). EU-CTR. 2018. [Zugriffsdatum: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-001994-25	A5 anderer Studientyp
436.	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: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-001440-53	A1 andere Population
437.	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:	A5 anderer Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-004758-40	
438.	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: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-003402-63	A3 andere Vergleichstherapie
439.	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: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-000907-34	A5 anderer Studientyp
440.	2019-002006-51	A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Phase 3 Trial of Pembrolizumab (MK-3475) Versus Placebo in Participants with Esophageal Carcinoma Receiving Concurrent Definitive Chemoradiotherapy (KEYNOTE 975). EU-CTR. 2019. [Zugriffsdatum: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-002006-51	A1 andere Population
441.	2019-003839-33	Phase II basket trial evaluating the efficacy of a combination of pembrolizumab and vorinostat in patients with recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma. EU-CTR. 2020. [Zugriffsdatum: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-003839-33	A5 anderer Studientyp
442.	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: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-000172-38	A1 andere Population
443.	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: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-001009-56	A2 andere Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
444.	2022-001191-34	IL Believe: A Phase 1/2, Open-label, Dose Escalation and Dose Expansion Study to Investigate the Safety and Tolerability of TransCon IL-2 β/γ Alone or in Combination with Pembrolizumab, Standard of Care Chemotherapy, or TransCon TLR7/8 Agonist, or in Combination with Pembrolizumab and Standard of Care Chemotherapy, in Adult Participants with Locally Advanced or Metastatic Solid Tumor Malignancies. EU-CTR. 2023. [Zugriffsdatum: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2022-001191-34	A2 andere Intervention
445.	2022-000339-21	A Phase 1/2, Multicenter, Open Label, Dose Escalation & Dose Expansion Study of JK08, an IL-15 Antibody Fusion Protein Targeting CTLA-4, Monotherapy or in Combination in Patients with Unresectable Locally Advanced or Metastatic Cancer. EU-CTR. 2022. [Zugriffsdatum: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2022-000339-21	A2 andere Intervention
446.	2012-003030-17	Randomized, Phase II Study of MK-3475 versus Chemotherapy in Patients with Advanced Melanoma. EU-CTR. 2012. [Zugriffsdatum: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2012-003030-17	A1 andere Population
447.	2012-004391-19	A Phase II/III Randomized Trial of Two Doses of MK-3475 (SCH900475) versus Docetaxel in Previously Treated Subjects with Non-Small Cell Lung Cancer. EU-CTR. 2013. [Zugriffsdatum: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2012-004391-19	A1 andere Population
448.	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: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2012-004907-10	A1 andere Population
449.	2014-000323-25	A Randomized Open-Label Phase III Trial of MK-3475 versus Platinum based Chemotherapy in 1L Subjects with PD-L1 Strong Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. EU-CTR. 2014. [Zugriffsdatum: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2014-000323-25	A1 andere Population
450.	2014-001473-14	A Randomized, Open Label, Phase III Study of Overall Survival Comparing Pembrolizumab (MK-3475) versus Platinum Based Chemotherapy in Treatment Naïve Subjects with PD-L1 Positive Advanced or Metastatic	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		Non-Small Cell Lung Cancer (Keynote 042). EU-CTR. 2014. [Zugriffsdatum: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2014-001473-14	
451.	2014-002009-40	A Phase III Randomized Clinical Trial of Pembrolizumab (MK-3475) versus Paclitaxel, Docetaxel or Vinflunine in Subjects with Recurrent or Progressive Metastatic Urothelial Cancer. EU-CTR. 2014. [Zugriffsdatum: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2014-002009-40	A1 andere Population
452.	2014-002206-20	A Phase II Clinical Trial of Pembrolizumab (MK-3475) in Subjects with Advanced/Unresectable or Metastatic Urothelial Cancer. EU-CTR. 2014. [Zugriffsdatum: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2014-002206-20	A1 andere Population
453.	2014-002950-38	A Phase I/II Study of Pembrolizumab (MK-3475) in Children with advanced melanoma or a PD-L1 positive advanced, relapsed or refractory solid tumor or lymphoma (KEYNOTE-051). EU-CTR. 2014. [Zugriffsdatum: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2014-002950-38	A1 andere Population
454.	2014-004944-37	Adjuvant immunotherapy with anti-PD-1 monoclonal antibody Pembrolizumab (MK-3475) versus placebo after complete resection of high-risk Stage III melanoma: A randomized, double-blind Phase 3 trial of the EORTC Melanoma Group.. EU-CTR. 2015. [Zugriffsdatum: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2014-004944-37	A1 andere Population
455.	2015-002509-13	A phase III study of Pomalidomide and low dose Dexamethasone with or without Pembrolizumab (MK3475) in refractory or relapsed and refractory Multiple Myeloma (rrMM) (KEYNOTE 183). EU-CTR. 2015. [Zugriffsdatum: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2015-002509-13	A1 andere Population
456.	2015-002901-12	A phase III study of Lenalidomide and low-dose Dexamethasone with or without Pembrolizumab (MK3475) in newly diagnosed and treatment naïve Multiple Myeloma (KEYNOTE 185).. EU-CTR. 2015. [Zugriffsdatum: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2015-002901-12	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
457.	2016-000229-38	A Randomized, Double-Blind, Phase III Study of Carboplatin-Paclitaxel/Nab-Paclitaxel Chemotherapy with or without Pembrolizumab (MK-3475) in First Line Metastatic Squamous Non-small Cell Lung Cancer Subjects (KEYNOTE-407). EU-CTR. 2016. [Zugriffsdatum: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2016-000229-38	A1 andere Population
458.	2016-001331-12	A randomized phase II study comparing pembrolizumab with methotrexate in elderly, frail or cisplatin-ineligible patients with head and neck cancers. EU-CTR. 2016. [Zugriffsdatum: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2016-001331-12	A1 andere Population
459.	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: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2016-001569-97	A5 anderer Studientyp
460.	2016-003984-20	A Prospective, Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled, Multinational, Multicenter, Parallel-group, Phase III Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Apatinib plus Best Supportive Care (BSC) compared to Placebo plus BSC in Patients with Advanced or Metastatic Gastric Cancer (GC). EU-CTR. 2017. [Zugriffsdatum: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2016-003984-20	A1 andere Population
461.	2017-004168-36	A phase II study of pembrolizumab in patients with advanced gynaecological clear cell cancer. EU-CTR. 2019. [Zugriffsdatum: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-004168-36	A5 anderer Studientyp
462.	2018-002556-32	A Phase 2, Open-Label, Single-Arm Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Camidanlumab Tesirine (ADCT-301) in Patients with Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma. EU-CTR. 2019. [Zugriffsdatum: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-002556-32	A5 anderer Studientyp
463.	2019-000318-12	MITO CERV 3:Phase II study on Carboplatin-Paclitaxel-Pembrolizumab in neoadjuvant treatment of locally advanced cervical cancer. EU-CTR. 2021. [Zugriffsdatum: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-	A5 anderer Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		search/search?query=2019-000318-12	
464.	2019-002247-23	Single arm phase II study on Pembrolizumab in preneoplastic high grade HPV-related vulvar and cervical lesions. EU-CTR. 2021. [Zugriffsdatum: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-002247-23	A5 anderer Studientyp
465.	2019-003296-19	A Phase 1/2a Open Label, Multicenter Study to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Preliminary Efficacy of AFM24 in Patients with Advanced Solid Cancers. EU-CTR. 2020. [Zugriffsdatum: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-003296-19	A5 anderer Studientyp
466.	2020-002366-13	Combination of pembrolizumab and cabozantinib in patients with advanced sarcomas. EU-CTR. 2021. [Zugriffsdatum: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-002366-13	A2 andere Intervention
467.	2020-002626-86	A randomized, open-label, controlled phase III trial comparing the pembrolizumab platinum based chemotherapy combination with pembrolizumab monotherapy in first line treatment of non small-cell lung cancer (NSCLC) patients with PD L1 expression $\geq 50\%$ on tumor cells. EU-CTR. 2020. [Zugriffsdatum: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-002626-86	A1 andere Population
468.	2020-004325-23	A Phase 1b/2 Study of TAK-981 Plus Pembrolizumab to Evaluate the Safety, Tolerability, and Antitumor Activity of the Combination in Patients With Select Advanced or Metastatic Solid Tumors. EU-CTR. 2023. [Zugriffsdatum: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-004325-23	A5 anderer Studientyp
469.	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: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-004277-31	A5 anderer Studientyp
470.	2021-004627-33	A Phase 2, Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Proof-of-Concept Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Tolerability, and Effects on Tumour Biomarkers of the NOX1/4 Inhibitor Setanaxib, when Administered with the PD-1 Inhibitor Pembrolizumab, in Patients with Recurrent or Metastatic Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck (SCCHN). EU-CTR.	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		2021. [Zugriffsdatum: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-004627-33	
471.	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: 30.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2022-003662-21	A5 anderer Studientyp

