

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Pembrolizumab (KEYTRUDA®)

MSD Sharp & Dohme GmbH

Modul 4A

*Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des
Melanoms in den Tumorstadien IIB, IIC oder III nach
vollständiger Resektion bei Kindern und Jugendlichen
ab 12 Jahren und Erwachsenen*

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 18.07.2022

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Inhaltsverzeichnis.....	1
Tabellenverzeichnis.....	4
Abbildungsverzeichnis.....	10
Abkürzungsverzeichnis.....	15
4 Modul 4 – allgemeine Informationen.....	19
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	20
4.2 Methodik.....	35
4.2.1 Fragestellung.....	35
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....	38
4.2.3 Informationsbeschaffung.....	43
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	43
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche.....	43
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	45
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA.....	47
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien.....	48
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	49
4.2.5 Informationssynthese und -analyse.....	50
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....	50
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	51
4.2.5.2.1 Patientencharakteristika.....	52
4.2.5.2.2 Patientenrelevanz der Endpunkte.....	52
4.2.5.2.3 Verwendete statistische Methoden.....	64
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	68
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	69
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	70
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche.....	75
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....	77
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	77
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	77
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	77
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	79
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	81
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.....	83
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	84
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	85
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen.....	85
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	96
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	97

4.3.1.3.1	Endpunkte – RCT.....	98
4.3.1.3.1.1	Morbidität – RCT	102
4.3.1.3.1.1.1	Rezidivfreies Überleben - RCT	102
4.3.1.3.1.1.2	Fernmetastasenfreies Überleben - RCT.....	117
4.3.1.3.1.1.3	Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod - RCT.....	123
4.3.1.3.1.1.4	Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand - RCT.....	129
4.3.1.3.1.1.5	Ergänzende Morbiditätsendpunkte - RCT	143
4.3.1.3.1.2	Gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT	146
4.3.1.3.1.2.1	Gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT	146
4.3.1.3.1.3	Nebenwirkungen - RCT.....	157
4.3.1.3.1.3.1	Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten - RCT	157
4.3.1.3.1.3.2	Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT) - RCT 165	
4.3.1.3.1.3.3	Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI) - RCT	210
4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT.....	215
4.3.1.3.2.1	Überblick über Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen	220
4.3.1.3.2.2	Ergebnisse für Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$).....	230
4.3.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien - RCT	242
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	243
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	243
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	243
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	243
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	244
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	244
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	246
4.3.2.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT...	246
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien	246
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	247
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	247
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	248
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	248
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	249
4.3.2.2.4	Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien	249
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	250
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	251
4.3.2.3.1.1	Studien des pharmazeutischen Unternehmers	252
4.3.2.3.1.2	Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche	253
4.3.2.3.1.3	Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	255
4.3.2.3.1.4	Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.....	256
4.3.2.3.1.5	Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	257

4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	258
4.3.2.3.2.1	Studiendesign und Studienpopulationen	258
4.3.2.3.2.2	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	259
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	259
4.3.2.3.3.1	Nebenwirkungen – weitere Untersuchungen.....	260
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	260
4.3.2.3.4	Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen.....	260
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	261
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	261
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	262
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	269
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	269
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	269
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	270
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	270
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	270
4.6	Referenzliste.....	271
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche		280
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....		285
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....		288
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken).....		290
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT		480
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten		495
Anhang 4-G : Weitere Ergebnisse		515

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für die Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen.....	22
Tabelle 4-2: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für die Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen – weitere Untersuchungen.....	24
Tabelle 4-3: Übersicht über die zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogenen Endpunkte der Studie KEYNOTE 716	26
Tabelle 4-4: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für die Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen.....	40
Tabelle 4-5: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für die Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen.....	42
Tabelle 4-6: Übersicht zu den Endpunktkategorien und Endpunkten.....	52
Tabelle 4-7: Systematik zur Darstellung des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT)	66
Tabelle 4-8: Sensitivitätsanalyse I für den primären Endpunkt Rezidivfreies Überleben der Studie KEYNOTE 716.....	70
Tabelle 4-9: Kriterien für die Berechnung der Interaktionstests in Anlehnung an das IQWiG-Methodenpapier 6.1	73
Tabelle 4-10: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmens – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	78
Tabelle 4-11: Studien des pharmazeutischen Unternehmens, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	79
Tabelle 4-12: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	82
Tabelle 4-13: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	84
Tabelle 4-14: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	85
Tabelle 4-15: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	86
Tabelle 4-16: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	88
Tabelle 4-17: Charakterisierung der Studienpopulation– RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	88
Tabelle 4-18: Charakterisierung der Studienpopulation (Therapieabbrecher, Studienabbrecher) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	90
Tabelle 4-19: Übersicht zu den Datenschnitten für KEYNOTE 716.....	95

Tabelle 4-20: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	97
Tabelle 4-21: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	97
Tabelle 4-22: Operationalisierung des Endpunkts Rezidivfreies Überleben	102
Tabelle 4-23: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Rezidivfreies Überleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	103
Tabelle 4-24: Ergebnisse für den Endpunkt Rezidivfreies Überleben (INV, Hauptanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 04.01.2022)	104
Tabelle 4-25: Ergebnisse für den Endpunkt Rezidivfreies Überleben (INV, Hauptanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 21.06.2021)	104
Tabelle 4-26: Ergebnisse Rezidivfreies Überleben (INV, Hauptanalyse) getrennt nach den Einzelkomponenten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Studie KEYNOTE 716 (Datenschnitt 04.01.2022)	106
Tabelle 4-27: Ergebnisse Rezidivfreies Überleben (INV, Hauptanalyse) getrennt nach den Einzelkomponenten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Studie KEYNOTE 716 (Datenschnitt 21.06.2021)	107
Tabelle 4-28: Ergebnisse für den Endpunkt Rezidivfreies Überleben (INV, Sensitivitätsanalyse I) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 04.01.2022).....	108
Tabelle 4-29: Ergebnisse für den Endpunkt Rezidivfreies Überleben (INV, Sensitivitätsanalyse I) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 21.06.2021).....	108
Tabelle 4-30: Ergebnisse Rezidivfreies Überleben (INV, Sensitivitätsanalyse I) getrennt nach den Einzelkomponenten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Studie KEYNOTE 716 (Datenschnitt 04.01.2022).....	110
Tabelle 4-31: Ergebnisse Rezidivfreies Überleben (INV, Sensitivitätsanalyse I) getrennt nach den Einzelkomponenten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Studie KEYNOTE 716 (Datenschnitt 21.06.2021).....	111
Tabelle 4-32: Ergebnisse für den Endpunkt Rezidivfreies Überleben inkl. NPM (INV, Sensitivitätsanalyse II) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 04.01.2022).....	112
Tabelle 4-33: Ergebnisse für den Endpunkt Rezidivfreies Überleben inkl. NPM (INV, Sensitivitätsanalyse II) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 21.06.2021).....	112
Tabelle 4-34: Ergebnisse Rezidivfreies Überleben inkl. NPM (INV, Sensitivitätsanalyse II) getrennt nach den Einzelkomponenten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Studie KEYNOTE 716 (Datenschnitt 04.01.2022).....	114
Tabelle 4-35: Ergebnisse Rezidivfreies Überleben inkl. NPM (INV, Sensitivitätsanalyse II) getrennt nach den Einzelkomponenten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Studie KEYNOTE 716 (Datenschnitt 21.06.2021).....	115
Tabelle 4-36: Operationalisierung des Endpunkts Fernmetastasenfreies Überleben	117
Tabelle 4-37: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Fernmetastasenfreies Überleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	118

Tabelle 4-38: Ergebnisse für den Endpunkt Fernmetastasenfreies Überleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	118
Tabelle 4-39: Ergebnisse für den Endpunkt Fernmetastasenfreies Überleben oder Tod aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	120
Tabelle 4-40: Ergebnisse Fernmetastasenfreies Überleben oder Tod getrennt nach den Einzelkomponenten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Studie KEYNOTE 716	121
Tabelle 4-41: Operationalisierung des Endpunkts Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod	123
Tabelle 4-42: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie (oder Tod) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	124
Tabelle 4-43: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	124
Tabelle 4-44: Übersicht der onkologischen Folgetherapien in der Studie KEYNOTE 716 ..	125
Tabelle 4-45: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	127
Tabelle 4-46: Operationalisierung des Endpunkts Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand	129
Tabelle 4-47: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Endpunkte Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30) und Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	131
Tabelle 4-48: Ergebnisse für die Endpunkte Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30) und Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) über den Beobachtungszeitraum insgesamt (MMRM) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	132
Tabelle 4-49: Operationalisierung des ergänzenden Morbiditätsendpunkts	143
Tabelle 4-50: Bewertung des Verzerrungspotenzials des ergänzenden Morbiditätsendpunkts in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	143
Tabelle 4-51: Ergebnisse für den Endpunkt Progressions-/Rezidivfreies Überleben 2 (INV) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	144
Tabelle 4-52: Übersicht der ersten Ereignisse für den Endpunkt Progressions-/Rezidivfreies Überleben 2 (INV) in der Studie KEYNOTE 716.....	145
Tabelle 4-53: Operationalisierung des Endpunkts Gesundheitsbezogene Lebensqualität.....	146
Tabelle 4-54: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	147
Tabelle 4-55: Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) über den Beobachtungszeitraum insgesamt (MMRM) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	149
Tabelle 4-56: Operationalisierung des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten ..	157
Tabelle 4-57: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	159

Tabelle 4-58: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	160
Tabelle 4-59: Operationalisierung des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT).....	165
Tabelle 4-60: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ...	166
Tabelle 4-61: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	167
Tabelle 4-62: Ergebnisse für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	199
Tabelle 4-63: Ergebnisse für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	202
Tabelle 4-64: Ergebnisse für den Endpunkt Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (SOC und PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	207
Tabelle 4-65: Operationalisierung des Endpunkts Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI).....	210
Tabelle 4-66: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	211
Tabelle 4-67: Ergebnisse für den Endpunkt Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	212
Tabelle 4-68: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen.....	217
Tabelle 4-69: Berechnungen zum Problem der Multiplizität im Zusammenhang mit Subgruppenanalysen.....	219
Tabelle 4-70: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie KEYNOTE 716 für die Morbiditätsendpunkte Rezidivfreies Überleben (INV, Hauptanalyse), Fernmetastasenfreies Überleben (INV, Hauptanalyse) und Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod.....	222
Tabelle 4-71: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie KEYNOTE 716 für den Morbiditätsendpunkt Progressions-/Rezidivfreies Überleben 2 (INV) (Datenschnitt 21.06.2021).....	222
Tabelle 4-72: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie KEYNOTE 716 für die Endpunkte Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30) und Gesundheitszustand (EQ-5D VAS).....	223
Tabelle 4-73: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie KEYNOTE 716 für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30).....	224
Tabelle 4-74: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie KEYNOTE 716 für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten.....	225
Tabelle 4-75: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie KEYNOTE 716 für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT).....	226

Tabelle 4-76: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie KEYNOTE 716 für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT).....	228
Tabelle 4-77: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie KEYNOTE 716 für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT)	229
Tabelle 4-78: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) für den Endpunkt Krankheitssymptomatik (MMRM) für die Symptomskala Atemnot (Dyspnoe) des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (KEYNOTE 716). 231	
Tabelle 4-79: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) für den Endpunkt Krankheitssymptomatik (MMRM) für die Symptomskala Verstopfung des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (KEYNOTE 716)	232
Tabelle 4-80: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (MMRM) für die Funktionsskala Emotionale Funktion des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (KEYNOTE 716)	233
Tabelle 4-81: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (MMRM) für die Funktionsskala Kognitive Funktion des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (KEYNOTE 716)	234
Tabelle 4-82: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (KEYNOTE 716).....	235
Tabelle 4-83: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) für den Endpunkt Therapieabbruch wegen unerwünschten Ereignissen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (KEYNOTE 716).....	236
Tabelle 4-84: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) für PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (KEYNOTE 716).....	237
Tabelle 4-85: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) für die SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (KEYNOTE 716)	239
Tabelle 4-86: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) für die SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (KEYNOTE 716)	240
Tabelle 4-87: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	244
Tabelle 4-88: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	244
Tabelle 4-89: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	245

Tabelle 4-90: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	245
Tabelle 4-91: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	245
Tabelle 4-92: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	247
Tabelle 4-93: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien	248
Tabelle 4-94: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>	248
Tabelle 4-95: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	249
Tabelle 4-96: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen.....	252
Tabelle 4-97: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – weitere Untersuchungen	253
Tabelle 4-98: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – weitere Untersuchungen.....	256
Tabelle 4-99: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – weitere Untersuchungen.....	257
Tabelle 4-100: Studienpool – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	258
Tabelle 4-101: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	269
Tabelle 4-102 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie KEYNOTE 716	481
Tabelle 4-103 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie KEYNOTE 716	496

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Mehrstufiges Vorgehen zur Durchführung von Subgruppenanalysen und methodisches Vorgehen zur Bewertung möglicher Effektmodifikationen (Eigene Darstellung).....	72
Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Tumorstadium IIB/C, Patienten ab 12 Jahren)	80
Abbildung 3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Tumorstadium III, Patienten von 12 bis 17 Jahren).....	81
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Rezidivfreies Überleben (INV, Hauptanalyse) der Studie KEYNOTE 716 (Datenschnitt 04.01.2022).....	105
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Rezidivfreies Überleben (INV, Hauptanalyse) der Studie KEYNOTE 716 (Datenschnitt 21.06.2021).....	106
Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Rezidivfreies Überleben (INV, Sensitivitätsanalyse I) der Studie KEYNOTE 716 (Datenschnitt 04.01.2022).....	109
Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Rezidivfreies Überleben (INV, Sensitivitätsanalyse I) der Studie KEYNOTE 716 (Datenschnitt 21.06.2021).....	110
Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Rezidivfreies Überleben inkl. NPM (INV, Sensitivitätsanalyse II) der Studie KEYNOTE 716 (Datenschnitt 04.01.2022).....	113
Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Rezidivfreies Überleben inkl. NPM (INV, Sensitivitätsanalyse II) der Studie KEYNOTE 716 (Datenschnitt 21.06.2021).....	114
Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Fernmetastasenfreies Überleben der Studie KEYNOTE 716.....	119
Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Fernmetastasenfreies Überleben oder Tod der Studie KEYNOTE 716	121
Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod der Studie KEYNOTE 716	125
Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie der Studie KEYNOTE 716.....	127
Abbildung 14: Darstellung der Veränderung zu Studienbeginn über den Studienverlauf für den Endpunkt Krankheitssymptomatik: Symptomskala Erschöpfung des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 716	133
Abbildung 15: Darstellung der Veränderung zu Studienbeginn über den Studienverlauf für den Endpunkt Krankheitssymptomatik: Symptomskala Übelkeit und Erbrechen des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 716	134
Abbildung 16: Darstellung der Veränderung zu Studienbeginn über den Studienverlauf für den Endpunkt Krankheitssymptomatik: Symptomskala Schmerz des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 716	135

Abbildung 17: Darstellung der Veränderung zu Studienbeginn über den Studienverlauf für den Endpunkt Krankheitssymptomatik: Symptomskala Atemnot (Dyspnoe) des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 716	136
Abbildung 18: Darstellung der Veränderung zu Studienbeginn über den Studienverlauf für den Endpunkt Krankheitssymptomatik: Symptomskala Schlaflosigkeit des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 716	137
Abbildung 19: Darstellung der Veränderung zu Studienbeginn über den Studienverlauf für den Endpunkt Krankheitssymptomatik: Symptomskala Appetitverlust des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 716	138
Abbildung 20: Darstellung der Veränderung zu Studienbeginn über den Studienverlauf für den Endpunkt Krankheitssymptomatik: Symptomskala Verstopfung des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 716	139
Abbildung 21: Darstellung der Veränderung zu Studienbeginn über den Studienverlauf für den Endpunkt Krankheitssymptomatik: Symptomskala Diarrhö des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 716	140
Abbildung 22: Darstellung der Veränderung zu Studienbeginn über den Studienverlauf für den Endpunkt Gesundheitszustand: EQ-5D VAS aus der Studie KEYNOTE 716.....	141
Abbildung 23: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Progressions-/Rezidivfreies Überleben 2 (INV) der Studie KEYNOTE 716	145
Abbildung 24: Darstellung der Veränderung zu Studienbeginn über den Studienverlauf für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Globaler Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 716	150
Abbildung 25: Darstellung der Veränderung zu Studienbeginn über den Studienverlauf für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Funktionsskala Körperliche Funktion des EORTC QLQ C30 aus der Studie KEYNOTE 716.....	151
Abbildung 26: Darstellung der Veränderung zu Studienbeginn über den Studienverlauf für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Funktionsskala Rollenfunktion des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 716.....	152
Abbildung 27: Darstellung der Veränderung zu Studienbeginn über den Studienverlauf für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Funktionsskala Emotionale Funktion des EORTC QLQ C30 aus der Studie KEYNOTE 716.....	153
Abbildung 28: Darstellung der Veränderung zu Studienbeginn über den Studienverlauf für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Funktionsskala Kognitive Funktion des EORTC QLQ C30 aus der Studie KEYNOTE 716.....	154
Abbildung 29: Darstellung der Veränderung zu Studienbeginn über den Studienverlauf für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Funktionsskala Soziale Funktion des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 716.....	155
Abbildung 30: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt der Studie KEYNOTE 716	161
Abbildung 31: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse der Studie KEYNOTE 716	162