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

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 4-86 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 4-86 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-86 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie KEYNOTE A18

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Ziel dieser Studie ist die Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Pembrolizumab in Kombination mit Radiochemotherapie im Vergleich zu Placebo in Kombination mit Radiochemotherapie bei Patient:innen mit lokal fortgeschrittenen Hochrisiko-Zervixkarzinom (Stadium IB2 bis IIB [nodal-positiv] oder Stadium III bis IVA gemäß FIGO 2014), die keine vorherige definitive Therapie erhalten haben. Die primäre Hypothese lautet, dass Pembrolizumab in Kombination mit Radiochemotherapie wirksamer in Bezug auf das progressionsfreie Überleben gemäß RECIST 1.1 oder histopathologischer Bestätigung nach Prüfarztentscheidung und das Gesamtüberleben ist, als Placebo in Kombination mit Radiochemotherapie.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	KEYNOTE A18 ist eine laufende, randomisierte, placebokontrollierte, multizentrische Phase-III-Doppelblindstudie, zur Radiochemotherapie mit oder ohne Pembrolizumab bei Patient:innen mit lokal fortgeschrittenem Hochrisiko-Zervixkarzinom, definiert als FIGO 2014 Stadium IB2-IIB (nodal-positiv) oder Stadium III-IVA (nodal-positiv oder nodal-negativ). Nach einer Screening-Phase von bis zu 42 Tagen wurden die infrage kommenden Patient:innen nach dem Zufallsprinzip im Verhältnis 1:1 einem der folgenden Behandlungsarme zugewiesen: <ul style="list-style-type: none"> • Pembrolizumab in Kombination mit Radiochemotherapie • Placebo in Kombination mit Radiochemotherapie
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<u>Amendment 1:</u> Es wurden Änderungen an den Zielen/Endpunkten und dem statistischen Analyseplan vorgenommen, nämlich wurde progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival, PFS) nach BICR in PFS nach Prüfarzt:Prüfärztin geändert und PFS nach BICR als sekundärer Endpunkt aufgenommen. <u>Amendment 3:</u> Einbeziehung von Positronen-Emissions-Tomografie (PET)-Scans in RECIST 1.1-Bewertungen zur genaueren Beurteilung der Krankheitslast und um die zeitliche Planung von Wirksamkeitsanalysen flexibler zu gestalten. <u>Amendment 4:</u>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Folgende Analysen können durch Gesamtüberleben (Overall Survival, OS)-Ereignisse ausgelöst werden, wenn in einer vorhergehende Interimsanalyse die PFS-Hypothese abgelehnt wurde.
4	Probanden/Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden/Patienten	<p><u>Einschlusskriterien</u></p> <p>Patient:innen können in die Studie aufgenommen werden, wenn sie die folgenden Kriterien erfüllen:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Lokal fortgeschrittenes Hochrisiko-Zervixkarzinom <ol style="list-style-type: none"> a) FIGO 2014 Stadium IB2-IIB (nodal-positiv) – im Hinblick auf positive pelvine Lymphknoten oder eine paraaortale Lymphknotenbeteiligung hoch bis L1 müssen die folgenden Kriterien erfüllt sein: <ul style="list-style-type: none"> • Die Beteiligung der pelvinen Lymphknoten wird anhand eines der folgenden Kriterien beurteilt: <ul style="list-style-type: none"> ○ Histopathologisch, Biopsie-bestätigte Beteiligung der pelvinen Lymphknoten (Patient:innen mit einem lokal fortgeschrittenes Hochrisiko-Zervixkarzinom mit lokal evaluierbarer Erkrankung sind geeignet, wenn die Entfernung der positiven Lymphknoten dokumentiert ist) oder ○ 2 oder mehr positive pelvine Lymphknoten in der Magnetresonanztomografie (MRT) oder Computertomografie (CT) ($\geq 1,5$ cm in der kürzesten Ausdehnung) oder ○ 2 oder mehr positive pelvine Lymphknoten im PET/CT mit einem Standardized Uptake Value von (max.) $\geq 2,5$ • Die Beteiligung der paraaortalen Lymphknoten wird anhand eines der folgenden Kriterien beurteilt: <ul style="list-style-type: none"> ○ Histopathologisch, Biopsie-bestätigte Beteiligung der paraaortalen Lymphknoten (Patient:innen mit einem lokal fortgeschrittenes Hochrisiko-Zervixkarzinom mit lokal evaluierbarer Erkrankung sind geeignet, wenn die Entfernung der positiven Lymphknoten dokumentiert ist) oder