Abbildung 32: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) der Studie KEYNOTE 716	163
Abbildung 33: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse der Studie KEYNOTE 716	164
Abbildung 34: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Endokrine Erkrankungen für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 716.....	172
Abbildung 35: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Nebenniereninsuffizienz für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 716.....	173
Abbildung 36: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Hyperthyreose für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 716.....	174
Abbildung 37: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Hypothyreose für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 716.....	175
Abbildung 38: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Augenerkrankungen für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 716.....	176
Abbildung 39: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Sehen verschwommen für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 716.....	177
Abbildung 40: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 716.....	178
Abbildung 41: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Kolitis für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 716.....	179
Abbildung 42: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Diarrhoe für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 716.....	180
Abbildung 43: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Mundtrockenheit für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 716.....	181
Abbildung 44: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Stomatitis für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 716.....	182
Abbildung 45: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Erbrechen für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 716.....	183

Abbildung 46: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Alaninaminotransferase erhöht für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 716	184
Abbildung 47: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Aspartataminotransferase erhöht für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 716	185
Abbildung 48: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Bilirubin im Blut erhöht für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 716.....	186
Abbildung 49: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Gewicht erniedrigt für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 716.....	187
Abbildung 50: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Appetit vermindert für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 716.....	188
Abbildung 51: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 716	189
Abbildung 52: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Arthralgie für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 716.....	190
Abbildung 53: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Myalgie für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 716.....	191
Abbildung 54: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Erkrankungen des Nervensystems für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 716	192
Abbildung 55: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Kopfschmerzen für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 716.....	193
Abbildung 56: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 716.....	194
Abbildung 57: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 716	195
Abbildung 58: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Juckreiz für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 716.....	196
Abbildung 59: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Ausschlag für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 716.....	197

Abbildung 60: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Ausschlag makulo-papuloes für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 716.....	198
Abbildung 61: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Endokrine Erkrankungen für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 716	200
Abbildung 62: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 716.....	201
Abbildung 63: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Endokrine Erkrankungen für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 716	203
Abbildung 64: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 716 ...	204
Abbildung 65: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Leber- und Gallenerkrankungen für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 716	205
Abbildung 66: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 716	206
Abbildung 67: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schwerwiegende AEOSI der Studie KEYNOTE 716	213
Abbildung 68: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schwere AEOSI (CTCAE-Grad 3-5) der Studie KEYNOTE 716	214
Abbildung 69: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – weitere Untersuchungen.....	255
Abbildung 70: Flow-Chart für die Studie KEYNOTE 716.....	494

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ADO	Arbeitsgemeinschaft für Dermatologische Onkologie
AEOSI	Adverse Events of Special Interest (Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse)
AJCC	American Joint Committee on Cancer
AMIce	Arzneimittel-Informationssystem
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
APaT	All-Participants-as-Treated
ASaT	All-Subjects-as-Treated
BRAF	Serin/B-Raf Serin-Threonin-Kinase
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
COVID-19	Corona Virus Disease 2019 (Coronavirus-Krankheit-2019)
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DDG	Deutsche Dermatologische Gesellschaft
dFDR	Double False Discovery Rate
DFS	Disease Free Survival (Krankheitsfreies Überleben)
DGGG	Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V.
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
DGS	Deutsche Gesellschaft für Senologie e.V.
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
DKG	Deutsche Krebsgesellschaft
DMFS	Distant Metastasis-Free Survival (Fernmetastasenfreies Überleben)
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EG	Europäische Gemeinschaft
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittelbehörde)
EORTC QLQ-C30	European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30
EQ-5D	EuroQoL (European Quality of Life) -5 Dimensions
EU	Europäische Union
EU-CTR	EU Clinical Trials Register
FAS	Full-Analysis-Set
FDR	False Discovery Rate

Abkürzung	Bedeutung
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GmbH	Gesellschaft mit begrenzter Haftung
HIV	Humanes Immundefizienzvirus
HR	Hazard Ratio
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
INV	Investigator (Prüfarzt)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRT	Interactive-Response-Technologie
ITT	Intention-To-Treat
i.v.	Intravenös
kg	Kilogramm
KG	Körpergewicht
KI	Konfidenzintervall
KPS	Karnofsky Performance Scale (Karnofsky-Leistungsstatus)
MEDLINE	Medical Literature Analyses and Retrieval System Online
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MEK	Mitogen-activated Protein Kinase Kinase (Mitogen-aktivierte Proteinkinase-Kinase)
mg	Milligramm
MMRM	Mixed-Effect Model Repeated Measure
MSI-H	Hochfrequente Mikrosatelliten-Instabilität
MTC	Mixed Treatment Comparison
N	Anzahl der Patienten
n	Patienten mit Ereignis
n.a.	Not applicable (nicht anwendbar)
n.c.	Not calculated (nicht berechnet)
n.d.	Subgruppenanalyse nicht durchgeführt
n.p.	Not performed (nicht durchgeführt)
NPM	Neue Primäre Melanome
n.s.	Nicht signifikant

Abkürzung	Bedeutung
PD-1	Programmed Cell Death 1
PD-L1	Programmed Cell Death-Ligand 1
PRFS2	Progression-/Recurrence-Free Survival 2 (Progressions-/Rezidivfreies Überleben 2)
PRO	Patient-Reported Outcomes (Patientenberichtete Endpunkte)
PT	Preferred Terms
Q1	Erstes Quartil
Q3	Drittes Quartil
Q3W	Alle drei Wochen
RCT	Randomized Controlled Trial (Randomisierte kontrollierte Studie)
(ir)RECIST	(Immune-related) Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
RFS	Recurrence-Free Survival (Rezidivfreies Überleben)
RNA	Ribonucleic Acid (Ribonukleinsäure)
rrcHL	Relapsed or refractory classical Hodgkin lymphoma (rezidivierendes oder refraktäres klassisches Hodgkin-Lymphom)
SD	Standard Deviation (Standardabweichung)
SE	Standard Error (Standardfehler)
SGB	Sozialgesetzbuch
SLN	Sentinel-Lymph-Node (Wächterlymphknoten)
SMD	Standardisierte mittlere Differenz
SMQs	Standardised MedDRA Queries
SOC	System Organ Class (Systemorganklasse)
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
SZT	Stammzelltransplantation
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
TTE	Time-To-Event
UE	Unerwünschtes Ereignis
ULN	Upper Limit of Normal (Obergrenze des Normalwertes)
UV	Ultraviolett
VAS	Visual Analogue Scale (visuelle Analogskala)

Abkürzung	Bedeutung
VerfO	Verfahrensordnung
WHO	World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

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

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

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

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

Fragestellung

Das Ziel der vorliegenden Untersuchung ist die Ermittlung des Ausmaßes des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens von Pembrolizumab als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des Melanoms in den Tumorstadien IIB, IIC oder III nach vollständiger Resektion im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) bei Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren und Erwachsenen. Aufgrund der bereits erfolgten Nutzenbewertung zu Pembrolizumab zur adjuvanten Behandlung des Melanoms im Tumorstadium III mit Lymphknotenbeteiligung nach vollständiger Resektion für Erwachsene (G-BA Vorgangsnummer 2019-04-01-D-446) werden im Tumorstadium III für die vorliegende Nutzenbewertung ausschließlich Kinder und Jugendliche ab 12 Jahren betrachtet. Insgesamt werden somit in der hier vorliegenden Nutzenbewertung von Pembrolizumab im Anwendungsgebiet A zwei Patientenpopulationen einbezogen. Nachfolgend werden diese Patientenpopulationen wann immer zutreffend getrennt nach Tumorstadium dargestellt und als adjuvante Behandlung des Melanoms in den Tumorstadien IIB oder IIC nach vollständiger Resektion bei Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren und Erwachsenen (Tumorstadium IIB/C, Patienten ab 12 Jahren), bzw. als adjuvante Behandlung des Melanoms im Tumorstadium III nach vollständiger Resektion bei Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren (Tumorstadium III, Patienten von 12 bis 17 Jahren) benannt.

Tumorstadium IIB/C, Patienten ab 12 Jahren

MSD Sharp & Dohme GmbH (nachfolgend als MSD bezeichnet) folgt der Entscheidung des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) hinsichtlich der zVT „Beobachtendes Abwarten“ für die unter Anwendungsgebiet A betrachtete Patientenpopulation Kinder und Jugendliche ab 12 Jahren und Erwachsene mit einem Melanom in den Tumorstadien IIB oder IIC nach vollständiger Resektion (siehe auch Abschnitt 3.1.2 im Modul 3A). Der Nachweis des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens von Pembrolizumab gegenüber der vom G-BA definierten zVT erfolgt auf Basis der randomisierten kontrollierten Studie (Randomized Controlled Trial, RCT) KEYNOTE 716 anhand eines direkten Vergleichs (siehe Abschnitt 4.3.1.3).

Die Bewertung des Zusatznutzens von Pembrolizumab gegenüber der zVT erfolgt anhand der patientenrelevanten Endpunkte aus den Endpunktkategorien Mortalität¹, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen gemäß § 2 Abs. 3 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV).

¹ Für die Endpunktkategorie Mortalität liegen zum Zeitpunkt der Einreichung des vorliegenden Dossiers keine bewertungsrelevanten Daten für die Studie KEYNOTE 716 vor. Im aktuellen Datenschnitt (Interimsanalyse III) war keine Auswertung des sekundären Endpunktes Gesamtüberleben vorgesehen.

Tumorstadium III, Patienten von 12 bis 17 Jahren

Für die Patientenpopulation Kinder und Jugendliche ab 12 Jahren mit einem Melanom im Tumorstadium III nach vollständiger Resektion folgt MSD der vom G-BA festgelegten zVT „Therapie nach ärztlicher Maßgabe“. Folgende Therapien wurden vom G-BA als geeignete Komparatoren im Rahmen einer klinischen Studie erachtet: (a) Dabrafenib in Kombination mit Trametinib (nur für Patienten mit BRAF-V600-Mutation-positivem Melanom im Tumorstadium III nach vollständiger Resektion) und (b) Nivolumab.

Für Kinder und Jugendliche ab 12 Jahren mit einem Melanom im Tumorstadium III nach vollständiger Resektion wurden keine RCT und auch keine weiteren Untersuchungen identifiziert. Grundsätzlich kann ein Evidenztransfer in Betracht gezogen werden, der es gemäß europäischer (EU) Kinderverordnung (EG) Nr. 1901/2006 und in Anlehnung an das „Reflection paper on the use of extrapolation in the development of medicines for paediatrics“ der europäischen Zulassungsbehörde (European Medical Agency, EMA) erlaubt, Erkenntnisse über die Wirksamkeit und Sicherheit von Pembrolizumab von Erwachsenen auf Kinder und Jugendliche zu übertragen. Auch im Rahmen der Nutzenbewertung ist die Übertragung von Evidenz von Erwachsenen auf Kinder und Jugendliche in der AM-NutzenV verankert. Voraussetzung für einen Evidenztransfer ist die Vergleichbarkeit zwischen Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren und Erwachsenen hinsichtlich folgender drei Kriterien:

1. Wirkmechanismus des Arzneimittels
2. Erkrankungsbild
3. Wirksamkeit und Sicherheit

Wie auch im Rahmen des Zulassungsprozesses von der EMA akzeptiert, lassen sich Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit von Erwachsenen auf Kinder und Jugendliche ab 12 Jahren bedingt übertragen. Unterstützend wird hierfür für die vorliegende Zulassungserweiterung die Studie KEYNOTE 051 (siehe auch Modul 4B) herangezogen, die Patienten mit einem fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierenden) Melanom aber auch mit anderen Tumorentitäten, wie dem Hodgkin-Lymphom, einschließt. Des Weiteren stehen klinische Daten zu Wirksamkeit und Sicherheit von Pembrolizumab bei erwachsenen Melanom-Patienten mit den Studien KEYNOTE 006 (G-BA Vorgangsnummer 2015-08-15-D-186) und KEYNOTE 054 (G-BA Vorgangsnummer 2019-04-01-D-446) zur Verfügung, sowie mit der hier betrachteten KEYNOTE 716.

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 MEDLINE, EMBASE und Cochrane Central Register of Controlled Trials. Zudem wurde eine systematische Suche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, EU Clinical Trials Register (EU-CTR) und im International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP)-Suchportal durchgeführt. Des

Weiteren wurden die Internetseite des G-BA, das Suchportal der EMA sowie das Arzneimittel-Informationssystem (AMIce) nach bewertungsrelevanten Dokumenten durchsucht.

Tumorstadium IIB/C, Patienten ab 12 Jahren

Mit der Suche in den herangezogenen Datenquellen konnte die Zulassungsstudie KEYNOTE 716 identifiziert werden. Diese dient als Grundlage für den Nachweis des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens im vorliegenden Anwendungsgebiet A bei der betrachteten Patientenpopulation Kinder und Jugendliche ab 12 Jahren und Erwachsene mit einem Melanom in den Tumorstadien IIB oder IIC nach vollständiger Resektion.

Tumorstadium III, Patienten von 12 bis 17 Jahren

Mit der Suche in den herangezogenen Datenquellen konnte keine RCT für Kinder und Jugendliche ab 12 Jahren mit einem Melanom im Tumorstadium III nach vollständiger Resektion identifiziert werden. Für die Beantwortung der Fragestellung wurde daher in Ergänzung zur Recherche nach RCT auch nach pädiatrischen/adoleszenten RCT, nicht randomisierten kontrollierten Studien, einarmigen Studien, Beobachtungsstudien und prospektiven Studien ohne Einschränkung der Vergleichstherapie gesucht, um Evidenz der besten verfügbaren Evidenzstufe zu Pembrolizumab im zu bewertenden Anwendungsgebiet zu identifizieren. Jedoch wurde auch hier keine Studie identifiziert. Die in Anwendungsgebiet B (siehe Modul 4B) identifizierte Studie KEYNOTE 051 ist neben der KEYNOTE 716 die einzige weitere relevante Studie zu Pembrolizumab bei Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren mit einem Melanom.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Tumorstadium IIB/C, Patienten ab 12 Jahren

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

Tumorstadium III, Patienten von 12 bis 17 Jahren

Die Auswahl der relevanten Studien für die vorliegende Nutzenbewertung erfolgte nach den in Tabelle 4-1 und Tabelle 4-2 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	Adjuvante Behandlung des Melanoms im Tumorstadium IIB/C nach vollständiger Resektion bei Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren und Erwachsenen. Adjuvante Behandlung des Melanoms im Tumorstadium III nach vollständiger Resektion bei Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren.	Nicht E1

Einschlusskriterien		Ausschlusskriterien
E2 Prüfintervention	<u>Erwachsene Patienten:</u> Pembrolizumab 200 mg alle drei Wochen oder 400 mg alle sechs Wochen als 30-minütige, intravenöse Infusion <u>Kinder und Jugendliche ab 12 Jahren:</u> Pembrolizumab 2 mg/kg KG bis zu einem Maximum von 200 mg alle drei Wochen als 30-minütige, intravenöse Infusion Zur adjuvanten Behandlung des Melanoms sollte Pembrolizumab bis zum Auftreten eines Rezidivs, unzumutbarer Toxizität oder bis zu einer Dauer von bis zu einem Jahr gegeben werden.	Nicht E2
E3 Vergleichsintervention	<u>Stadium IIB/C:</u> Beobachtendes Abwarten^a <u>Stadium III:</u> Therapie nach ärztlicher Maßgabe^b	Nicht E3
E4 Patientenrelevante Endpunkte	Erhebung von mindestens einem patientenrelevanten Endpunkt aus den folgenden Endpunktkategorien: • Gesamtüberleben • 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 ^c
a: Innerhalb der vom G-BA festgelegten zVT „Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von Interferon alfa und beobachtendem Abwarten“ ist Interferon alfa seit 15.10.2021 nicht mehr im Vertrieb, weshalb von einer Einschränkung der zVT auf beobachtendes Abwarten ausgegangen wird. b: In seiner finalen Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV (Beratungsanforderung 2021-B-272) erachtet der G-BA die Therapien • Dabrafenib in Kombination mit Trametinib (nur für Patienten mit BRAF-V600-Mutation-positivem Melanom im Tumorstadium III nach vollständiger Resektion) • Nivolumab als geeignete Komparatoren im Rahmen einer klinischen Studie. c: 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. AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; BRAF: B-Raf Serin-Threonin-Kinase; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; kg: Kilogramm; KG: Körpergewicht; mg: Milligramm; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie		

Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel***Tumorstadium III, Patienten von 12 bis 17 Jahren***

Tabelle 4-2: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für die Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen – weitere Untersuchungen

Einschlusskriterien		Ausschlusskriterien
E1 Patientenpopulation	Adjuvante Behandlung des Melanoms im Tumorstadium III nach vollständiger Resektion bei Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren.	Nicht E1
E2 Intervention	Pembrolizumab 2 mg/kg KG bis zu einem Maximum von 200 mg alle drei Wochen als 30-minütige, intravenöse Infusion. Zur adjuvanten Behandlung des Melanoms sollte Pembrolizumab bis zum Auftreten eines Rezidivs, unzumutbarer Toxizität oder bis zu einer Dauer von bis zu einem Jahr gegeben werden.	Nicht E2
E3 Vergleichsintervention	Keine Einschränkungen	
E4 Patientenrelevante Endpunkte	Erhebung von mindestens einem patientenrelevanten Endpunkt aus den folgenden Endpunktkategorien: • Gesamtüberleben • Morbidität • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Nebenwirkungen	Nicht E4
E5 Studiendauer	Keine Einschränkungen	
E6 Studientyp	Randomisierte kontrollierte Studien, nicht randomisierte kontrollierte Studien, einarmige Studien, Beobachtungsstudien, prospektive Studien	Nicht E6 ^a
E7 Publikationstyp	Vollpublikation, Ergebnisbericht aus einem Studienregister bzw. Studienbericht verfügbar	Nicht E7 ^b
a: Dazu zählen insbesondere Einzelfallstudien. b: Nicht E7 sowie jeglicher Publikationstyp, in welchem keine zusätzlichen Informationen (zu bereits identifizierten Informationsquellen) dargestellt werden. Dies beinhaltet auch in der bibliografischen Literaturrecherche identifizierte Studienregistereinträge, welche ebenfalls in der Studienregistersuche identifiziert werden. kg: Kilogramm; KG: Körpergewicht; mg: Milligramm		

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

Tumorstadium IIB/C, Patienten ab 12 Jahren

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

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

Zur Bestimmung möglicher Effektmodifikatoren werden ergänzend auch die Ergebnisse der Subgruppenanalysen dargestellt. Für die patientenrelevanten Endpunkte aus den Endpunktkategorien Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen werden entsprechend der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA Subgruppen zu Alter, Geschlecht, Krankheitsschwere und Region dargestellt. Zudem werden alle a priori definierten Subgruppenmerkmale für den primären Endpunkt Rezidivfreies Überleben (RFS) untersucht.

Tumorstadium III, Patienten von 12 bis 17 Jahren

Es wurde keine für die Nutzenbewertung relevante RCT identifiziert. Da auch keine Studie in der Suche nach weiteren Untersuchungen im vorliegenden Anwendungsgebiet identifiziert werden konnte, kann ein sachgerechter Evidenztransfer, der den formalen Ansprüchen des G-BA gerecht wird, nicht vorgelegt werden. Somit wurde auch auf eine Suche nach RCT und weiteren Untersuchungen mit der zVT verzichtet.

Das Design und die Methodik der für die Nutzenbewertung unterstützenden Studie KEYNOTE 051 wird mit Hilfe des Transparent Reporting of Evaluations with Nonrandomized Designs (TREND)-Statements (Item 1 bis 13) für nicht randomisierte Interventionsstudien beschrieben und in Anhang 4-E des Modul 4B dargestellt.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Tumorstadium IIB/C, Patienten ab 12 Jahren

Mit der Studie KEYNOTE 716 stehen Daten zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen von Pembrolizumab gegenüber der zVT „Beobachtendes Abwarten“ operationalisiert als Placebo zur Verfügung. Die Studie KEYNOTE 716 ist eine randomisierte, multizentrische, Placebo-kontrollierte, doppelblinde Phase-III-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Pembrolizumab als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des Melanoms im Tumorstadium IIB/C nach vollständiger Resektion bei Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren und bei Erwachsenen.

Die Studie KEYNOTE 716 berichtet die für die vorliegende Nutzenbewertung patientenrelevanten Endpunkte der Endpunktkategorien Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen. Der Datenschnitt zur Interimsanalyse III (04.01.2022) stellt den Datenschnitt mit der längsten Beobachtungsdauer dar und wird für die vorliegende Nutzenbewertung 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 4-3.

Tabelle 4-3: Übersicht über die zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogenen Endpunkte der Studie KEYNOTE 716

Studie: KEYNOTE 716 ^a	Pembrolizumab			Placebo			Pembrolizumab vs. Placebo	
	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^{c,d} [95 %-KI]	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^{c,d} [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] ^e	p-Wert ^{e,f,g}
Morbidität (Time-To-Event Analyse)								
Rezidivfreies Überleben								
Rezidivfreies Überleben (INV, Hauptanalyse)	487	95 (19,5)	37,16 [-; -]	489	139 (28,4)	Nicht erreicht [-; -]	0,64 [0,50; 0,84]	< 0,001
Fernmetastasenfreies Überleben								
Fernmetastasenfreies Überleben (INV, Hauptanalyse)	487	63 (12,9)	Nicht erreicht [-; -]	489	95 (19,4)	Nicht erreicht [-; -]	0,64 [0,47; 0,88]	0,006
Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod								
Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod	487	68 (14,0)	36,60 [36,60; -]	489	122 (24,9)	Nicht erreicht [-; -]	0,51 [0,38; 0,69]	< 0,001
	N ^h	N ⁱ	Mittelwert zu Baseline (SD) ^j	Mittlere Änderung zu Baseline (SE) ^k	Pembrolizumab vs. Placebo			
					Mittelwert-differenz ^k [95 %-KI]	p-Wert ^k	Standardisierte Mittelwert-differenz ^l [95 %-KI]	
Morbidität (Longitudinale Analyse)								
Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand								
Ergebnisse für den Endpunkt Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30) über den Beobachtungszeitraum insgesamt (MMRM)								
Erschöpfung								
Pembrolizumab	483	430	12,58 (16,51)	7,67 (0,70)	3,37	< 0,001	0,18	
Placebo	486	449	14,40 (18,92)	4,30 (0,69)	[1,46; 5,27]		[0,08; 0,29]	

	N ^h	N ⁱ	Mittelwert zu Baseline (SD) ^j	Mittlere Änderung zu Baseline (SE) ^k	Pembrolizumab vs. Placebo		
					Mittelwert-differenz ^k [95 %-KI]	p-Wert ^k	Standardisierte Mittelwert-differenz ^l [95 %-KI]
Übelkeit und Erbrechen							
Pembrolizumab	483	430	1,12 (5,75)	1,97 (0,30)	0,40	0,339	-
Placebo	486	449	1,22 (5,26)	1,58 (0,30)	[-0,42; 1,21]		-
Schmerzen							
Pembrolizumab	483	430	11,05 (18,39)	4,48 (0,66)	2,65	0,004	0,15
Placebo	486	449	12,58 (19,18)	1,83 (0,65)	[0,86; 4,44]		[0,05; 0,24]
Dyspnoe							
Pembrolizumab	483	430	7,21 (15,84)	4,81 (0,62)	1,87	0,030	0,11
Placebo	486	449	5,86 (14,18)	2,94 (0,61)	[0,19; 3,56]		[0,01; 0,21]
Schlaflosigkeit							
Pembrolizumab	483	430	17,60 (25,20)	1,92 (0,80)	0,54	0,627	-
Placebo	486	449	17,52 (23,99)	1,38 (0,79)	[-1,63; 2,71]		-
Appetitverlust							
Pembrolizumab	483	430	3,10 (10,21)	2,97 (0,52)	1,44	0,045	0,10
Placebo	486	449	5,12 (15,14)	1,54 (0,51)	[0,03; 2,85]		[0,00; 0,19]
Verstopfung							
Pembrolizumab	483	430	6,98 (17,12)	0,99 (0,57)	-0,17	0,824	-
Placebo	486	449	7,72 (18,09)	1,16 (0,56)	[-1,71; 1,36]		-
Diarrhö							
Pembrolizumab	483	430	6,51 (15,73)	1,62 (0,52)	1,92	0,008	0,12
Placebo	486	449	5,49 (14,24)	-0,31 (0,51)	[0,51; 3,34]		[0,03; 0,21]
Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) über den Beobachtungszeitraum insgesamt (MMRM)							
EQ-5D VAS							
Pembrolizumab	483	437	84,41 (12,72)	-2,29 (0,46)	-1,45	0,022	-0,12
Placebo	486	458	84,94 (12,77)	-0,84 (0,45)	[-2,69; -0,21]		[-0,22; -0,02]
Gesundheitsbezogene Lebensqualität							
Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) über den Beobachtungszeitraum insgesamt (MMRM)							
Globaler Gesundheitsstatus							
Pembrolizumab	483	430	81,80 (16,28)	-4,53 (0,54)	-2,46	0,001	-0,16
Placebo	486	449	81,16 (16,00)	-2,07 (0,53)	[-3,93; -0,98]		[-0,26; -0,07]
Körperliche Funktion							
Pembrolizumab	483	430	92,05 (12,49)	-2,89 (0,47)	--0,90	0,169	-
Placebo	486	449	91,83 (13,77)	-1,99 (0,46)	[-2,18; 0,38]		-
Rollenfunktion							
Pembrolizumab	483	430	90,23 (19,25)	-2,90 (0,66)	-2,67	0,004	-0,15
Placebo	486	449	89,01 (20,91)	-0,24 (0,65)	[-4,46; -0,87]		[-0,25; -0,05]
Emotionale Funktion							
Pembrolizumab	483	430	84,86 (17,71)	0,02 (0,58)	-1,15	0,149	-
Placebo	486	449	84,73 (17,09)	1,18 (0,57)	[-2,72; 0,41]		-
Kognitive Funktion							
Pembrolizumab	483	430	92,79 (13,11)	-3,97 (0,54)	-0,96	0,195	-
Placebo	486	449	92,02 (14,48)	-3,02 (0,53)	[-2,41; 0,49]		-
Soziale Funktion							
Pembrolizumab	483	430	91,82 (15,72)	-1,60 (0,60)	-2,44	0,003	-0,15
Placebo	486	449	90,05 (19,16)	0,84 (0,59)	[-4,06; -0,82]		[-0,25; -0,05]

	Pembrolizumab			Placebo			Pembrolizumab vs. Placebo	
	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^{c,d} [95 %-KI]	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^{c,d} [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] ^e	p-Wert ^{e,f,g}
Nebenwirkungen (Time-To-Event Analyse)								
Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten								
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	483	103 (21,3)	Nicht erreicht [-; -]	486	94 (19,3)	Nicht erreicht [-; -]	1,17 [0,88; 1,54]	0,284
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)	483	137 (28,4)	Nicht erreicht [63,0; -]	486	97 (20,0)	81,1 [64,3; -]	1,57 [1,21; 2,04]	< 0,001
Therapieabbruch wegen Unerwünschter Ereignisse	483	83 (17,2)	Nicht erreicht [-; -]	486	22 (4,5)	Nicht erreicht [-; -]	4,18 [2,61; 6,69]	< 0,001
a: Datenschnitt: 04.01.2022 b: Anzahl der Patienten: Für die Endpunktkategorien Morbidität: Intention-To-Treat Population; für die Endpunktkategorien Nebenwirkungen: All-Participants-as-Treated Population c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten d: Für die Endpunktkategorien Morbidität: Mediane Ereigniszeit in Monaten; für die Endpunktkategorien Nebenwirkungen: Mediane Ereigniszeit in Wochen e: Für die Endpunktkategorien Morbidität: Cox-Regressions-Modell mit Efron's Methode des tie handling mit Behandlung als Kovariate stratifiziert nach T-Klassifikation (T3b vs. T4a vs. T4b) f: Für die Endpunktkategorien Nebenwirkungen: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate (Wald-Konfidenzintervall) g: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme) h: Anzahl der Patienten: Full-Analysis-Set Population i: Anzahl der Patienten für die Daten vorliegen j: Der Mittelwert und die Standardabweichung zu Baseline werden basierend auf der Anzahl der Patienten berechnet, für die Daten vorliegen k: MMRM: Änderung zu Baseline mit Behandlung, Erhebungszeitpunkt und Wert zu Baseline als Kovariate, einem randomisierten Intercept und stratifiziert nach T-Klassifikation (T3b vs. T4a vs. T4b). Die Zeit wurde als kontinuierliche Variable im Modell verwendet. Für das Modell wurde die „Spatial Power“ Kovarianzmatrix verwendet l: Die standardisierte mittlere Differenz (Hedges' g) wird nur berechnet, wenn das Konfidenzintervall für die Mittelwertsdifferenz die Null ausschließt CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Core 30; EQ-5D: European Quality of Life 5 Dimensions; INV: Prüfarzt (Investigator); KI: Konfidenzintervall; MMRM: Mixed-Effect Model Repeated Measures; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; VAS: Visuelle Analogskala								

Tumorstadium III, Patienten von 12 bis 17 Jahren

Die verfügbaren Daten zu pädiatrischen Patienten aus der Studie KEYNOTE 051 (siehe Modul 4B) zeigen, dass das Sicherheitsprofil von Pembrolizumab als Monotherapie bei pädiatrischen und erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenen Krebserkrankungen als vergleichbar angesehen werden kann und im Hinblick auf die vorliegenden Studiendaten keine neuen Sicherheitssignale aufgetreten sind. Dies wird auch für Kinder und Jugendliche ab 12 Jahren mit einem Melanom im Tumorstadium III nach vollständiger Resektion angenommen.

Die Studie KEYNOTE 051 wurde für die Zulassungserweiterung für pädiatrische Patienten mit Melanom, also für das vorliegende Anwendungsgebiet A und B zur Zulassung eingereicht, um die Bereitstellung der verfügbaren Sicherheitsdaten bei pädiatrischen Patienten mit fortgeschrittenen Krebserkrankungen zu gewährleisten. Darüber hinaus hat die Studie KEYNOTE 051 die Wirksamkeit von Pembrolizumab bei einer Kohorte pädiatrischer Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem klassischem Hodgkin-Lymphom (rrcHL) gezeigt, was zur

Zulassung für die pädiatrischen Patienten ab 3 Jahren mit rcHL nach Versagen einer autologen Stammzelltransplantation (auto-SZT) oder nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien, wenn eine auto-SZT nicht in Frage kommt, geführt hat. Auch für die vorliegende Indikationserweiterung wird aufgrund der Ähnlichkeit der Erkrankung von Erwachsenen und Kindern und Jugendlichen (siehe Modul 3A) sowie der Vergleichbarkeit des Wirkmechanismus (siehe Modul 2) die Wirksamkeit von Pembrolizumab bei Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren mit einem Melanom im Tumorstadium III nach vollständiger Resektion durch Extrapolation angenommen.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen – Tumorstadium IIB/C, Patienten ab 12 Jahren

Die Ableitung des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens im vorliegenden Anwendungsgebiet erfolgt auf Basis der Gesamtstudienpopulation der Studie KEYNOTE 716. In dieser Studie erfolgte die Verabreichung des zu bewertenden Arzneimittels zulassungskonform und mit Placebo im Kontrollarm wird die zVT „Beobachtendes Abwarten“ korrekt umgesetzt. Für die Endpunktkategorie Mortalität liegen zum Zeitpunkt der Einreichung des vorliegenden Dossiers keine bewertungsrelevanten Daten für die Studie KEYNOTE 716 vor. In den bisher erfolgten Datenschnitten, auch im aktuellen Datenschnitt (Interimsanalyse III) vom 04.01.2022, war keine Auswertung des sekundären Endpunkts Gesamtüberleben vorgesehen.