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> ○ 1 oder mehr positive paraaortale Lymphknoten im MRT oder CT ($\geq 1,5$ cm in der kürzesten Ausdehnung) oder ○ 1 oder mehr positive paraaortale Lymphknoten im PET/CT mit einem Standardized Uptake Value von (max.) $\geq 2,5$ <p>b) FIGO 2014 Stadium III-IVA (nodal-positiv oder nodal-negativ)</p> <p>2. Histologisch bestätigtes Plattenepithelkarzinom, Adenokarzinom oder adenosquamöses Karzinom der Zervix.</p> <p>3. Keine vorherige definitive chirurgische, Strahlen- oder systemische Therapie für ein Zervixkarzinom, einschließlich Prüfpräparate, und Immuntherapie-naiv. Ein früherer chirurgischer Eingriff wegen eines lokal begrenzten Zervixkarzinoms ist zulässig.</p> <p>4. ECOG-Leistungsstatus von 0 oder 1 innerhalb von 7 Tagen vor der ersten Dosis der Studienmedikation.</p> <p>5. Weiblich, ab einem Alter von 18 Jahren zum Zeitpunkt der Einverständniserklärung.</p> <p>6. Eine weibliche Patientin ist für die Studie geeignet, wenn sie nicht schwanger ist oder stillt, und wenn mindestens eine der folgenden Bedingungen erfüllt ist:</p> <ul style="list-style-type: none"> a) Keine Frau im gebärfähigen Alter oder b) Eine Frau im gebärfähigen Alter, die eine hocheffektive Verhütungsmethode anwendet (Fehlerrate < 1 % pro Jahr) mit einer geringen Benutzerabhängigkeit, oder die Abstinenz von heterosexuellem Geschlechtsverkehr als bevorzugte und übliche Lebensweise praktiziert (langfristig und dauerhaft abstinent), wie in Appendix 5 (des Studienprotokolls) beschrieben, die während des Behandlungszeitraums und für mindestens 120 Tage nach der letzten Dosis von Pembrolizumab oder Placebo und für 180 Tage nach Ende der Radiochemotherapie zustimmt, in diesem Zeitraum keine Eizellen an andere zu spenden (Eizellen, Oozyten) oder sie für die eigene Verwendung zum Zweck der Fortpflanzung einzufrieren oder aufzubewahren. Der:die Prüfarzt:Prüfärztin sollte das Potenzial für ein Versagen der Verhütungsmethode (z. B. Non-Compliance, erst kürzlich begonnen) im Zusammenhang mit der ersten Dosis der Studienmedikation bewerten. Die Verwendung von Verhütungsmitteln durch Frauen soll mit den örtlichen Vorschriften bezüglich der

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Verhütungsmethoden bei Teilnahme an klinischen Studien übereinstimmen. Wenn die Anforderungen an die Empfängnisverhütung in der örtlichen Fachinformation für eine der Studienmedikationen strenger sind als die oben genannten, sind die Anforderungen der örtlichen Fachinformation zu befolgen.</p> <p>c) Eine Frau im gebärfähigen Alter muss einen negativen hochempfindlichen Schwangerschaftstest (Urin oder Serum, je nach den örtlichen Anforderung) innerhalb von 72 h (Serum) oder 24 h (Urin) vor der ersten Dosis der Studienmedikation aufweisen.</p> <p>d) Wenn ein Urin-Test nicht negativ beurteilt werden kann (z. B. ein unklares Ergebnis), ist ein Serum-Schwangerschaftstest erforderlich. In solchen Fällen muss die Patientin von der Studie ausgeschlossen werden, wenn der Serum-Schwangerschaftstest positiv ist.</p> <p>e) Zusätzliche Anforderungen für Schwangerschaftstests während und nach der Studienmedikation finden sich in Abschnitt 8.3.5.1 (des Studienprotokolls). Die länderspezifischen Anforderungen sind in Anhang 7 (des Studienprotokolls) aufgeführt.</p> <p>f) Kein Stillen während des Studienmedikationszeitraums und für mindestens 120 Tage nach der letzten Dosis von Pembrolizumab oder Placebo und 180 Tage nach dem Ende der Radiochemotherapie.</p> <p>g) Der:die Prüfarzt:Prüfärztin ist verantwortlich für die Überprüfung der medizinischen Vorgeschichte, der Menstruationsanamnese und der jüngsten sexuellen Aktivität, um das Risiko zu minimieren, Frauen mit einer frühen unerkannten Schwangerschaft in die Studie einzuschließen.</p> <p>7. Der/die Patient:in (oder ggf. ein gesetzlicher Vertreter) gibt eine Einverständniserklärung zu der Studie ab. Der/die Patient:in kann auch sein/ihr Einverständnis für zukünftige biomedizinische Forschung geben. Der/die Patient:in kann jedoch auch an der Hauptstudie teilnehmen, ohne an zukünftiger biomedizinischer Forschung teilzunehmen. Die länderspezifischen Anforderungen sind in Anhang 7 (des Studienprotokolls) aufgeführt.</p> <p>8. Eine durch den:die Prüfarzt:Prüfärztin/Radiologen:Radiologin vor Ort beurteilte radiologisch evaluierbare Erkrankung, entweder messbar oder nicht messbar gemäß Kriterien</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>der Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST 1.1).</p> <p>a) Im Hinblick auf Kriterium Nr. 1: Für FIGO 2014 Stadium IB2-IIB muss, wenn die Beteiligung der Lymphknoten mit CT oder MRT nachgewiesen ist, eine mit RECIST 1.1 nachweisbare Erkrankung vorliegen ($\geq 1,5$ cm in der kürzesten Ausdehnung).</p> <p>b) Patient:innen mit einem lokal fortgeschrittenen Hochrisiko-Zervixkarzinom mit einer radiologisch evaluierbaren lokal begrenzten Erkrankung sind geeignet, wenn die Entfernung der positiven Lymphknoten dokumentiert ist.</p> <p>9. Der/die Patient:in hat eine Tumorgewebeprobe von einer Kern-, Inzisions- oder Exzisionsbiopsie vor der Randomisierung zur Verfügung gestellt. Formalinfixierte, paraffineingebettete Gewebeblöcke sind Objektträgern vorzuziehen. Neu gewonnene Biopsien sind Schnittpräparaten vorzuziehen (Einzelheiten zur Einreichung von Tumorgewebe sind im Laborhandbuch).</p> <p>10. Nachweis einer adäquaten Organfunktion, wie im Studienprotokoll definiert. Die Proben müssen innerhalb von 7 Tagen vor dem Beginn der Studienmedikation gesammelt werden.</p> <p><u>Ausschlusskriterien</u></p> <p>Patient:innen werden von der Studie ausgeschlossen, wenn eines der folgenden Kriterien zutrifft:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Vorliegen eines anderen histologischen Subtyps als die, die in Einschlusskriterium 2 genannt werden (z. B. Sarkom, kleinzelliges Karzinom mit neuroendokriner Differenzierung, nicht-epithelialer Tumor). 2. FIGO 2014 Stadium IVB. Nachweis einer metastasierten Erkrankung gemäß RECIST 1.1 einschließlich Lymphknoten oberhalb von L1 oder in der Leistengegend. Patient:innen mit einem Lymphknotenbefall in der Leistengegend sollten mit dem Sponsor besprochen werden und können nach Bestätigung ihrer Krankheitsdetails durch den Sponsor möglicherweise eingeschlossen werden. 3. Vorliegen einer Hysterektomie im Sinne einer Entfernung des kompletten Uterus oder eine Hysterektomie wird als Teil der initialen Therapie des Zervixkarzinoms durchgeführt. Anmerkung: Frauen, die aus anderen Gründen als wegen eines Zervixkarzinoms eine partielle/subtotale Hysterektomie hatten, können an der Studie teilnehmen. Anmerkung: Eine radiologisch-evaluierbare lokal begrenzte Erkrankung wie ein

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Zervixkarzinom erfüllt die Zulassungskriterien für eine bewertbare Erkrankung, wenn keine messbare/evaluierbare metastatische Erkrankung vorliegt.</p> <ol style="list-style-type: none"> 4. Vorliegen einer beidseitigen Hydronephrose, es sei denn, mindestens eine Seite wurde gestentet oder durch Nephrostomie behoben, oder die Hydronephrose ist nach Ansicht des:der Prüfarztes:Prüfärztin leicht und nicht klinisch signifikant. 5. Vorliegen einer Anatomie oder einer Tumorform oder irgendeines anderen Grundes oder einer Kontraindikation, die keine Therapie mit einer intrakavitären Brachytherapie oder einer kombinierten intrakavitären und interstitiellen Brachytherapie erlaubt. 6. Impfung mit einem Lebendimpfstoff innerhalb von 30 Tagen vor der ersten Dosis der Studienmedikation. Beispiele für einen Lebendimpfstoff sind unter anderem die folgenden: Masern, Mumps, Röteln, Varizella-Zoster (Windpocken), Gelbfieber, Tollwut, Bacillus-Calmette-Guérin (BCG) und Typhusimpfstoff. Saisonale Grippeimpfstoffe zur Injektion sind im Allgemeinen Impfstoffe mit abgetöteten Viren und sind erlaubt; intranasale Grippeimpfstoffe (z. B. FluMist[®]) sind jedoch abgeschwächte Lebendimpfstoffe und sind nicht erlaubt. Die länderspezifischen Anforderungen sind in Anhang 7 (des Studienprotokolls) aufgeführt. Informationen über die Coronavirus-Krankheit-2019 (Coronavirus Disease 2019, COVID-19)-Impfstoffe sind in Abschnitt 6.5 (des Studienprotokolls) aufgeführt. 7. Behandlung mit systemischen immunstimulierenden Substanzen, koloniestimulierenden Faktoren, Interferonen, Interleukinen und Impfstoffkombinationen innerhalb von 6 Wochen oder 5 Halbwertszeiten der Substanz, je nachdem, was kürzer ist, vor Zyklus 1, Tag 1. 8. Vorangegangene Therapie mit einer Anti-Programmed Cell Death 1 (PD-1)-, Anti-PD-L1- oder Anti-Programmed Cell Death-Ligand 2 (PD-L2)-Substanz oder mit einer Substanz, der gegen einen anderen stimulierenden oder koinhibierenden T-Zell-Rezeptor gerichtet ist (z. B. Cytotoxic T-Lymphocyte-Associated Protein 4 [CTLA-4], OX40, Cluster of Differentiation 137 [CD137]). 9. Vorherige systemische anti-Tumorthherapie innerhalb von 4 Wochen vor der Randomisierung (einschließlich der Prüfpräparate).