Im Einzelnen begründet sich der Zusatznutzen von Pembrolizumab zur adjuvanten Behandlung des Melanoms in den Tumorstadien IIB oder IIC nach vollständiger Resektion bei Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren und Erwachsenen in Bezug auf die Endpunktkategorien Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen wie folgt:

Morbidität

Der Zusatznutzen in der Kategorie Morbidität wird vorrangig anhand des Endpunkts Rezidivfreies Überleben bewertet, da die Vermeidung des Auftretens eines Rezidivs dem primären Behandlungsziel in der adjuvanten Behandlung des Melanoms entspricht. Zusätzlich werden in der Kategorie Morbidität die Endpunkte Fernmetastasenfreies Überleben, Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod, die Symptomskalen Erschöpfung, Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen, Atemnot (Dyspnoe), Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Verstopfung, Diarrhö des European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30 (EORTC QLQ-C30) und die visuelle Analogskala (VAS) des EuroQoL-5D (EQ-5D) betrachtet.

Rezidivfreies Überleben

Für das Rezidivfreie Überleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil (Hazard Ratio; HR [95 %-KI]: 0,64 [0,50; 0,84]; $p < 0,001$) zugunsten von Pembrolizumab gegenüber Placebo. Dies entspricht einer Verringerung des Risikos für das Auftreten eines Rezidivs unter Pembrolizumab im Vergleich zu beobachtendem Abwarten um 36 %.

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

Für den Endpunkt Rezidivfreies Überleben ergibt sich somit ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** von Pembrolizumab gegenüber Placebo.

Fernmetastasenfreies Überleben

Für das Fernmetastasenfreie Überleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil (HR [95 %-KI]: 0,64 [0,47; 0,88]; $p = 0,006$) zugunsten von Pembrolizumab gegenüber Placebo.

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

Für den Endpunkt Fernmetastasenfreies Überleben ergibt sich somit ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** von Pembrolizumab gegenüber Placebo.

Zeit bis zu ersten Folgetherapie oder Tod

Bezüglich des Endpunkts Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil (HR [95 %-KI]: 0,51 [0,38; 0,69]; $p < 0,001$) zugunsten von Pembrolizumab gegenüber Placebo.

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

Für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod ergibt sich somit ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** von Pembrolizumab gegenüber Placebo.

Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand

Für den Endpunkt Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand zeigt sich weder in den Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 noch der EQ-5D VAS ein klinisch relevanter Unterschied zwischen Pembrolizumab und Placebo. Somit ist festzuhalten, dass die Behandlung mit Pembrolizumab im vorliegenden Anwendungsgebiet trotz höherer Raten bei den unerwünschten Ereignissen im Vergleich zu Placebo über den gesamten Zeitverlauf keine klinisch relevanten negativen Auswirkungen auf die Krankheitssymptomatik und den Gesundheitszustand hat.

Unabhängig von dem Vergleich zu Placebo, zeigt sich bei der Betrachtung der Krankheitssymptomatik und des Gesundheitszustands über den Zeitverlauf der Behandlung mit Pembrolizumab zudem, dass diese sich nicht relevant verschlechtern, sondern auf gleichem Niveau bleiben.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Krankheitssymptomatik (anhand des EORTC QLQ-C30) und Gesundheitszustand (anhand der EQ-5D VAS) ist als niedrig zu bewerten.

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

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigt sich weder im Globalen Gesundheitsstatus noch in den Funktionsskalen Körperliche Funktion, Rollenfunktion, Emotionale Funktion, Kognitive Funktion und Soziale Funktion des EORTC QLQ-C30 ein klinisch relevanter Unterschied zwischen Pembrolizumab und Placebo. Somit ist festzuhalten, dass die Behandlung von Pembrolizumab im vorliegenden Anwendungsgebiet trotz höherer UE-Raten im Vergleich zu Placebo keine negativen Auswirkungen auf die Gesundheitsbezogene Lebensqualität hat.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität ist als niedrig zu bewerten und ein **Zusatznutzen** von Pembrolizumab gegenüber Placebo als **nicht belegt** anzusehen. Die Tatsache, dass im kurativen Setting, während der adjuvanten Behandlung des Melanoms, die Lebensqualität im Vergleich zum beobachtenden Abwarten über die Zeit erhalten bleibt, wird als Erfolg angesehen. Die Gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten wird durch die aktive Therapie mit Pembrolizumab nicht beeinträchtigt.

Nebenwirkungen

Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten

Bei den Gesamtraten der unerwünschten Ereignisse zeigen sich bei den Schweren unerwünschten Ereignissen (Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE]-Grad 3-5) (HR [95 %-KI]: 1,57 [1,21; 2,04]; $p < 0,001$) und bei Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (HR [95 %-KI]: 4,18 [2,61; 6,69]; $p < 0,001$) signifikante Unterschiede zuungunsten von Pembrolizumab im Vergleich zu Placebo.

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

In der Gesamtschau zeigen sich, wie bei einer Placebo-kontrollierten Studie zu erwarten, Effekte zuungunsten von Pembrolizumab. Jedoch ist das Verträglichkeitsprofil von Pembrolizumab im vorliegenden Anwendungsgebiet konsistent mit den bisherigen Erkenntnissen aus früheren Pembrolizumab-Studien. Es wurden keine neuen Sicherheitssignale beobachtet und das bei Patienten in der Studie KEYNOTE 716 beobachtete Sicherheitsprofil von Pembrolizumab stimmt in der Gesamtschau mit dem (bereits in der Fachinformation ausgewiesenen) Sicherheitsprofil von Pembrolizumab überein.

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

Fazit

Die für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogene Studie KEYNOTE 716 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 716 lässt sich somit ein Hinweis für einen Zusatznutzen ableiten.

Insgesamt erweist sich Pembrolizumab im vorliegenden Anwendungsgebiet als ein äußerst effektives Arzneimittel bei der adjuvanten Behandlung des Melanoms im Tumorstadium IIB/C nach vollständiger Resektion bei Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren und Erwachsenen. Durch eine Behandlung mit Pembrolizumab kann von einer gegenüber der zVT bisher nicht erreichten deutlichen Verbesserung des therapierelevanten Nutzens ausgegangen werden. Im Vergleich zum beobachtenden Abwarten (in der Studie als Placebo-Gabe operationalisiert) ermöglicht die Anwendung von Pembrolizumab eine deutliche Verringerung des Risikos für das Auftreten eines Rezidivs, im Speziellen auch das Auftreten einer Fernmetastase, und damit letztlich eine langfristige und dauerhafte Krankheitsfreiheit. Unter der Behandlung mit Pembrolizumab benötigten weniger Patienten eine Folgetherapie, welche eine körperliche und psychosoziale Belastung für den Patienten darstellt. Zusätzlich zeigte sich für Pembrolizumab ein Vorteil in der Zeit bis zur ersten Folgetherapie, ein unmittelbares Maß für die Wirksamkeit der adjuvanten Therapie.

Wie bei einer Placebo-kontrollierten Studie zu erwarten, zeigen sich bei den Unerwünschten Ereignissen Effekte zuungunsten von Pembrolizumab. Jedoch ist festzuhalten, dass das Verträglichkeitsprofil von Pembrolizumab im vorliegenden Anwendungsgebiet konsistent mit den bisherigen Erkenntnissen aus früheren Pembrolizumab-Studien ist. Es wurden keine neuen Sicherheitssignale beobachtet und das bei Patienten in der Studie KEYNOTE 716 beobachtete Sicherheitsprofil von Pembrolizumab stimmt in der Gesamtschau mit dem (bereits in der Fachinformation ausgewiesenen) Sicherheitsprofil von Pembrolizumab überein. Zudem konnten bei den Immunvermittelten unerwünschten Ereignissen keine neuen indikationsspezifischen immunvermittelten unerwünschten Ereignisse unter Pembrolizumab festgestellt werden. Die Ereignisse in der Kategorie Nebenwirkungen werden vor dem Hintergrund des vorliegenden kurativen Therapieanspruches gewichtet. Diese stellen die Vorteile in der Vermeidung von Rezidiven nicht infrage.

Bei den patientenberichteten Endpunkten zu Lebensqualität und Krankheitssymptomatik ergibt sich kein klinisch relevanter Unterschied zwischen Pembrolizumab und Placebo. Somit ist anzunehmen, dass die erhöhten UE-Raten die Krankheitssymptomatik und die Gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten, welche mit Pembrolizumab behandelt werden, nicht beeinflussen.

Zusammenfassend steht der ausgeprägten Wirksamkeit von Pembrolizumab im vorliegenden Anwendungsgebiet ein zu bisherigen Erkenntnissen konsistentes Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil gegenüber. Erwartungsgemäß wird die Verminderung von Rezidiven

zwar von einer höheren Rate der unerwünschten Ereignisse begleitet, jedoch wird die Vermeidung eines Rezidivs, einer Fernmetastase und einer Folgetherapie als deutlich wichtiger angesehen und ist primäres Behandlungsziel bei der adjuvanten Behandlung des Melanoms. Zudem ergaben sich trotz höherer Raten bei den unerwünschten Ereignissen keine negativen Auswirkungen auf die Krankheitssymptomatik und Gesundheitsbezogene Lebensqualität, weshalb aus Sicht von MSD das Ausmaß des Zusatznutzens durch die unerwünschten Ereignisse nicht herabgestuft werden sollte. Zusammenfassend bedeutet dies, dass Patienten bei der adjuvanten Behandlung des Melanoms im Tumorstadium IIB/C nach vollständiger Resektion bei Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren und Erwachsenen durch eine Pembrolizumab-Behandlung zum einen von der beträchtlichen Wirksamkeit von Pembrolizumab profitieren, zum anderen aber keine Nachteile hinsichtlich der Krankheitssymptomatik und der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität zu befürchten haben.

In der Gesamtschau ergibt sich somit ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** von Pembrolizumab im Vergleich zum beobachtenden Abwarten bei der adjuvanten Behandlung des Melanoms im Tumorstadium IIB/C nach vollständiger Resektion bei Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren und Erwachsenen.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen - Tumorstadium III, Patienten von 12 bis 17 Jahren

Für Kinder und Jugendliche ab 12 Jahren mit einem Melanom im Tumorstadium III nach vollständiger Resektion liegt weder eine RCT noch eine andere Studie mit geringerer Evidenzstufe vor. Daher wird dem Vorgehen der EMA gefolgt, die im Rahmen des Zulassungsprozesses die verfügbare Evidenz aus weiteren Studien mit Pembrolizumab bewertet und somit auch die vorliegende Evidenz aus der Studie KEYNOTE 051 zu Wirksamkeit und Sicherheit bei Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren heranzieht. Des Weiteren unterstützen Wirksamkeitsdaten und Daten zur Sicherheit aus Studien mit erwachsenen Melanom-Patienten dieses Vorgehen (KEYNOTE 006, KEYNOTE 054, KEYNOTE 716).

Um dem ungedeckten therapeutischen Bedarf gerecht zu werden und insbesondere den Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren eine zugelassene Behandlungsoption zur Verfügung zu stellen, wurde die Zulassung für diese Patientenpopulation unter Heranziehen der vorliegenden Evidenz bei erwachsenen Melanom-Patienten sowie pädiatrischen Patienten mit fortgeschrittenen Krebserkrankungen erteilt.

Durch die Zulassung ist in dieser besonderen Situation ein Nutzen durch die Verfügbarkeit einer zugelassenen Behandlungsoption für Kinder und Jugendliche ab 12 Jahren mit einem Melanom im Tumorstadium III nach vollständiger Resektion gegeben. Bei der Beratung 2021-B-272 zur zVT mit dem G-BA wurden die Stellungnahmen der medizinischen Fachgesellschaften (Arbeitsgemeinschaft für Dermatologische Onkologie [ADO] der Deutschen Krebsgesellschaft [DKG], Deutsche Dermatologische Gesellschaft [DDG] und Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie [DGHO]) zu den möglichen Therapieoptionen besprochen. Hierbei wurden dieselben Therapieoptionen genannt, die letztendlich auch in der

zVT des G-BA zu finden sind. Darüber hinaus wurde von den medizinischen Fachgesellschaften aber auch Pembrolizumab als eine adäquate Therapieoption für Kinder und Jugendliche ab 12 Jahren mit einem Melanom im Tumorstadium III genannt. Somit kann unter Berücksichtigung des therapeutischen Bedarfs und der Stellungnahmen der medizinischen Fachgesellschaften Pembrolizumab in der patientenindividuellen Abwägung eine relevante Therapieoption darstellen. Da Pembrolizumab als Monotherapie nicht als zVT für sich selbst gelistet werden kann, scheidet es als zVT hinsichtlich der Fragestellung der Nutzenbewertung aus.

Fazit

Insgesamt wird aufgrund dieser besonderen Situation der Vorgehensweise der EMA sowie den medizinischen Fachgesellschaften gefolgt und Pembrolizumab als relevante Therapieoption gewertet. Aus den beschriebenen Gründen kann der Zusatznutzen nicht quantifiziert werden, weswegen ein **Anhaltspunkt** für einen **nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** abgeleitet wird.

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 im Vergleich zur zVT bei Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren und Erwachsenen mit einem Melanom in den Tumorstadien IIB, IIC oder III nach vollständiger Resektion.

Patientenpopulation

Im vorliegenden Anwendungsgebiet A handelt es sich um die Indikationserweiterung von Pembrolizumab (KEYTRUDA®) als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des Melanoms in den Tumorstadien IIB, IIC oder III nach vollständiger Resektion bei Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren und Erwachsenen (1). Aufgrund der bereits erfolgten Nutzenbewertung zu Pembrolizumab zur adjuvanten Behandlung des Melanoms im Tumorstadium III mit Lymphknotenbeteiligung nach vollständiger Resektion für Erwachsene (G-BA Vorgangsnummer 2019-04-01-D-446) werden im Tumorstadium III für die vorliegende Nutzenbewertung ausschließlich Kinder und Jugendliche ab 12 Jahren betrachtet. Insgesamt werden somit in der hier vorliegenden Nutzenbewertung von Pembrolizumab im Anwendungsgebiet A zwei Patientenpopulationen einbezogen. Nachfolgend werden diese

Patientenpopulationen wann immer zutreffend getrennt nach Tumorstadium dargestellt und als adjuvante Behandlung des Melanoms in den Tumorstadien IIB oder IIC nach vollständiger Resektion bei Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren und Erwachsenen (Tumorstadium IIB/C, Patienten ab 12 Jahren), bzw. als adjuvanten Behandlung des Melanoms im Tumorstadium III nach vollständiger Resektion bei Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren (Tumorstadium III, Patienten von 12 bis 17 Jahren) benannt.

Intervention

Für die adjuvante Behandlung von Erwachsenen mit einem Melanom in den Tumorstadien IIB oder IIC nach vollständiger Resektion beträgt die empfohlene Dosis von Pembrolizumab 200 mg alle drei Wochen oder 400 mg alle sechs Wochen, die als intravenöse Infusion über 30 Minuten verabreicht wird. Die Patienten sollten mit Pembrolizumab (KEYTRUDA®) bis zum Auftreten eines Rezidivs, unzumutbarer Toxizität oder bis zu einer Dauer von bis zu einem Jahr behandelt werden (1).

Für die adjuvante Behandlung von Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren mit einem Melanom in den Tumorstadien IIB, IIC oder III nach vollständiger Resektion beträgt die empfohlene Dosis von Pembrolizumab 2 mg/kg Körpergewicht (bis zu einem Maximum von 200 mg) alle drei Wochen, die als intravenöse Infusion über 30 Minuten verabreicht wird. Die Patienten sollten mit Pembrolizumab (KEYTRUDA®) bis zum Auftreten eines Rezidivs, unzumutbarer Toxizität oder bis zu einer Dauer von bis zu einem Jahr behandelt werden (1).

Vergleichstherapie

Tumorstadium IIB/C, Patienten ab 12 Jahren

Der G-BA legte im Rahmen der Beratungsanforderung 2021-B-162 die zVT zur adjuvanten Behandlung des Melanoms in den Tumorstadien IIB oder IIC nach vollständiger Resektion bei Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren und Erwachsenen wie folgt fest (2):

„Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von Interferon alfa und beobachtendem Abwarten“

MSD folgt der Entscheidung des G-BA hinsichtlich der zVT „Beobachtendes Abwarten“ für die unter Anwendungsgebiet A betrachtete Patientenpopulation in den Tumorstadien IIB oder IIC nach vollständiger Resektion. Interferon alfa wird nicht berücksichtigt, da dieses am 15.10.2021 als außer Vertrieß gekennzeichnet wurde und somit nicht mehr für die adjuvante Behandlung des Melanoms in den Tumorstadien IIB oder IIC nach vollständiger Resektion zur Verfügung steht (3, 4). Im Rahmen einer klinischen Studie kann die Operationalisierung des „Beobachtenden Abwartens“ als Placebo-Gabe durchgeführt werden. Dieser Vergleich wird im vorliegenden Nutzendossier dargestellt. Damit erbringt MSD für das Anwendungsgebiet den Nachweis des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens gegenüber der vom G-BA definierten zVT anhand eines direkten Vergleichs (siehe Abschnitt 4.3.1.3).