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>10. Aktuelle oder vorherige Teilnahme an einer Studie mit einer Prüfsubstanz oder vorherige Verwendung eines Prüfprodukts innerhalb von 4 Wochen vor der Randomisierung. Anmerkung: Patient:innen, die in die Follow-up-Phase einer klinischen Studie eingetreten sind, können teilnehmen, solange die letzte Dosis des vorherigen Prüfsubstanz 4 Wochen zurückliegt.</p> <p>11. Die Einnahme von Cisplatin ist kontraindiziert.</p> <p>12. Diagnose einer Immundefizienz oder chronische systemische Steroidtherapie (mehr als 10 mg Prednison-Äquivalent pro Tag) oder eine andere Form von immunsuppressiver Therapie innerhalb von 7 Tagen vor der ersten Dosis der Studienmedikation.</p> <p>13. Eine weitere bekannte bösartige Erkrankung, die fortschreitet oder innerhalb der letzten 3 Jahre eine aktive Behandlung erforderte. Anmerkung: Patient:innen mit einem Basalzellkarzinom oder Plattenepithelkarzinom der Haut oder einem Karzinom in situ, ausgenommen in der Blase, die eine potenzielle kurative Therapie hatten, sind nicht ausgeschlossen.</p> <p>14. Schwere Überempfindlichkeit (\geq Grad 3) gegen Pembrolizumab und/oder einen seiner Hilfsstoffe.</p> <p>15. Aktive Autoimmunerkrankung, die in den letzten 2 Jahren eine systemische Behandlung erfordert hat (d. h. mit krankheitsmodifizierenden Substanzen, Kortikosteroiden oder Immunsuppressiva). Eine Ersatztherapie (z. B. Thyroxin, Insulin oder eine physiologische Kortikosteroid-Ersatztherapie bei Nebennieren- oder Hypophyseninsuffizienz) gilt nicht als eine systemischen Behandlung und ist zulässig.</p> <p>16. Vorgeschichte einer (nicht-infektiösen) Pneumonitis/interstitiellen Lungenerkrankung, die Steroide erforderte oder eine aktuelle Pneumonitis/interstitielle Lungenerkrankung.</p> <p>17. Aktive Infektion, die eine systemische Therapie erfordert.</p> <p>18. Bekannte Infektion mit dem Humanen Immundefizienz-Virus (HIV). Anmerkung: Ein HIV-Test ist nicht erforderlich, es sei denn, er wird von der örtlichen Gesundheitsbehörde vorgeschrieben. Siehe Anhang 7 (des Studienprotokolls) für länderspezifische Anforderungen.</p> <p>19. Bekannte Hepatitis-B-Virus-Infektion (definiert als Hepatitis-B-Oberflächenantigen [HBsAg] reaktiv) oder bekannte aktive Hepatitis-C-Virus (HCV)-Infektion (definiert als HCV-Ribonukleinsäure [qualitativ] positiv). Anmerkung: Ein Test auf Hepatitis B und C ist nicht erforderlich, es sei denn, er wird von der örtlichen Gesundheitsbehörde</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>vorgeschrieben. Siehe Anhang 7 (des Studienprotokolls) für länderspezifische Anforderungen.</p> <p>20. Vorgeschichte oder aktuelle Anzeichen einer Erkrankung, Therapie, Laboranomalie oder anderer Umstände, die das mit der Studienteilnahme oder der Verabreichung der Studienmedikation verbundene Risiko erhöhen oder die Interpretation von Studienergebnissen beeinträchtigen könnten und nach Einschätzung des:der Prüfarztes:Prüfärztin oder des Sponsors ungeeignet für die Teilnahme an dieser Studie machen.</p> <p>21. Bekannte psychiatrische Störung oder Substanzmissbrauch, der die Zusammenarbeit im Hinblick auf die Anforderungen der Studie beeinträchtigen würden.</p> <p>22. Allogene Gewebe-/Organtransplantation</p> <p>23. Nachweis einer metastasierten Erkrankung gemäß RECIST 1.1, einschließlich Lymphknoten oberhalb von L1, in der Leistengegend. Patient:innen mit einem Lymphknotenbefall in der Leistengegend sollten mit dem Sponsor besprochen werden und können nach Bestätigung ihrer Krankheitsdetails durch den Sponsor möglicherweise eingeschlossen werden.</p>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Diese Studie wird an 154 Zentren in 30 Ländern durchgeführt (Australien, Belgien, Brasilien, Chile, China, Deutschland, Frankreich, Griechenland, Guatemala, Irland, Israel, Italien, Japan, Kanada, Kolumbien, Norwegen, Österreich, Peru, Russland, Schweden, Spanien, Südkorea, Taiwan, Thailand, Tschechische Republik, Türkei, Ukraine, Ungarn, Vereinigtes Königreich, Vereinigte Staaten von Amerika).
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p><u>Arm A:</u> Radiochemotherapie in Kombination mit Pembrolizumab, gefolgt von Pembrolizumab allein.</p> <p><u>Arm B:</u> Radiochemotherapie in Kombination mit Placebo, gefolgt von Placebo allein.</p> <p><u>Administration von Pembrolizumab/Placebo:</u> Die erste Infusion von Pembrolizumab oder Placebo in Kombination mit Radiochemotherapie kann bis zu 3 Tage nach der Randomisierung beginnen. Das Standard-Dosierungsfenster für Pembrolizumab oder Placebo beträgt 21 Tage (± 3 Tage) bei Q3W-Dosierung und 42 Tage (± 3 Tage) während der Q6W-Dosierung. Die Patient:innen müssen 5 Infusionen von Pembrolizumab (200 mg) oder Placebo Q3W erhalten, bevor sie zur Q6W-Dosierung (400 mg Pembrolizumab) wechseln. Der</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Abstand zwischen Zyklus 5 und Zyklus 6 beträgt 3 Wochen ± 3 Tage. Q6W-Dosierung beginnt ab Zyklus 6.</p> <p><u>Radiochemotherapie:</u></p> <p>Die Standardbehandlung umfasst Cisplatin, EBRT und Brachytherapie. Die übliche Dosis von Cisplatin beträgt 40 mg/m² Körperoberfläche 1 x wöchentlich über eine Dauer von fünf oder auch sechs Wochen als Radiosensitizer parallel zur EBRT.</p> <p>Die EBRT soll in 23-28 Fraktionierungen über 40 Tage (mit Einzeldosen von 1,8-2 Gy, Gesamtdosis 45-50,4 Gy) appliziert werden. Die daran anschließende Brachytherapie ist variabel bezüglich Dosis und Fraktionierung, jedoch soll die EQD2 im Bereich des Tumors aus perkutaner Bestrahlung und Brachytherapie mindestens 80 Gy für volumengerichtete Strahlentherapie bzw. 75 Gy für punktgerichtete Strahlentherapie erreichen.</p> <p>Die gesamte Radiochemotherapie (einschließlich EBRT und Brachytherapie) sollte innerhalb von 50 Tagen durchgeführt werden (mit einer Verlängerung auf maximal 56 Tage für unvorhergesehene Verzögerungen).</p>
6	Zielkriterien	
6a	<p>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>	<p><u>Primäre Zielkriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • PFS: Die Zeit von der Randomisierung bis zur ersten Dokumentation einer Krankheitsprogression oder Tod jeglicher Ursache, je nachdem, was zuerst eintritt (nach Einschätzung des:der Prüfarztes:Prüfärztin oder durch histopathologische Bestätigung der vom:von der Prüfarzt:Prüfärztin vermuteten Krankheitsprogression). • OS: Die Zeit von der Randomisierung bis zum Tod aufgrund jeglicher Ursache. <p><u>Sekundäre Zielkriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • PFS: Die Zeit von der Randomisierung bis zur ersten Dokumentation einer Krankheitsprogression oder Tod jeglicher Ursache, je nachdem, was zuerst eintritt (nach BICR). • PFS nach 2 Jahren: Der Anteil der Patient:innen, die nach 2 Jahren keine Krankheitsprogression aufweisen (nach Prüfarzt:Prüfärztin). • PFS nach 2 Jahren: Der Anteil der Patient:innen, die nach 2 Jahren keine Krankheitsprogression aufweisen (nach BICR). • OS nach 3 Jahren: Der Anteil der Patient:innen, die nach 3 Jahren noch leben.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Complete Response (CR)-Rate nach 12 Wochen nach Abschluss der Radiochemotherapie (nach Prüfarzt:Prüfärztin). • Objektive Ansprechrage (Objective Response Rate, ORR): CR oder Partial Response (PR) nach Prüfarzt:Prüfärztin bei Patient:innen mit messbarer Erkrankung. • CR-Rate nach 12 Wochen nach Abschluss der Radiochemotherapie (nach BICR) bei Patient:innen mit messbarer Erkrankung. • ORR: CR oder PR nach Prüfarzt:Prüfärztin bei Patient:innen mit messbarer Erkrankung. • OS und PFS nach Prüfarzt:Prüfärztin nach PD-L1-Status. • OS und PFS nach BICR nach PD-L1-Status. • PFS2: Die Zeit von der Randomisierung bis zur Krankheitsprogression im Rahmen einer Folgetherapie oder Tod aus beliebiger Ursache, je nachdem, was zuerst eintritt. • EORTC QLQ-C30 Fragebogen • EORTC QLQ-CX24 Fragebogen • Sicherheit
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Änderung des primären Endpunkts PFS nach BICR in PFS nach Prüfarzt:Prüfärztin, da dieses wegen histopathologischer Bestätigung in diesem Krankheitsbild adäquater ist.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Ungefähr 980 Patient:innen sollten in einem Verhältnis von 1:1 zwischen 2 Behandlungsarmen randomisiert werden. Die Berechnungen des Stichprobenumfangs (Anzahl der Patient:innen) beruhen auf den folgenden Annahmen:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Das PFS folgt einem Poisson-Mischmodell, wobei etwa 20 % der Patient:innen Langzeitergebnisse erzielen (d. h. Heilungsrate von 20 % für beide Arme) und eine PFS-Rate nach 2 Jahren von 57 % in der Kontrollgruppe gegenüber 69 % in der Behandlungsgruppe (HR = 0,660); 2) Das OS folgt einem Poisson-Mischmodell, wobei etwa 20 % der Patient:innen Langzeitergebnisse erzielen (d. h. eine Heilungsrate von 20 % für beide Arme) und eine OS-Rate von 64,5 % nach 3 Jahren in der Kontrollgruppe gegenüber 74,5 % in der Behandlungsgruppe (HR = 0,671); 3) Dauer der Rekrutierung von 28 Monaten mit einer durchschnittlichen Rekrutierungsrate von 35 Patient:innen pro Monat; 4) Jährliche Abbrecherquote von 2 % für beide Gruppen.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Für diese Studie sind neben der Abschlussanalyse zwei Interimsanalysen geplant. <u>Erste Interimsanalyse:</u> Wird ausgelöst bei Abschluss der Rekrutierung und wenn etwa 237 PFS-Ereignisse beobachtet wurden (erwartet nach etwa 28 Monaten). Etwa 132 OS-Ereignisse werden für diese Analyse erwartet. <u>Zweite Interimsanalyse:</u> Wird ausgelöst, wenn etwa 304 PFS-Ereignisse beobachtet wurden (erwartet nach etwa 34 Monaten). Etwa 182 OS-Ereignisse werden für diese Analyse erwartet. Die finale Analyse wird nach etwa 42 Monaten erwartet. Auslöser hierfür sind etwa 240 OS-Ereignisse. Die Studie kann vorzeitig abgebrochen werden, falls das Ausmaß (die Häufigkeit oder Schwere) der auftretenden Effekte das Risiko-Nutzen-Verhältnis für die Studienpopulation als Ganzes inakzeptabel macht.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierung der Intervention erfolgt zentral über ein Interactive Response Technology (IRT)-System.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Zuteilung/Randomisierung der Intervention wird nach folgenden Faktoren stratifiziert: 1. Geplante Art der EBRT: IMRT/VMAT vs. Nicht-IMRT/-VMAT 2. Stadium zu Screening: FIGO 2014 IB2-IIB (nodal-positiv) vs. FIGO 2014 III-IVA (nodal-positiv oder nodal-negativ) 3. Geplante Gesamtstrahlendosis (EBRT + Brachytherapie) < 70 Gy (EQD2) vs. ≥ 70 Gy (EQD2)
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax/Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Die Randomisierung der Intervention erfolgt zentral über ein IRT-System.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/ Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/ Patienten den Gruppen zu?	Die Randomisierung in Behandlungsarme wird zentral mithilfe einer IRT vom Sponsor durchgeführt.
11	Verblindung	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
11a	Waren a) die Probanden/ Patienten und/oder b) diejenigen, die die Intervention/Behandlung durchführten, und/oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) Ja b) Ja c) Ja Es wird eine doppelte Verblindung angewandt. Der:die Patient:in, der:die Prüfarzt:Prüfärztin und das Personal oder die Beauftragten des Sponsors, die an der Verabreichung der Intervention oder klinischen Bewertung der Patient:innen beteiligt sind, kennen die Zuweisungen nicht.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Die Verabreichung von Pembrolizumab in Arm A und Placebo in Arm B erfolgt nach dem gleichen Therapie-Regime. Die Anwendung von Cisplatin und Radiotherapie unterschied sich nicht zwischen den Armen.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p><u>Analysegruppen:</u></p> <p>Die ITT-Population wird als Population für die primären Wirksamkeitsanalysen dienen. Alle randomisierten Patient:innen werden in diese Population eingeschlossen. Die Patient:innen werden in der Behandlungsgruppe analysiert, in die sie randomisiert wurden. Die Analysepopulation für die ORR besteht aus allen randomisierten Patient:innen mit messbarer Krankheit. Die APaT-Population wird für die Analyse der Sicherheit in dieser Studie verwendet. Die APaT-Population besteht aus allen randomisierten Patient:innen, die mindestens eine Dosis der Studienbehandlung erhalten haben. Die PRO-Analysen basieren auf der vollständigen FAS-Analysepopulation, definiert als Patient:innen, die mindestens eine PRO-Bewertung vorweisen und die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben.</p> <p><u>Wirksamkeitsanalysen:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • PFS: Die nicht-parametrische Kaplan-Meier-Methode wird zur Schätzung der PFS-Kurve in jeder Behandlungsgruppe angewandt. Der Behandlungsunterschied im PFS wird mit dem stratifizierten Log-Rank-Test bewertet. Ein stratifiziertes Cox-Proportional-Hazard-Modell mit der Efron-Methode zur Behandlung von Gleichheit wird verwendet, um das Ausmaß des Behandlungsunterschieds (d. h. das HR) zwischen den Behandlungsgruppen zu bewerten. Das HR und ihr 95 %iges KI aus dem stratifizierten Cox-Modell mit der Efron-Methode und mit einer einzelnen Behandlungskovariate werden berichtet. Die für die Randomisierung verwendeten Stratifikationsfaktoren werden