Tumorstadium III, Patienten von 12 bis 17 Jahren

Der G-BA legte im Rahmen der Beratungsanforderung 2021-B-272 die zVT zur adjuvanten Behandlung des Melanoms im Tumorstadium III nach vollständiger Resektion bei Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren wie folgt fest (5):

„Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von

- Dabrafenib in Kombination mit Trametinib (nur für Patienten mit BRAF-V600-Mutation-positivem Melanom im Tumorstadium III nach vollständiger Resektion)

und

- Nivolumab“

MSD folgt der Entscheidung des G-BA hinsichtlich der festgelegten zVT.

Endpunkte

Die Bewertung erfolgt hinsichtlich der patientenrelevanten Endpunkte der Endpunktkategorien Mortalität¹, 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“ (6). Der Nutzen einer Maßnahme soll sich dabei auf den Patienten beziehen und patientenrelevante Endpunkte beeinflussen, wobei als patientenrelevant in diesem Zusammenhang verstanden werden soll „wie eine Patientin oder ein Patient fühlt, ihre oder seine Funktionen und Aktivitäten wahrnehmen kann oder ob sie oder er überlebt“ (7).

Studientypen***Tumorstadium IIB/C, Patienten ab 12 Jahren***

Die Bewertung wird auf Grundlage einer RCT (KEYNOTE 716) zur oben genannten Fragestellung vorgenommen.

Tumorstadium III, Patienten von 12 bis 17 Jahren

Für die Nutzenbewertung von Pembrolizumab zur adjuvanten Behandlung des Melanoms im Tumorstadium III nach vollständiger Resektion bei Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren wird, sofern keine RCT identifiziert werden kann, ein Evidenztransfer in Betracht gezogen. Ein Evidenztransfer erlaubt es gemäß EU-Kinderverordnung (EG) Nr. 1901/2006 und in Anlehnung an das „Reflection paper on the use of extrapolation in the development of medicines for paediatrics“ der EMA, Erkenntnisse über die Wirksamkeit und Sicherheit von Pembrolizumab von Erwachsenen auf Kinder und Jugendliche zu übertragen (8, 9). Auch im Rahmen der Nutzenbewertung ist die Übertragung von Evidenz von Erwachsenen auf Kinder und Jugendliche in der AM-NutzenV verankert (10). Voraussetzung für einen Evidenztransfer

ist die Vergleichbarkeit zwischen Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren und Erwachsenen hinsichtlich folgender drei Kriterien (10) :

1. Wirkmechanismus des Arzneimittels
2. Erkrankungsbild
3. Wirksamkeit und Sicherheit

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 – Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tumorstadium IIB/C, Patienten ab 12 Jahren

Das untersuchte Anwendungsgebiet A umfasst die *Patientenpopulation* der Kinder und Jugendlichen ab 12 Jahren und Erwachsene mit adjuvanter Behandlung des Melanoms in den Tumorstadien IIB oder IIC nach vollständiger Resektion.

Die *Prüfintervention* ist Pembrolizumab (KEYTRUDA®) als Monotherapie, die gemäß den Angaben der Fachinformation zulassungskonform bei Erwachsenen in einer Dosierung von 200 mg alle drei Wochen oder 400 mg alle sechs Wochen als 30-minütige intravenöse Infusion, bzw. bei Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren in einer Dosierung von 2 mg/kg Körpergewicht (bis zu einem Maximum von 200 mg) alle drei Wochen als 30-minütige intravenöse Infusion angewendet werden muss (1). Zur adjuvanten Behandlung des Melanoms sollte Pembrolizumab bis zum Auftreten eines Rezidivs, unzumutbarer Toxizität oder bis zu einer Dauer von bis zu einem Jahr gegeben werden.

Die *Vergleichsintervention* entspricht der zVT des G-BA (2), eine „Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von Interferon alfa und beobachtendem Abwarten“. Da Interferon alfa seit 15.10.2021 nicht mehr im Vertrieb ist, wird von einer Einschränkung der zVT auf beobachtendes Abwarten ausgegangen (3, 4). Hierbei kann das beobachtende Abwarten als Placebo operationalisiert werden.

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

Die *Studiendauer* bzw. der Behandlungszeitraum werden nicht eingeschränkt, jedoch ist zu beachten, dass die zulassungskonforme adjuvante Behandlung mit Pembrolizumab (KEYTRUDA®) bis zum Auftreten eines Rezidivs, unzumutbarer Toxizität oder bis zu einer Dauer von bis zu einem Jahr durchgeführt werden sollte (1).

Um Studien hochgradiger Evidenz zu identifizieren, wurde 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 4-4).

Tumorstadium III, Patienten von 12 bis 17 Jahren

Das untersuchte Anwendungsgebiet A umfasst außerdem die *Patientenpopulation* der Kinder und Jugendlichen ab 12 Jahren mit adjuvanter Behandlung des Melanoms im Tumorstadium III nach vollständiger Resektion.

Die *Prüfintervention* ist Pembrolizumab (KEYTRUDA®) als Monotherapie, die gemäß den Angaben der Fachinformation zulassungskonform bei Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren in einer Dosierung von 2 mg/kg Körpergewicht (bis zu einem Maximum von 200 mg) alle drei Wochen als 30-minütige intravenöse Infusion angewendet werden muss (1). Zur adjuvanten Behandlung des Melanoms sollte Pembrolizumab bis zum Auftreten eines Rezidivs, unzumutbarer Toxizität oder bis zu einer Dauer von bis zu einem Jahr gegeben werden.

Die *Vergleichsintervention* entspricht der zVT des G-BA (2), eine „Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von

- Dabrafenib in Kombination mit Trametinib (nur für Patienten mit BRAF-V600-Mutation-positivem Melanom im Tumorstadium III nach vollständiger Resektion)
- oder
- Nivolumab“

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

Die *Studiendauer* bzw. der Behandlungszeitraum werden nicht eingeschränkt, jedoch ist zu beachten, dass die zulassungskonforme adjuvante Behandlung mit Pembrolizumab (KEYTRUDA®) bis zum Auftreten eines Rezidivs, unzumutbarer Toxizität oder bis zu einer Dauer von bis zu einem Jahr durchgeführt werden sollte (1).

Um Studien hochgradiger Evidenz zu identifizieren, wurde 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 4-4).

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

Einschlusskriterien		Ausschlusskriterien
E1 Patientenpopulation	Adjuvante Behandlung des Melanoms im Tumorstadium IIB/C nach vollständiger Resektion bei Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren und Erwachsenen. Adjuvante Behandlung des Melanoms im Tumorstadium III nach vollständiger Resektion bei Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren.	Nicht E1
E2 Prüfintervention	<u>Erwachsene Patienten:</u> Pembrolizumab 200 mg alle drei Wochen oder 400 mg alle sechs Wochen als 30-minütige, intravenöse Infusion (1) <u>Kinder und Jugendliche ab 12 Jahren:</u> Pembrolizumab 2 mg/kg KG bis zu einem Maximum von 200 mg alle drei Wochen als 30-minütige, intravenöse Infusion (1) Zur adjuvanten Behandlung des Melanoms sollte Pembrolizumab bis zum Auftreten eines Rezidivs, unzumutbarer Toxizität oder bis zu einer Dauer von bis zu einem Jahr gegeben werden.	Nicht E2
E3 Vergleichsintervention	<u>Stadium IIB/C:</u> Beobachtendes Abwarten ^a <u>Stadium III:</u> Therapie nach ärztlicher Maßgabe ^b	Nicht E3

Einschlusskriterien		Ausschlusskriterien
E4 Patientenrelevante Endpunkte	Erhebung von mindestens einem patientenrelevanten Endpunkt aus den folgenden Endpunktkategorien: • Gesamtüberleben • 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 ^c
a: Innerhalb der vom G-BA festgelegten zVT „Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von Interferon alfa und beobachtendem Abwarten“ (2) ist Interferon alfa seit 15.10.2021 nicht mehr im Vertrieb, weshalb von einer Einschränkung der zVT auf beobachtendes Abwarten ausgegangen wird (3, 4). b: In seiner finalen Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV (Beratungsanforderung 2021-B-272, (5)) erachtet der G-BA die Therapien • Dabrafenib in Kombination mit Trametinib (nur für Patienten mit BRAF-V600-Mutation-positivem Melanom im Tumorstadium III nach vollständiger Resektion) • Nivolumab als geeignete Komparatoren im Rahmen einer klinischen Studie. c: 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. AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; BRAF: B-Raf Serin-Threonin-Kinase; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; kg: Kilogramm; KG: Körpergewicht; mg: Milligramm; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie		

Begründung der Wahl der Selektionskriterien – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Generell sollte die Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens von Arzneimitteln auf RCT basieren, da diese die höchste Ergebnissicherheit aufweisen. Bei Studien mit besonders schutzbedürftigen Patienten, wie den pädiatrischen Patienten, unterliegen das Studiendesign und die Patientenzahl einigen Limitationen. Für die Beantwortung der Fragestellung wurde daher in Ergänzung zu der oben genannten Recherche nach RCT, nicht randomisierten kontrollierten Studien, einarmigen Studien, Beobachtungsstudien, prospektiven Studien mit Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren ohne Einschränkung der Vergleichstherapie gesucht, um Evidenz der besten verfügbaren Evidenzstufe zu Pembrolizumab im zu bewertenden Anwendungsgebiet zu identifizieren. Eine Übersicht findet sich in Tabelle 4-5.

Tabelle 4-5: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für die Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen

Einschlusskriterien		Ausschlusskriterien
E1 Patientenpopulation	Adjuvante Behandlung des Melanoms im Tumorstadium III nach vollständiger Resektion bei Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren.	Nicht E1
E2 Prüfintervention	Pembrolizumab 2 mg/kg KG bis zu einem Maximum von 200 mg alle drei Wochen als 30-minütige, intravenöse Infusion (1). Zur adjuvanten Behandlung des Melanoms sollte Pembrolizumab bis zum Auftreten eines Rezidivs, unzumutbarer Toxizität oder bis zu einer Dauer von bis zu einem Jahr gegeben werden.	Nicht E2
E3 Vergleichsintervention	Keine Einschränkungen	
E4 Patientenrelevante Endpunkte	Erhebung von mindestens einem patientenrelevanten Endpunkt aus den folgenden Endpunktkategorien: • Gesamtüberleben • Morbidität • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Nebenwirkungen	Nicht E4
E5 Studiendauer	Keine Einschränkungen	
E6 Studientyp	Randomisierte kontrollierte Studien, nicht randomisierte kontrollierte Studien, einarmige Studien, Beobachtungsstudien, prospektive Studien	Nicht E6 ^a
E7 Publikationstyp	Vollpublikation, Ergebnisbericht aus einem Studienregister bzw. Studienbericht verfügbar	Nicht E7 ^b
a: Dazu zählen insbesondere Einzelfallstudien. b: Nicht E7 sowie jeglicher Publikationstyp, in welchem keine zusätzlichen Informationen (zu bereits identifizierten Informationsquellen) dargestellt werden. Dies beinhaltet auch in der bibliografischen Literaturrecherche identifizierte Studienregistereinträge, welche ebenfalls in der Studienregistersuche identifiziert werden. kg: Kilogramm; KG: Körpergewicht; mg: Milligramm		

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.

Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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 (11). Die Suchstrategie in der Cochrane-Datenbank wird hinsichtlich des Studientyps nicht eingeschränkt. Es werden keine Jahreseinschränkungen und Einschränkungen hinsichtlich der Sprache vorgenommen.

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

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

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

Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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 und Intervention aufgebaut. Die Suchstrategie wird hinsichtlich des Studientyps nicht eingeschränkt. Während des Screening-Prozesses erfolgt die Selektion nach Studientyp. Es werden nicht-RCT berücksichtigt (z. B. einarmige Studien, Beobachtungsstudien, retrospektive Studien). 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 4.3.2.3.1.2 beschrieben.

Die Suchstrategien und die Anzahl der Treffer sind in Anhang 4-A4 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/arzneimittel-informationssystem/index.html>) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken anderer pharmazeutischer Unternehmer ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

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

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

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

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

Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

- ClinicalTrials.gov
- EU-CTR
- ICTRP

Es werden keine Jahreseinschränkungen und Einschränkungen hinsichtlich der Sprache vorgenommen.

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

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

Für die in der bibliografischen Literaturrecherche oder Studienregistersuche identifizierten, im vorliegenden Anwendungsgebiet relevanten Studien erfolgt zusätzlich eine Suche nach Ergebnisberichten über das Suchportal der EMA und der AMIce-Datenbank.

Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

- ClinicalTrials.gov
- EU-CTR
- ICTRP Search Portal

Es werden keine Jahreseinschränkungen und Einschränkungen hinsichtlich der Sprache vorgenommen.

Die Ergebnisse der Suche in den Studienregistern sind in Abschnitt 4.3.2.3.1.3 beschrieben.

Die Suchstrategien und die Anzahl der Treffer sind in Anhang 4-B4 dokumentiert.

Für die in der bibliografischen Literaturrecherche oder Studienregistersuche identifizierten, im vorliegenden Anwendungsgebiet relevanten Studien erfolgt zusätzlich eine Suche nach Ergebnisberichten über das Suchportal der EMA und der AMICE-Datenbank.

4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA

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

Auf der Internetseite des G-BA werden Dokumente zur frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V veröffentlicht. Diese enthalten teilweise anderweitig nicht veröffentlichte Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen². Solche Daten sind dabei insbesondere in den Modulen 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, in IQWiG-Nutzenbewertungen sowie dem Beschluss des G-BA einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation zu erwarten.

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

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

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.

Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Für die in der bibliografischen Literaturrecherche oder Studienregistersuche identifizierten, im vorliegenden Anwendungsgebiet relevanten Studien erfolgt zusätzlich eine Suche nach

² 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

Studienergebnissen oder Angaben zur Studienmethodik auf der Internetseite des G-BA. Als Suchbegriffe werden, sofern verfügbar, die EudraCT-Nummer, NCT-Nummer, die interne Nummer des Prüfplans sowie weitere bekannte bzw. in den entsprechenden Registern/Publicationen genannten Studienbezeichnungen verwendet.

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

Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Für die in der bibliografischen Literaturrecherche oder Studienregistersuche identifizierten, im vorliegenden Anwendungsgebiet relevanten Studien erfolgt zusätzlich eine Suche nach Studienergebnissen oder Angaben zur Studienmethodik auf der Internetseite des G-BA. Als Suchbegriffe werden, sofern verfügbar, die EudraCT-Nummer, NCT-Nummer, die interne Nummer des Prüfplans sowie weitere bekannte bzw. in den entsprechenden Registern/Publicationen genannte Studienbezeichnungen verwendet. Es wurden keine relevanten zusätzlichen Bewertungsverfahren identifiziert.

4.2.3.5 Selektion relevanter Studien

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

Selektion relevanter Publikationen aus den Ergebnissen der bibliografischen Literaturrecherche

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

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

Die aus den Recherchen in den Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken identifizierten Studien werden ebenfalls von zwei unabhängigen Reviewern anhand der zuvor festgelegten Kriterien (siehe Abschnitt 4.2.2) auf ihre Relevanz hin bewertet. Diskrepanzen zwischen den

beiden Reviewern werden durch Diskussion aufgelöst und wenn nötig wird ein dritter Reviewer in die Diskussion miteinbezogen. Die als relevant erachteten Studien werden dem Studienpool zugeführt. Der Selektionsprozess wird elektronisch dokumentiert. Ausgeschlossene Studien aus der Studienregistersuche werden mit Ausschlussgrund in Anhang 4-D dokumentiert.

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

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

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

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

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

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

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

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

Für randomisierte Studien soll darüber hinaus das Verzerrungspotenzial bewertet und als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant

verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

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

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

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

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

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

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

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 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)³. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-⁴ bzw. STROBE-Statements⁵ 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 RCT werden mit Hilfe des Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT)-Statements (Item 2b bis 14) bzw. für nicht randomisierte Interventionsstudien mit Hilfe des TREND-Statements (Item 1 bis 13) beschrieben und in Anhang 4-E dargestellt. Für die Erstellung des CONSORT- bzw. TREND-Statements wird der entsprechende Studienbericht herangezogen. Der Patientenfluss wird gemäß CONSORT-Flow-Chart dargestellt.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

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

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

³ Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c332.

⁴ 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.

⁵ 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.

Operationalisierung(en) und begründen Sie die Auswahl. Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.

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

4.2.5.2.1 Patientencharakteristika

Die vollständigen Patientencharakteristika der eingeschlossenen Studie werden in Tabelle 4-17 dargestellt.

4.2.5.2.2 Patientenrelevanz der Endpunkte

Die Bewertung erfolgt in der vorliegenden Nutzenbewertung hinsichtlich der untersuchten Endpunkte aus den Endpunktkategorien 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“ (6). Der Nutzen einer Maßnahme soll sich dabei auf den Patienten beziehen und patientenrelevante Endpunkte beeinflussen, wobei als patientenrelevant in diesem Zusammenhang verstanden werden soll „wie eine Patientin oder ein Patient fühlt, ihre oder seine Funktionen und Aktivitäten wahrnehmen kann oder ob sie oder er überlebt“ (7).

Die folgende Tabelle 4-6 bietet eine Übersicht sämtlicher im Dossier berichteten Endpunkte sowie deren Zuordnung zu den Endpunktkategorien. Die Patientenrelevanz der einzelnen Endpunkte ist nachfolgend zur Tabelle näher erläutert.

Tabelle 4-6: Übersicht zu den Endpunktkategorien und Endpunkten

Endpunktkategorien	Endpunkte
Mortalität	<u>Nicht zutreffend^a</u>
Morbidität	• <u>Rezidivfreies Überleben (RFS)</u> • <u>Fernmetastasenfreies Überleben (DMFS)</u> • <u>Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod</u> • <u>Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand</u> – Symptomskalen des EORTC QLQ-C30^b – EQ-5D VAS • <u>Ergänzende Morbiditätsendpunkte^c</u> – Progressions-/Rezidivfreies Überleben 2 (PRFS2)
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	• <u>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</u> – Globaler Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 – Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30

Endpunktkategorien	Endpunkte
Nebenwirkungen	• <u>Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten</u> – Unerwünschte Ereignisse gesamt – Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse – Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) – Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse • <u>Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT)^c</u> – Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) – Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) – Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (SOC und PT) • <u>Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI)^c</u> – Schwerwiegende AEOSI – Schwere AEOSI (CTCAE-Grad 3-5)
a: Für die Endpunktkategorie Mortalität liegen zum Zeitpunkt der Einreichung des vorliegenden Dossiers keine bewertungsrelevanten Daten für die Studie KEYNOTE 716 vor. Im aktuellen Datenschnitt (Interimsanalyse III) vom 04.01.2022 war keine Auswertung des sekundären Endpunktes Gesamtüberleben vorgesehen. 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 (12). Auf die Darstellung im vorliegenden Dossier wird daher verzichtet c: Diese Endpunkte werden in der vorliegenden Nutzenbewertung ergänzend dargestellt AEOSI: Adverse Events of Special Interest; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D: EuroQoL-5 Dimensions; PT: Preferred Term; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Cancer 30; SOC: Systemorganklasse; VAS: Visuelle Analogskala	

Mortalität

Gesamtüberleben

Das Gesamtüberleben gilt in der Onkologie unbestritten als patientenrelevanter Endpunkt (13). Entsprechend wird dieser Endpunkt auch im Sozialgesetzbuch (SGB) V als eine der vorrangig zu berücksichtigenden Zielgrößen genannt (6, 7). In der adjuvanten Therapiesituation wird grundsätzlich auch die Erhebung des Endpunkts Gesamtüberleben als relevant angesehen. Als primärer Endpunkt ist dieser jedoch hauptsächlich bei sehr kurz verlaufender Erkrankung nach dem Rezidiv/der Metastasierung geeignet, daher ist die Erhebung des Gesamtüberlebens als primärer Endpunkt in diesem Setting nicht immer anwendbar. Aus diesem Grund werden bei Studien mit adjuvanter Behandlung vor allem das, unter einer bestimmten Therapie seltenere, Auftreten von Krankheitsrezidiven, gemessen als Verlängerung des krankheitsfreien Überlebens (DFS) sowie die Erhebung des Rezidivfreien Überlebens (RFS) als Nutzen für die Patienten angesehen (14). In der KEYNOTE 716 Studie wurde daher das Rezidivfreie Überleben als primärer Endpunkt und das Gesamtüberleben als sekundärer Endpunkt erhoben.

Morbidität

Rezidivfreies Überleben (RFS)

Bei einem kurativen Therapieansatz stellen Rezidive patientenrelevante Ereignisse dar (2). Rezidive können in klinischen Studien über den Endpunkt Rezidivfreies Überleben abgebildet werden. Das Rezidivfreie Überleben wurde in der Studie KEYNOTE 716 als der Zeitraum ab der Randomisierung bis zum ersten Wiederauftreten der Erkrankung (in Form von lokalen Rezidiven, regionären Rezidiven, lokoregionären Rezidiven oder Fernmetastasen) oder bis zum Tod jeglicher Ursache definiert. Rezidive wurden über klinische bzw. bildgebende Verfahren erfasst und histologisch bestätigt (sofern dies möglich war). Bei diesen Verfahren handelt es sich zwar um eine Messgröße, die nicht immer etwas abbildet, das durch den Patienten selbst unmittelbar spürbar ist, jedoch kann der Aspekt der Patientenrelevanz nicht pauschal allein daran festgemacht werden. Dies zeigt sich am Beispiel von Ipilimumab, das als adjuvante Therapie einen signifikant besseren Effekt auf das Überleben von Patienten mit asymptomatischen Hirnmetastasen erzielte (15). Gerade bei Erkrankungen mit einem hohen Rezidivrisiko ist das Vermeiden von Rezidiven ein essentielles Therapieziel in der kurativen Therapiesituation. Im Beschluss zum Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Pembrolizumab (adjuvante Behandlung des Melanoms im Tumorstadium III bei Erwachsenen) wurde vom G-BA die Relevanz von Rezidiven für Patienten, die in der adjuvanten Situation mit einem kurativen Therapieansatz behandelt werden, explizit bestätigt. Das Auftreten eines Rezidivs zeigt nämlich, dass der Versuch der Heilung durch den kurativen Therapieansatz nicht erfolgreich war (16). Das maligne Melanom der Haut ist der Hauttumor mit der höchsten Metastasierungsrate (17). Patienten gelten zwar nach einer kompletten Resektion des Tumors zunächst als geheilt, jedoch besteht bei Melanom-Patienten ein hohes Rückfallrisiko. Die Wahrscheinlichkeit, in den Tumorstadien II und III ein Rezidiv zu erleiden, hängt dabei – wie die Mortalität – stark vom jeweiligen Substadium ab.

Die meisten Rezidive treten zeitnah nach der Primärexzision innerhalb der ersten Jahre auf (18). In der für das vorliegende Dossier relevanten Zielgruppe – Patienten im Stadium IIB/C und Stadium III – ist das Risiko besonders hoch (siehe auch Abschnitt 3.2.2 im Modul 3A).

Kommt es bei Melanom-Patienten zu einem Rezidiv, so hängt die Prognose für den Patienten entscheidend von dessen Lokalisation und Resezierbarkeit ab. Während die Prognose bei resezierbaren Rezidiven relativ gut ist, nimmt sie bei einem nicht resezierbaren Rezidiv deutlich ab (19). Bei später Erkennung und damit einhergehenden nicht resezierbaren Rezidiven sinkt die Wahrscheinlichkeit nach drei Jahren noch am Leben zu sein deutlich (20). Für Patienten mit lokalen Rezidiven auf der Haut wurde ein medianes Überleben von 72 Monaten nach Auftreten des Rezidivs beschrieben; traten die Rezidive auf der Haut in größerer Entfernung vom ursprünglichen Tumor bzw. in den Lymphknoten auf, so betrug das mediane Überleben noch 37 Monate. Patienten mit Rezidiven in der Lunge hatten ein medianes Überleben von 12 Monaten, Patienten mit anderen Fernmetastasen nur noch fünf Monate (21).

Eine Melanom-Erkrankung und das hohe Rezidivrisiko stellen eine enorme psychische Belastung für die Patienten dar. Selbst nach einer erfolgreichen Entfernung des Primärtumors – welche durchaus bereits mit sichtbaren Gewebedefekten einhergehen kann, die den Patienten

möglicherweise ebenfalls belasten – muss der Patient jederzeit mit einem Rezidiv rechnen. Die Erkrankung führt bei ca. einem Drittel der Melanom-Patienten zu klinisch relevantem Disstress, hierzu zählen insbesondere Angstsymptome. In der Regel haben onkologische Patienten große Ängste im Hinblick auf einen Progress, Metastasen oder ein Rezidiv. Diese sogenannte Progredienzangst nimmt einen hohen Stellenwert ein, gerade bei Patienten, die sich eigentlich durch die operative Entfernung des Primärtumors in Remission befinden und hoffen, die Erkrankung überstanden zu haben. Bei Melanom-Patienten kann außerdem das bekannte Risiko durch Ultraviolett (UV)-Strahlung den Alltag der Patienten deutlich beeinflussen und zu einer weiteren psychischen Belastung führen (22-25). Dieser Zustand kann auch bei als „geheilt“ geltenden Patienten über Jahre bis Jahrzehnte anhalten, da es selbst bei Patienten, die länger als zehn Jahre rezidivfrei geblieben sind, zu einem Wiederauftreten der Erkrankung kommen kann (26).

Grundsätzlich lässt sich feststellen, dass im Versorgungsalltag nicht nur die Frage, ob ein Rezidiv auftritt, sondern auch der Zeitpunkt, wann das Rezidiv auftritt, für die Patienten von großer Bedeutung ist. Im Rahmen des Nutzenbewertungsverfahrens zum Wirkstoff Pertuzumab (adjuvante Behandlung von Brustkrebs) wurde dies sowohl von der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V. (DGGG) als auch von der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) bestätigt (27). Auch der G-BA berücksichtigte in seinem Beschluss zu diesem Verfahren vom 20.12.2018 die Zeitpunkte der Rezidiv-Ereignisse und schloss den Endpunkt Krankheitsfreies Überleben (DFS) als eigenständigen patientenrelevanten Endpunkt in die Bewertung ein (28). Da die Patienten nur solange gesund sind, bis sie ein Rezidiv erleiden und ab dem Zeitpunkt der Rezidiv-Diagnose häufig lebenslang belastende Therapien über sich ergehen lassen müssen, ist das Ziel einer adjuvanten Behandlung, Rezidive komplett oder so lange wie möglich zu vermeiden und das krankheitsfreie Überleben zu verbessern. Des Weiteren lässt sich nicht vorhersagen, ob und wann ein Patient ein Rezidiv erleidet, daher erachtet die Deutsche Gesellschaft für Senologie e.V. (DGS) im Rahmen des oben genannten Nutzenbewertungsverfahrens die Verwendung von Time-To-Event (TTE)-Analysen anstelle von Rezidivraten als plausibel (27). Auch bei einer Melanom-Erkrankung lässt sich nicht sagen, ob und wann der Patient ein Rezidiv erleidet. Zudem ist aus statistischer Perspektive eine TTE-Analyse einer Betrachtung von binären Effektmaßen, wie beispielsweise dem Relativen Risiko für eine sachgerechte Betrachtung des Auftretens von Rezidiven, aus folgenden Gründen vorzuziehen:

- Die Fallzahlberechnung im Rahmen einer klinischen Studie basiert auf dem primären Endpunkt, welcher in den meisten onkologischen Studien eine TTE-Analyse darstellt.
- Eine TTE-Analyse bietet den Vorteil, dass in die Berechnung neben dem Ereignis „Auftreten eines Rezidivs“ auch die Zeit bis dieses auftritt mit eingeht und somit zusätzliche Informationen beinhaltet.
- In einer TTE-Analyse werden Patienten, welche noch kein Event hatten, zum Zeitpunkt des Datenschnitts zensiert. Diese Information geht bei der Betrachtung von Anteilswerten verloren. So würde bei der Betrachtung der Anteile der Informationsgehalt eines Patienten, welcher 18 Monate beobachtet wird und kein Event

hat, gleichgesetzt werden mit dem Informationsgehalt eines Patienten, welcher erst seit zwei Monaten beobachtet wird und kein Event hat, da bei der Betrachtung von Anteilen die zusätzliche Information der Zensierungszeit fehlt.

- Statistische Auswertungen für Nutzenbewertungen basieren häufig auf Interimsanalysen. Diese setzen jedoch keine feste Follow-up-Zeit für jeden einzelnen Patienten voraus, sondern finden eventgetrieben statt.

Aus den oben genannten Gründen ist die Verlängerung des Rezidivfreien Überlebens unter der adjuvanten Therapie mit Pembrolizumab für Melanom-Patienten als klinisch relevant anzusehen und wird in der vorliegenden Nutzenbewertung als TTE-Analyse dargestellt.

Nachfolgend wird auf die einzelnen Komponenten zum Wiederauftreten der Erkrankung innerhalb des Endpunkts Rezidivfreies Überleben eingegangen.

Lokale Rezidive

Unter lokalen Rezidiven wird ein Wiederauftreten der Erkrankung im Umkreis des ursprünglichen Melanoms bezeichnet. Dieser Begriff wird jedoch in der Literatur relativ unscharf verwendet. Echte Lokalrezidive treten an derselben Stelle wie der ursprüngliche Tumor auf und entstehen durch dessen unvollständige Entfernung, was jedoch selten vorkommt, da meist vorsorglich nachexzidiert wird (29). Häufig werden aber auch In-transit- und Satelliten-Metastasen dazu gezählt, welche streng genommen zu den Metastasen der lymphogenen Ausbreitung zählen.

Auch lokale Rezidive ohne Metastasierung können eine große Belastung für die Patienten darstellen. Wie bereits bei der Primärerkrankung muss dann erneut eine chirurgische Exzision des Tumors durchgeführt werden, wobei es unter Umständen zu größeren, sichtbaren Gewebedefekten kommen kann (17). Auch bei einem lokal begrenzten Tumor ohne nachweisbare Metastasierung besteht die Gefahr, dass eine vollständige Tumoresektion nicht bei allen Patienten im Tumorstadium IIB, IIC oder III möglich ist und somit zur weiteren Ausbreitung der Erkrankung und einer Verschlechterung der Prognose führen kann (18, 30).

Rezidive in den regionären Lymphknoten

In 37 % der rezidierten Stadium II-Patienten und in 31 % der rezidierten Stadium III-Patienten wurden Rezidive in regionären Lymphknotenmetastasen gefunden (31). Patienten der in diesem Dossier relevanten Zielgruppe würden also (erneut) in das Stadium III eingeordnet. Diese Patienten müssen sich somit ein weiteres Mal den verschiedenen Untersuchungen im Rahmen der Ausbreitungsdiagnostik (mit der Angst, dass möglicherweise bereits Fernmetastasen vorhanden sind) sowie einer chirurgischen Entfernung des Melanoms bzw. der/des befallenen Lymphknoten(s) unterziehen. Da bei klinisch befallenen Lymphknoten ein beträchtliches Risiko eines Tumorzidivs besteht, wird beim Nachweis von Lymphknotenmetastasen in der deutschen Leitlinie eine Lymphadenektomie empfohlen (17). Abhängig von den chirurgisch-technischen Möglichkeiten ist eine einfache oder eine radikale Lymphknotenentfernung möglich. Bei einer radikalen Lymphadenektomie handelt es sich um einen schwierigen Eingriff, der nur von darauf spezialisierten Operateuren durchgeführt werden

darf und der Risiken und Nebenwirkungen, wie z. B. einen Lymphstau, birgt, aus dem unbehandelt ein chronisches Lymphödem entstehen kann (17, 32). Waren die Lymphknoten bereits klinisch auffällig, ist zudem das Risiko für Fernmetastasen erheblich erhöht (33). Das Wissen um dieses Risiko ist für die Patienten eine große psychische Belastung, da eine Fernmetastasierung meist nicht mehr kurativ behandelt werden kann.

Fernmetastasen

Das Auftreten von Rezidiven in Form von Fernmetastasen – nach Resektion des Primärtumors und der Hoffnung der Patienten, nun eigentlich geheilt zu sein – ist für die Patienten die belastendste Form des Rezidivs und geht mit einer relevanten Verschlechterung der Prognose einher. Patienten mit Fernmetastasen werden in das Stadium IV eingeteilt. Im Stadium IV haben Patienten im Mittelwert nur noch eine Lebenserwartung von acht Monaten und die Behandlung hat vor allem zum Ziel, die Beschwerden zu lindern und die Lebenszeit zu verlängern.