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>sowohl auf den stratifizierten Log-Rank-Test als auch auf das stratifizierte Cox-Modell angewandt.</p> <ul style="list-style-type: none"> • OS: Gleich wie PFS. Zusätzlich kann die Methode der Restricted Mean Survival Time verwendet werden, um nicht-proportionalen Hazards vorzubeugen. • PFS nach 2 Jahren: Das progressionsfreie Überleben nach 2 Jahren und das 95 %ige KI werden mit der Kaplan-Meier-Methode geschätzt. Für den Vergleich der progressionsfreien Überlebensrate nach 2 Jahren zwischen zwei Behandlungsgruppen wird der Ansatz zum Testen auf Unterschiede im Ergebnis zu einem festen Zeitpunkt verwendet. Der Unterschied in der PFS-Rate nach 2 Jahren, ihr 95 %iges KI und der nominale p-Wert werden berichtet. • OS nach 3 Jahren: Gleich wie PFS nach 2 Jahren. • ORR: Für den Vergleich zwischen 2 Behandlungsgruppen wird die stratifizierte Methode von Miettinen und Nurminen verwendet. Die Differenz in der ORR und ihr 95 %iges KI aus der stratifizierten Miettinen- und Nurminen-Methode mit Strata-Gewichtung nach Stichprobengröße werden berichtet. <p><u>Sicherheitsanalysen:</u></p> <p>Die Sicherheit und Verträglichkeit wird durch klinische Überprüfung aller relevanten Parameter, einschließlich Unerwünschte Ereignisse (UE), Labortests, Vitalparameter und Elektrokardiogramm (EKG)-Messungen, durchgeführt. Die Analyse der Sicherheitsergebnisse erfolgt nach einem mehrstufigen Ansatz. Die Stufen unterscheiden sich hinsichtlich der durchzuführenden Analysen. Unerwünschte Ereignisse und Ereignisse, die vordefinierte Grenzwerte für Veränderungen (PDLC) von Laborwerten überschreiten, Vitalzeichen und EKG-Parameter sind entweder als "Stufe 1"-Endpunkte vordefiniert oder werden als „Stufe 2“ oder "Stufe 3" eingestuft, basierend auf den beobachteten Anteilen der Patient:innen mit einem Ereignis.</p> <p>Für die Stufe 2 erfolgt die Evaluierung anhand von Punktschätzungen mit 95 %-KI für Unterschiede des Anteils der Patient:innen mit Ereignissen (nach der Methode von Miettinen und Nurminen).</p> <p>Für die Sicherheitsparameter der Stufe 3 werden nur Punktschätzungen nach Behandlungsgruppen angegeben.</p> <p><u>Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Symptomatik:</u></p> <p>Um den Behandlungseffekt auf die Health-Related Quality of Life (HRQoL)-Ergebnisse zu vorgegebenen Zeitpunkten zu bewerten, wird eine</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Längsschnittdatenanalyse zur Bestimmung der Veränderung gegenüber Baseline angewandt, mit dem PRO-Score als Antwortvariable und der Interaktion zwischen Behandlung und Zeit sowie Stratifikationsfaktoren als Kovariaten. Die Least Squares (LS)-Means-Werte der Veränderung gegenüber dem Ausgangswert werden zusammengefasst. Gruppenweise Vergleiche werden durchgeführt und die modellbasierten LS-Means-Werte werden nach Behandlungsgruppe und Studienaufenthalt angegeben. Außerdem werden Kaplan-Meier-Analysen der Zeit bis zur Verschlechterung durchgeführt.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<u>Subgruppenanalysen:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Stratifikationsfaktoren <ul style="list-style-type: none"> ○ Geplante Art der EBRT (IMRT/VMAT vs. Nicht-IMRT/-VMAT) ○ Stadium zu Screening (FIGO 2014 IB2-IIB [nodal-positiv] vs. FIGO 2014 III-IVA [nodal-positiv oder nodal-negativ]) ○ Geplante Gesamtstrahlendosis (EBRT + Brachytherapie) (< 70 Gy vs. ≥ 70 Gy) • Altersgruppe (< 65 vs. ≥ 65) • Ethnie (weiß vs. nicht-weiß) • ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1)
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) Arm A: 529; Arm B: 531 b) Arm A: 528; Arm B: 530 c) Arm A: 529; Arm B: 531
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe Flowchart.
14	Aufnahme/Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme	Erste Patientensvisite: 12.05.2020 Letzte Patientensvisite: Laufende Studie

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	der Probanden/Patienten und der Nachbeobachtung	
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Studie läuft noch.

a: nach CONSORT 2010

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

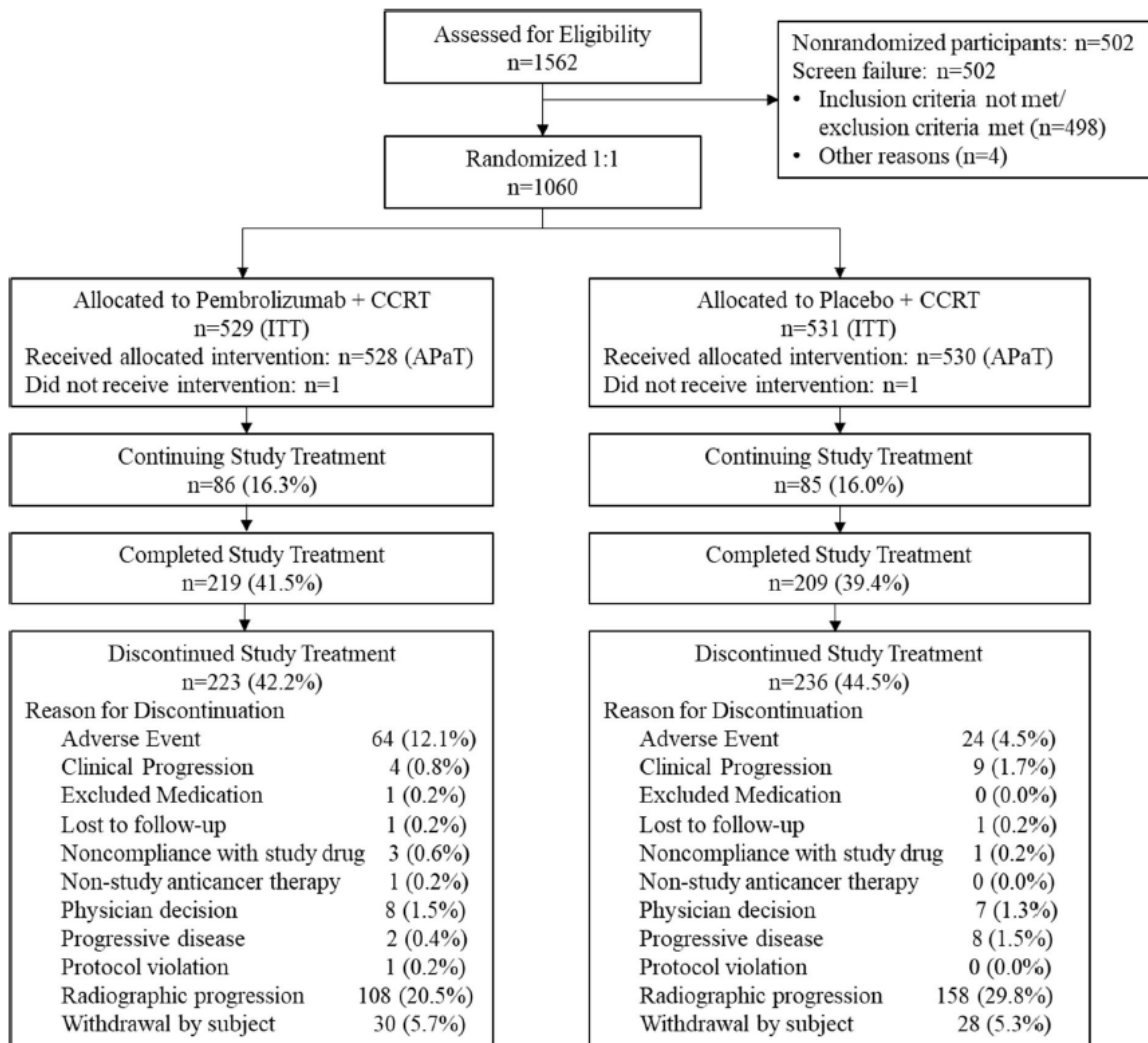


Abbildung 58: Flow-Chart der Studie KEYNOTE A18

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 4-87 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie KEYNOTE A18

Studie: **KEYNOTE A18****Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht KEYNOTE A18: 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)	A

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie** **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien **nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

 Es handelt sich um eine randomisierte Studie.

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“) **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Da es sich bei der Studie KEYNOTE A18 um eine doppelblinde Studie handelt, waren sowohl die Patient:innen als auch das Prüfpersonal über den gesamten Behandlungsverlauf verblindet.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Da es sich bei der Studie KEYNOTE A18 um eine doppelblinde Studie handelt, waren sowohl die Patient:innen als auch das Prüfpersonal über den gesamten Behandlungsverlauf verblindet.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren wurden nicht identifiziert. Somit wird das Verzerrungspotenzial für die Studie KEYNOTE A18 auf Studienebene als niedrig eingestuft.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Gesamtüberleben

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Da es sich bei der Studie KEYNOTE A18 um eine doppelblinde Studie handelt, waren sowohl die Patient:innen als auch das Prüfpersonal über den gesamten Behandlungsverlauf verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): **niedrig** **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für die Studie KEYNOTE A18 als niedrig eingestuft. Da es sich bei der Studie KEYNOTE A18 um eine doppelblinde Studie handelt, waren sowohl die Patient:innen als auch das Prüfpersonal über den gesamten Behandlungsverlauf verblindet. Der Endpunkt Gesamtüberleben wurde innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die alle randomisierten Patienten einschloss, unabhängig davon, ob sie die Studienmedikation erhalten haben oder nicht. Sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren liegen nicht vor und es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesamtüberleben ist somit als niedrig anzusehen.

Endpunkt: Morbidität –Scheitern des potenziell kurativen Therapieansatzes**1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Da es sich bei der Studie KEYNOTE A18 um eine doppelblinde Studie handelt, waren sowohl die Patient:innen als auch das Prüfpersonal über den gesamten Behandlungsverlauf verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** **ja** **nein**Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für die Studie KEYNOTE A18 als niedrig eingestuft. Da es sich bei der Studie KEYNOTE A18 um eine doppelblinde Studie handelt, waren sowohl die Patient:innen als auch das Prüfpersonal über den gesamten Behandlungsverlauf verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren liegen nicht vor. Auch gibt es keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Somit wird das Verzerrungspotenzial des Endpunkts Scheitern des potenziell kurativen Therapieansatzes als niedrig bewertet.

Endpunkt: Morbidität – Zeit bis zur palliativen Therapie als Übergang ins palliative Therapiesetting**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Da es sich bei der Studie KEYNOTE A18 um eine doppelblinde Studie handelt, waren sowohl die Patient:innen als auch das Prüfpersonal über den gesamten Behandlungsverlauf verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für die Studie KEYNOTE A18 als niedrig eingestuft. Da es sich bei der Studie KEYNOTE A18 um eine doppelblinde Studie handelt, waren sowohl die Patient:innen als auch das Prüfpersonal über den gesamten Behandlungsverlauf verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren liegen nicht vor. Auch gibt es keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Somit wird das Verzerrungspotenzial des Endpunkts Zeit bis zur ersten Folgetherapie (oder Tod) als niedrig bewertet.

Endpunkt: Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Da es sich bei der Studie KEYNOTE A18 um eine doppelblinde Studie handelt, waren sowohl die Patient:innen als auch das Prüfpersonal über den gesamten Behandlungsverlauf verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für die Studie KEYNOTE A18 als niedrig eingestuft. Da es sich bei der Studie KEYNOTE A18 um eine doppelblinde Studie handelt, waren sowohl die Patient:innen als auch das Prüfpersonal über den gesamten Behandlungsverlauf verblindet. Die Auswertung wurde in der FAS-Population gemäß ITT-Prinzip und ICH E9 Richtlinie durchgeführt. Diese umfasst alle Patient:innen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation verabreicht bekommen hatten und für die mindestens eine Erhebung patientenberichteter Endpunkte vorlag. Sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren liegen nicht vor. Auch gibt es keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

Endpunkt: Ergänzende Morbiditätsendpunkte**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Da es sich bei der Studie KEYNOTE A18 um eine doppelblinde Studie handelt, waren sowohl die Patient:innen als auch das Prüfpersonal über den gesamten Behandlungsverlauf verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für die Studie KEYNOTE A18 als niedrig eingestuft. Da es sich bei der Studie KEYNOTE A18 um eine doppelblinde Studie handelt, waren sowohl die Patient:innen als auch das Prüfpersonal über den gesamten Behandlungsverlauf verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren liegen nicht vor. Auch gibt es keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

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

Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität**5. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Da es sich bei der Studie KEYNOTE A18 um eine doppelblinde Studie handelt, waren sowohl die Patient:innen als auch das Prüfpersonal über den gesamten Behandlungsverlauf verblindet.

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 nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

8. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für die Studie KEYNOTE A18 als niedrig eingestuft. Da es sich bei der Studie KEYNOTE A18 um eine doppelblinde Studie handelt, waren sowohl die Patient:innen als auch das Prüfpersonal über den gesamten Behandlungsverlauf verblindet. Die Auswertung wurde in der FAS-Population gemäß ITT-Prinzip und ICH E9 Richtlinie durchgeführt. Diese umfasst alle Patient:innen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation verabreicht bekommen hatten und für die mindestens eine Erhebung patientenberichteter Endpunkte vorlag. Sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren liegen nicht vor. Auch gibt es keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Da es sich bei der Studie KEYNOTE A18 um eine doppelblinde Studie handelt, waren sowohl die Patient:innen als auch das Prüfpersonal über den gesamten Behandlungsverlauf verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für die Studie KEYNOTE A18 als niedrig eingestuft. Da es sich bei der Studie KEYNOTE A18 um eine doppelblinde Studie handelt, waren sowohl die Patient:innen als auch das Prüfpersonal über den gesamten Behandlungsverlauf verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren liegen nicht vor. Auch gibt es keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

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

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT)

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Da es sich bei der Studie KEYNOTE A18 um eine doppelblinde Studie handelt, waren sowohl die Patient:innen als auch das Prüfpersonal über den gesamten Behandlungsverlauf verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für die Studie KEYNOTE A18 als niedrig eingestuft. Da es sich bei der Studie KEYNOTE A18 um eine doppelblinde Studie handelt, waren sowohl die Patient:innen als auch das Prüfpersonal über den gesamten Behandlungsverlauf verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren liegen nicht vor. Auch gibt es keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT) ist somit als niedrig anzusehen.

Endpunkt: Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI)

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Da es sich bei der Studie KEYNOTE A18 um eine doppelblinde Studie handelt, waren sowohl die Patient:innen als auch das Prüfpersonal über den gesamten Behandlungsverlauf verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für die Studie KEYNOTE A18 als niedrig eingestuft. Da es sich bei der Studie KEYNOTE A18 um eine doppelblinde Studie handelt, waren sowohl die Patient:innen als auch das Prüfpersonal über den gesamten Behandlungsverlauf verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren liegen nicht vor. Auch gibt es keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI) ist somit als niedrig anzusehen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

unklar: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

nein: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

unklar: Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

nein: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien:**Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

 unklar: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:**Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

 unklar: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:** **ja:** Die Patienten waren verblindet. **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben. **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja: Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:

- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*

Zulässige Gründe sind:

- *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
- *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
- *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen. Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
 - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
 - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein.
 - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
 - Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

- ja**
- nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

- niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

- hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

- ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

- ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

Anhang 4-G: Weitere Ergebnisse

Siehe separates Dokument.