Zusammenfassend ist aus den oben genannten Gründen das Wiederauftreten der Erkrankung (in Form von lokalen Rezidiven, regionären Rezidiven, lokoregionären Rezidiven oder Fernmetastasen) sowie der Tod jeglicher Ursache und somit das Rezidivfreie Überleben in der KEYNOTE 716 Studie aufgrund des kurativen Therapieansatzes im adjuvanten Setting als patientenrelevanter Endpunkt anzusehen.

Fernmetastasenfreies Überleben (DMFS)

Das Fernmetastasenfreie Überleben (DMFS) wird operationalisiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten von Fernmetastasen oder Tod. Eine Fernmetastase hat sich vom ursprünglichen (primären) Tumor auf entfernte Organe oder Lymphknoten ausgebreitet. Die Fernmetastasierung wird zum einen dem Endpunkt Rezidivfreies Überleben zugeordnet, ist gleichzeitig aber auch ein eigenständiger Endpunkt. Patienten mit einem lokalen Rezidiv oder einem Rezidiv in den regionären Lymphknoten werden weiterhin auf Fernmetastasen untersucht und deren Nachweis als eigenständiges Ereignis gewertet. Leeneman et al. zeigten, dass es sich im Falle eines Rezidivs bei 42 % der Patienten im Stadium II und bei 48 % der Patienten im Stadium III um eine Fernmetastase handelte (31). Insgesamt verstarben 57,3 % der Patienten an den Fernmetastasen (34). Da das fernmetastasenfreie Intervall prognoserelevant ist (17), hat es eine entscheidende Bedeutung für den Patienten.

Bei Fernmetastasen handelt es sich um einen Befund, der den Übergang einer kurativen Therapieoption in eine palliative Behandlungssituation bedeutet und mit einer relevanten Verschlechterung der Prognose einhergeht (Stadium IV). Diese geht wiederum mit einer psychischen Belastung für den Patienten einher. Mit zunehmender Metastasierung nehmen auch die krankheitsassoziierten Symptome zu. Hierzu zählen u. a. Schmerzen, Einschränkung der körperlichen Bewegungsmöglichkeiten, Übelkeit, Erbrechen und Fatigue. Abhängig von der Anzahl und der Lokalisation der Fernmetastase(n) muss individuell entschieden werden, welche Therapieoptionen am besten geeignet sind und ob eine chirurgische Therapie in Frage kommt (17, 32). Diese Operationen können jedoch schwierig und belastend für die Patienten

sein. Aber auch unter medikamentösen Folgetherapien können therapiebedingten Nebenwirkungen und folglich auch die körperliche Belastung zunehmen (35, 36)

Grundsätzlich ist die Prognose im Tumorstadium IV vom Ort der Fernmetastasierung abhängig: betreffen die Metastasen andere Hautabschnitte oder Lymphknoten, überleben die Patienten in der Regel deutlich länger als solche, bei denen viszerale Organe (vor allem Gehirn oder Leber) oder Knochen betroffen sind (21, 37). Das maligne Melanom fernmetastasiert vor allem in die Lunge und besonders häufig in das Gehirn (26). Unter den Neoplasien bei Erwachsenen weist das Melanom das größte Risiko für die Entwicklung von Hirnmetastasen auf (38, 39). Es wird davon ausgegangen, dass 10-40 % der Melanom-Patienten im Stadium IV Hirnmetastasen entwickeln (40). Hirnmetastasen sind grundsätzlich mit einer schlechten Prognose und einer hohen Morbidität assoziiert. Sie können zu schwerwiegenden physischen, kognitiven und psychischen Symptomen, wie z. B. neurologischen und kognitiven Defiziten, Persönlichkeits- und Stimmungsänderungen, epileptischen Anfällen, Kopfschmerzen, Verwirrtheit und Übelkeit/Erbrechen führen (15). Es konnte gezeigt werden, dass bei 36 % der Patienten, die als erstes Rezidiv Hirnmetastasen aufwiesen, diese Metastasen in Form von Krampfanfällen in Erscheinung traten (19).

Fernmetastasen werden seltener von den Patienten selbst bemerkt als lokale Rezidive oder Rezidive in den regionären Lymphknoten. So konnte gezeigt werden, dass lokale/In-transit Metastasen in 62 % der Fälle von den Patienten oder ihren Familienangehörigen selbst entdeckt wurden; regionäre Rezidive in den Lymphknoten wurden von 49 % der Patienten bemerkt. Fernmetastasen wurden jedoch nur von 37 % der Patienten mit einem systemischen Rezidiv selbst erkannt, z. B. durch das Vorhandensein eines neuen Tumors oder durch das Auftreten neuer Symptome, beispielsweise Schmerzen, Blutungen oder Krampfanfällen (19). Dies bedeutet, dass in 63 % der Fälle die Patienten das Auftreten von Fernmetastasen zunächst nicht bemerkten. Somit kann der Anspruch eines Nutzensnachweises einer neuen Intervention ausschließlich über eindeutig messbare, für die Patienten wahrnehmbare Symptome in der klinischen Praxis nicht immer umgesetzt werden. Es ist daher ein klares Therapieziel, gerade bei Formen der Fernmetastasierung bzw. Rezidiven, die ohne für den Patienten wahrnehmbare Symptome einhergehen, mittels bildgebender diagnostischer Verfahren oder Biomarker-Analysen diese frühzeitig – möglichst bevor Symptome auftreten – zu diagnostizieren, um sofort geeignete Maßnahmen einleiten zu können und dadurch die Prognose der Patienten zu verbessern.

Zusammenfassend ist aus den oben genannten Gründen die Verlängerung des Fernmetastasenfreien Überlebens unter der adjuvanten Therapie mit Pembrolizumab für Melanom-Patienten als klinisch relevant anzusehen und wird in der vorliegenden Nutzenbewertung als TTE-Analyse dargestellt.

Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod

Die Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod ist ein unmittelbares Maß für die Wirksamkeit der adjuvanten Therapie. Als erste Folgetherapie werden systemische Therapien berücksichtigt. Besonders im adjuvanten Setting bedeutet eine Folgetherapie oftmals den Übergang von einer

kurativen Situation frei von Therapie in eine palliative Therapiesituation, vor allem, wenn Fernmetastasen auftreten. Dies geht mit einer relevanten Verschlechterung der Prognose für den Patienten einher. Im Rahmen der Folgetherapie kann es zu einer Reihe von belastenden Nebenwirkungen kommen, daher bedeutet das Hinauszögern der Notwendigkeit einer Folgetherapie für die Patienten eine deutliche Risikoreduktion für das Auftreten von körperlichen und psychosozialen Belastungen. Damit ist die Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod in hohem Maße patientenrelevant. Neben der primären Analyse wird ergänzend die Zeit bis zur ersten Folgetherapie dargestellt.

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 (41). Patienten mit einem Melanom im Tumorstadium IIB, IIC oder III sind nach kompletter Resektion des Tumors tumorfrei und somit ist grundsätzlich auch von keiner Symptomatik der Erkrankung auszugehen. In der patientenberichteten Einschätzung der Symptomatik und des Gesundheitszustandes spiegelt sich somit primär die Auswirkung des Nebenwirkungsprofils des verabreichten Wirkstoffs wider. Entsprechend ist in dieser Patientenpopulation der Erhalt der Symptommfreiheit beim Vergleich eines Wirkstoffs gegenüber Placebo als großer Erfolg anzusehen und besonders positiv zu werten.

Die Erfassung der Krankheitssymptomatik und des Gesundheitszustands erfolgt über die validierten Fragebögen EORTC QLQ-C30 (42) und die EQ-5D VAS (43).

EORTC QLQ-C30

Der EORTC QLQ-C30 ist ein in der Onkologie sehr häufig eingesetzter Fragebogen, dessen Validität und Reliabilität für verschiedene onkologische Indikationen bestätigt wurde (42, 44-46). Der Fragebogen umfasst 30 Fragen, von denen jeweils bis zu 5 verschiedene Fragen zu 5 Funktionsskalen (Körperliche Funktion, Rollenfunktion, Emotionale Funktion, Kognitive Funktion und Soziale Funktion), zu 9 Symptomskalen/Einzelsymptomen (Erschöpfung, Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen, Atemnot [Dyspnoe], Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Verstopfung, Diarrhö und finanzielle Schwierigkeiten) und zur Skala Globaler Gesundheitsstatus zusammengefasst werden. Die Skala Finanzielle Schwierigkeiten wird als nicht patientenrelevant erachtet und nicht herangezogen. 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.

Symptomskalen des EORTC QLQ-C30

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

EORTC QLQ-C30: Symptomskala Erschöpfung (Fatigue)

Die Erschöpfung ist ein überwältigendes, anhaltendes Gefühl der Erschöpfung, welches zu einer verminderten Fähigkeit, körperliche und geistige Arbeit auf dem gewohnten Niveau zu leisten, führt (47). Die Erschöpfung ist durch verminderte Körperkraft oder Belastbarkeit sowie vom Gefühl der Zermürbtheit, gesteigerter Irritation oder totalem Kräfteverschleiß gekennzeichnet (47). Bei Tumorpatienten kann es zu einer besonders ausgeprägten Form der Erschöpfung kommen, die sich auch durch ausreichend Schlaf oder Schonung nicht bessert (48). Die Betroffenen fühlen sich nicht nur körperlich eingeschränkt, sondern beschreiben ihre Erschöpfung auch als psychisches Problem. Neben Symptomen wie Konzentrationsproblemen und Vergesslichkeit, führt die Antriebslosigkeit dazu, dass selbst die einfachsten Anforderungen wie unüberwindbare Hindernisse erscheinen. In so einer Situation fällt es besonders schwer, Therapie- oder Rehabilitationsmaßnahmen durchzustehen (48). Die Erschöpfung ist damit ein sehr belastendes Symptom bei Patienten mit fortgeschrittenen Krebserkrankungen, das die Lebensqualität und auch die Therapieadhärenz schwer beeinträchtigt (49-52).

EORTC QLQ-C30: Symptomskala Übelkeit und Erbrechen

Übelkeit und Erbrechen gehören zu den Nebenwirkungen einer medikamentösen Tumorthapie, die den Patienten 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 (17). Auch die Krebserkrankung selbst kann zu Unwohlsein führen (53). 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 (54). Während die Kontrolle der Übelkeit eine große Herausforderung darstellt, sind sogenannte Antiemetika auch im Rahmen einer Prophylaxe gegen Erbrechen mittlerweile fester Bestandteil einer Krebstherapie (53, 55).

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 (56). 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 (56). Obwohl Schmerzen behandelt werden können, fürchtet sich jeder Krebspatient davor. Besonders starke und chronische Schmerzen können die Lebensqualität sehr beeinträchtigen und sogar das Auftreten einer psychischen Störung begünstigen (17, 56).

EORTC QLQ-C30: Symptomskala Atemnot (Dyspnoe)

Die Atemnot ist eine gestörte Art von Atmung, die nicht zu einer ausreichenden Belüftung der Lungen führt. Sie ist durch mühsames Bewegen von Luft in die Lunge und aus der Lunge gekennzeichnet und führt zu Beschwerden, gesteigerter Anstrengung und Kurzatmigkeit. In der Folge kann es unter anderem zu einem Sauerstoffmangel im Kreislauf, Nasenflügelatmung, Beklemmung, Fremitus und Unwohlsein kommen (57). Die Atemnot gehört zu den Symptomen, die von Krebspatienten als schlimm wahrgenommen werden und zu einer starken Beeinträchtigung des Alltags und der Lebensqualität führt (58).

EORTC QLQ-C30: Symptomskala Schlaflosigkeit

Eine Unterbrechung der Dauer des Schlafs oder eine verminderte Schlafqualität führt zu Beeinträchtigungen des Alltags. Im Allgemeinen werden Schlaflosigkeit oder Schlafstörungen mit Arbeitsausfällen, Unfällen sowie psychischen und kardiovaskulären Erkrankungen in Verbindung gebracht (59). Das Wachsein und die Schlaflosigkeit sind häufig mit psychologischen und physischen Faktoren wie emotionalem Stress, Schmerzen, Unwohlsein und Spannungen verbunden (60). Schätzungen zu Folge leiden 30 bis 60 % der Krebspatienten unter einem gestörten Schlaf-Wach-Rhythmus in der Zeit der Diagnose, der Behandlung und dem Verlauf der Erkrankung (59, 61).

EORTC QLQ-C30: Symptomskalen Appetitverlust, Verstopfung, Diarrhö

Viele Krebspatienten leiden während einer Therapie unter gastrointestinalen Komplikationen wie z. B. Diarrhö (62). Obwohl die Beschwerden auch von selbst abklingen können, können sie mitunter über einen längeren Zeitraum existieren. Begleitsymptome gastrointestinaler Beschwerden sind unter anderem Unwohlsein, Appetitlosigkeit, Völlegefühl, Bauchschmerzen, Blähungen und allgemeine Unruhe (17, 63). In der Folge wird der Patient in seinen Aktivitäten eingeschränkt, wodurch das psychosoziale Umfeld des Patienten beeinträchtigt werden kann. Bei einer Krebserkrankung wird die allgemeine Schwäche der Patienten durch die Belastungen gastrointestinaler Beschwerden noch verstärkt und die Lebensqualität der Patienten eingeschränkt (63).

EQ-5D VAS

Der EQ-5D ist ein validierter krankheitsübergreifender Fragebogen zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, der ebenfalls häufig im Bereich onkologischer Indikationen eingesetzt wird (64). Dieser wurde bereits in früheren Nutzenbewertungsverfahren herangezogen (65) und akzeptiert (66). 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 Patient seinen Gesundheitszustand auf einer Skala von 0 (schlechtmöglicher aktueller Gesundheitszustand) bis 100 (bestmöglicher aktueller Gesundheitszustand) ein. Verändert sich bei einem Patienten der Wert der VAS um mindestens 7 bis 10 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert, so wird dieser Unterschied in der Onkologie als klinisch relevant angesehen (67). Entsprechend der Definition der Entwickler des Erhebungsbogens stellt die EQ-5D VAS „an individual's rating for their current health-related quality of life state“ dar (68). 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.

Ergänzender Morbiditätsendpunkt Progressions-/Rezidivfreies Überleben 2 (PRFS2)

Der Endpunkt Progressions-/Rezidivfreies Überleben 2 (PRFS2) wurde in der Studie KEYNOTE 716 explorativ erhoben. Während das Progressionsfreie Überleben den Zeitraum der betreffenden antineoplastischen Therapie bis zum Auftreten einer Progression bzw. des Todes betrachtet, geht der Beobachtungszeitraum für den Endpunkt Progressions-/Rezidivfreies Überleben 2 über den Zeitraum der Einnahme bzw. Verabreichung der untersuchten Studientherapie hinaus. So ist der Endpunkt Progressions-/Rezidivfreies Überleben 2 definiert als der Zeitraum von der Randomisierung bis zum ersten Auftreten der ersten Krankheitsprogression über das initiale inoperable Rezidiv hinaus, zum zweiten Rezidiv bei Patienten ohne Anzeichen der Krankheit nach Operation eines resektablen ersten Rezidivs oder zum Tod. Auch die EMA weist in ihren Richtlinien auf die Relevanz des Endpunkts Progressions-/Rezidivfreies Überleben 2 hin: dieser Endpunkt kann Einblicke in einen weiterreichenden Behandlungseffekt der Studienmedikation auf weitere Behandlungen, d. h. auch über eine Progression hinaus, ermöglichen (12, 69). Allerdings wird auch hier, ähnlich wie bei dem Gesamtüberleben als Endpunkt, eine relativ lange Nachbeobachtungszeit nötig. Der Endpunkt Progressions-/Rezidivfreies Überleben 2 kann anfällig gegenüber Verzerrungsaspekten sein, die sich durch weitere Ereignisse und nachfolgende Therapien ergeben. Insgesamt wird der Endpunkt Progressions-/Rezidivfreies Überleben 2 in der vorliegenden Nutzenbewertung als ergänzender Morbiditätsendpunkt 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 (41). Bei Patienten mit Krebserkrankungen stellen krankheitsbedingte und therapieassoziierte Symptome eine große Belastung dar, die sich negativ auf die Lebensqualität und den Krankheitsverlauf auswirken können. Die Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität erfolgt über den validierten Fragebogen EORTC QLQ-C30 (42).

Im Folgenden wird der globale Gesundheitsstatus und die einzelnen Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 sowie deren Bedeutung für Patienten 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, die sich im globalen Gesundheitsstatus widerspiegelt.

Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30

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

EORTC QLQ-C30: Funktionsskala Körperliche Funktion

Körperliche Funktionsstörungen betreffen die Mobilität und Bewegung, kognitive Funktionseinschränkungen oder auch sensorische Beeinträchtigungen im alltäglichen Leben wie bspw. beim Essen, Anziehen und Waschen. Im Besonderen zählen dazu körperliche Schwäche, Fatigue, fehlende körperliche Leistungsfähigkeit, Schmerzen, Schlafprobleme, Übelkeit oder Erbrechen. Krebspatienten 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 (70).

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 (71). Krebspatienten werden aus ihren alltäglichen Aufgaben und Lebensplänen herausgerissen und sind mit der Angst konfrontiert, ihren bisherigen Rollen (in Arbeit und Freizeitaktivitäten) nicht mehr gerecht zu werden. Viele Krebspatienten leiden unter einem Verlust sozialer Rollenfunktionen in der Partnerschaft, der Familie, im Berufsleben oder auch im individuellen Netzwerk (72).

EORTC QLQ-C30: Funktionsskala Emotionale Funktion

Zu psychischen Problemen zählen alle Einschränkungen des allgemeinen psychischen Befindens: Sorgen der Krebspatienten, Angst vor einem Progress, existenzielle und soziale Ängste, Depressivität, Niedergeschlagenheit, Demoralisierung, Antriebsstörungen oder ein sozialer Rückzug (73). Darüber hinaus können die Patienten an Problemen der Selbstwahrnehmung, Körperbildstörungen, Scham, Wut oder Aggression leiden. Eine allgemeine hohe psychische Belastung tritt bei sehr vielen Patienten auf. In einer multizentrischen Studie von Mehnert (74), die Krebspatienten 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 (72).

EORTC QLQ-C30: Funktionsskala Kognitive Funktion

Viele Krebspatienten oder Remissionspatienten leiden unter kognitiven Veränderungen und Beeinträchtigungen (75). Dabei sind die am häufigsten identifizierten kognitiven Bereiche die von Krebs betroffen sind, das Gedächtnis, die Aufmerksamkeit (Konzentration und Erinnerung)

und die exekutive Funktion (72, 76). Diese Dysfunktion steht im Zusammenhang mit einer verminderten Produktivität, sowie eingeschränkten sozialen Aktivitäten (77). Patienten berichten außerdem von Schwierigkeiten beim Autofahren oder beim Lesen, was deren Lebensqualität schwer beeinträchtigt (78).

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 (72). In der Folge wird der Patient in seinen Aktivitäten eingeschränkt, wodurch das psychosoziale Umfeld beeinträchtigt werden kann.

Nebenwirkungen

Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten

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

Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT)

Für Unerwünschte Ereignisse gesamt (Systemorganklasse [SOC] und Preferred Terms [PT]), Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT), Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) und Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (SOC und PT) werden einzelne SOC – kodiert nach dem Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Version 24.1 – betrachtet. Die Darstellung von ausgewählten SOC und PT erfolgt ergänzend nach den in Tabelle 4-7 genannten Kriterien.

Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI)

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

4.2.5.2.3 Verwendete statistische Methoden

Auswertungspopulationen

Intention-To-Treat (ITT)

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

Die ITT-Population wird für die Analysen sämtlicher Wirksamkeitsendpunkte herangezogen.

In der Studie KEYNOTE 716 besteht die Möglichkeit einer Re-Challenge mit Pembrolizumab für Patienten im Pembrolizumab-Arm sowie ein Cross-Over zu Pembrolizumab für Patienten aus dem Placebo-Arm, dies entspricht dem Teil II der Studie. Bei der ITT-Population gehen somit auch Patienten in die Auswertungen mit ein, die sich bereits in Teil II der Studie KEYNOTE 716 befinden, wenn dies im Einklang mit der Operationalisierung je Endpunkt steht. Das bedeutet andererseits, dass Endpunkte wie das Rezidivfreie Überleben keine Patienten aus Teil II der Studie beinhalten können, da Patienten in Teil II der Studie bereits ein Rezidiv hatten (siehe auch Abschnitt 4.3.1.2.1).

All-Participants-as-Treated (APaT)

Die APaT-Population ist definiert als alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation verabreicht bekommen haben. Patienten 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 Patienten, 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 Patienten der Behandlungsgruppe zugeordnet wurden, in welche sie zu Beginn der Studie randomisiert wurden.

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

Datenschnitte

Die Grundlage der vorliegenden Nutzenbewertung bildet der Datenschnitt (04.01.2022) der Interimsanalyse III. Dieser Datenschnitt wird aufgrund der längsten Follow-Up Zeit als bewertungsrelevant erachtet. Ergebnisse der Interimsanalyse II (21.06.2021) mit den finalen Analysen zum Rezidivfreien Überleben werden ergänzend dargestellt. Für den Endpunkt Progressions-/Rezidivfreies Überleben 2 liegen keine Auswertungen zum Zeitpunkt des dritten Datenschnitts (04.01.2022) vor, weswegen hierfür die Interimsanalyse II herangezogen wird (21.06.2021). Aufgrund von mangelndem Informationsgewinn wird auf die Darstellung weiterer Endpunkte aus den ersten beiden Interimsanalysen (04.12.2020, 21.06.2021) verzichtet. Eine detaillierte Übersicht der geplanten bzw. durchgeführten Datenschnitte aus der Studie KEYNOTE 716 bieten Abschnitt 4.3.1.2.1 und Tabelle 4-19.

Auswertungsmethoden

Auswertungen werden durch adäquate Effektschätzer mit zugehörigen 95 %-KI und p-Werten geeigneter (zweiseitiger) statistischer Tests zu einem Signifikanzniveau von 5 % dargestellt. Die Analysemethode unterscheidet sich abhängig von der gemessenen Skala des jeweiligen Endpunkts und wird im Folgenden beschrieben. Die Analysemethode innerhalb von

Subgruppenkategorien wird analog zu der Analyseverfahren des jeweiligen dazugehörigen Endpunkts durchgeführt. Hiervon abzugrenzen ist die Analyseverfahren des Interaktionstests zwischen den Subgruppenkategorien selbst, die in Abschnitt 4.2.5.5 beschrieben wird.

Time-To-Event (TTE) Endpunkte

Die Endpunkte Rezidivfreies Überleben (RFS), Fernmetastasenfreies Überleben (DMFS), Progressions-/Rezidivfreies Überleben 2 (PRFS2), Zeit bis zur ersten Folgetherapie (oder Tod), und Nebenwirkungen (ausgenommen Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse [SOC und PT]) werden mit Hilfe von TTE-Analysen ausgewertet. Die Bestimmung des HR inklusive zugehörigem 95 %-KI und p-Wert (Wald-Statistik; Score Test im Fall von 0 Ereignissen in einem der Studienarme) basiert auf der Anwendung eines Cox-Proportional-Hazard-Modells, stratifiziert nach T-Klassifikation (T3b vs. T4a vs. T4b). Die Behandlung wird als Kovariate in das Modell mit aufgenommen. Für die Endpunktkategorie Nebenwirkungen wird ein unstratifiziertes Modell verwendet.

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

Auswertungsmethode der Endpunktkategorie Nebenwirkungen

Für die Gesamtraten der Endpunkte Unerwünschte Ereignisse, Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT), welche die unter Tabelle 4-7 genannten Inzidenzkriterien erfüllen, und Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI) 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 4-7: 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 Patienten in einem Studienarm ODER Ereignisse bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) und Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT)	Ereignisse bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm ODER Ereignisse bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm
Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (SOC und PT)	Ereignisse bei > 0 % der Patienten in einem Studienarm werden deskriptiv dargestellt
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; PT: Preferred Term; SOC: Systemorganklasse	

Für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT) wird unterstützend zu dem nominalen p-Wert ein adjustierter p-Wert dargestellt. Dieser p-Wert wird auf SOC-Ebene anhand der False Discovery Rate (FDR) Methodik (79) bzw. auf Ebene der PT anhand der Double FDR (dFDR) Methodik (80) berechnet. Durch Berücksichtigung des adjustierten p-Werts können falsch-positive (signifikante) Ergebnisse des nominalen p-Wertes aufgedeckt und somit der Einfluss des multiplen hierarchischen Testens auf die Ergebnisinterpretation der unerwünschten Ereignisse nach SOC bzw. PT kontrolliert werden.

Longitudinale Endpunkte

Auswertungen zur Krankheitssymptomatik (Symptomskalen des EORTC QLQ-C30) und zum Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) sowie zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30) werden im vorliegenden Dossier mittels gemischter Modelle bei wiederholten Messungen (Mixed-Effect Model Repeated Measures, MMRM) mit festen und zufälligen Effekten berechnet. Dabei wird eine Analyse der mittleren Änderung gegenüber dem Wert zu Baseline zwischen den beiden Behandlungsgruppen unter Berücksichtigung aller erfassten Daten über den gesamten Beobachtungszeitraum durchgeführt, mit Behandlung, Erhebungszeitpunkt und Wert zu Baseline als Kovariate, einem randomisierten Intercept und stratifiziert nach T-Klassifikation (T3b vs. T4a vs. T4b). Der Baseline-Wert wird als fester Effekt eingeschlossen, der Erhebungszeitpunkt wird als kontinuierliche Variable im Modell verwendet. Für das Modell wurde die „Spatial Power“-Kovarianzmatrix verwendet.

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

Hedges' g berechnet sich nach der folgenden Formel:

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

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

Zusätzlich erfolgt eine grafische Darstellung der Entwicklung der Therapieeffekte im Zeitverlauf erfolgt anhand der Populationseffekte getrennt nach Studienarmen. Diese werden durch die Anwendung eines ANCOVA-Modells für Messwiederholungen bestimmt. Die

grafische Darstellung umfasst die Mittelwerte inkl. dem zugehörigen Standardfehler für jeden Zeitpunkt.

4.2.5.3 Meta-Analysen

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

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten nach der Knapp-Hartung-Methode mit der Paule-Mandel-Methode zur Heterogenitätsschätzung⁶ 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 verwendet⁷ 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

⁶ 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.

⁷ 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.

Heterogenität^{8, 6} erfolgen. Die Heterogenitätsmaße sind unabhängig von dem Ergebnis der Untersuchung auf Heterogenität immer anzugeben. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam (z. B. p-Wert für Heterogenitätsstatistik $\geq 0,05$), soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

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

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

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

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

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

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

Im Rahmen der Auswertung der Studie KEYNOTE 716 werden zur Überprüfung der Robustheit zwei Sensitivitätsanalysen für den primären Endpunkt Rezidivfreies Überleben durchgeführt. Wie aus Tabelle 4-8 zu entnehmen, unterscheiden sich Haupt- und Sensitivitätsanalyse I in den Annahmen zum Zensierungs- und Ereignismechanismus.

⁸ Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. BMJ 2003;327(7414):557-560.

Tabelle 4-8: Sensitivitätsanalyse I für den primären Endpunkt Rezidivfreies Überleben der Studie KEYNOTE 716

Situation	Hauptanalyse	Sensitivitätsanalyse I
Rezidiv oder Tod dokumentiert nach ≤ 1 fehlender Krankheitsbewertung und ggf. vor gegen den Tumor gerichtete Behandlung	Ereignis zum frühesten Zeitpunkt des dokumentierten Rezidivs oder Todes	Ereignis zum frühesten Zeitpunkt des dokumentierten Rezidivs oder Todes
Rezidiv oder Tod dokumentiert nach ≥ 2 aufeinander folgenden fehlenden Krankheitsbewertungen oder nach neuer gegen den Tumor gerichteten Behandlung	Ereignis zum frühesten Zeitpunkt des dokumentierten Rezidivs oder Todes	Zensierung zum Zeitpunkt der letzten Krankheitsbewertung vor den ≥ 2 fehlenden Krankheitsbewertungen und ggf. neuer Tumorbehandlung
Kein Rezidiv und kein Tod; keine neue gegen den Tumor gerichtete Behandlung initiiert	Zensierung zur letzten Krankheitsbewertung	Zensierung zur letzten Krankheitsbewertung
Kein Rezidiv und kein Tod; neue gegen den Tumor gerichtete Behandlung initiiert	Zensierung zur letzten Krankheitsbewertung	Zensierung zur letzten Krankheitsbewertung vor neuer Tumorbehandlung

Zudem wird in der vorliegenden Nutzenbewertung eine Sensitivitätsanalyse II durchgeführt, um die Robustheit des Endpunkts Rezidivfreies Überleben zu bewerten. Diese schließt Neue Primäre Melanome (NPM), auch als Zweitmelanome bezeichnet, als Teil der Analyse des Rezidivfreien Überlebens ein. Die Zensierung erfolgt gemäß der Hauptanalyse.

Die Ergebnisse der jeweiligen Sensitivitätsanalysen I und II werden in Abschnitt 4.3.1.3.1.1.1 beim Rezidivfreien Überleben 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 4.3.1.3.1.3.3).

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 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 den primären Endpunkt Rezidivfreies Überleben auf mögliche Effektmodifikationen berücksichtigt.

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

- Unerwünschte Ereignisse gesamt:
[Ereignisse bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm]
ODER
[Ereignisse bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm]
- Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5):
[Ereignisse bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm]
ODER
[Ereignisse bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten 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 (7). Die Ähnlichkeit der Subgruppen wird mit Hilfe eines mehrstufigen Verfahrens überprüft (siehe Abbildung 1).

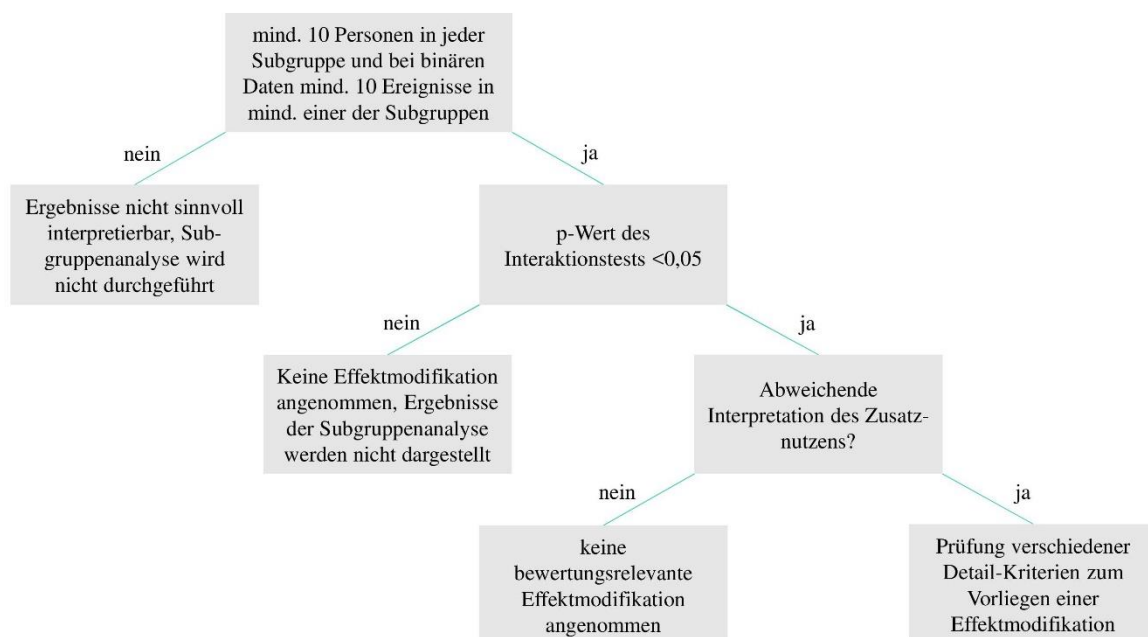


Abbildung 1: Mehrstufiges Vorgehen zur Durchführung von Subgruppenanalysen und methodisches Vorgehen zur Bewertung möglicher Effektmodifikationen (Eigene Darstellung)

Vor Durchführung des Interaktionstests wird geprüft, ob einerseits eine ausreichende Anzahl an Patienten in den Subgruppen eingeschlossen war und andererseits genügend Ereignisse aufgetreten waren, um das Ergebnis der Subgruppenanalysen sinnvoll interpretieren zu können. In Anlehnung an das IQWiG-Methodenpapier 6.1 wird ein Interaktionstest folglich nur dann durchgeführt, wenn folgende Kriterien erfüllt sind (7) – sollten diese nicht erfüllt sein, erfolgt lediglich eine deskriptive Darstellung der Subgruppe:

Tabelle 4-9: Kriterien für die Berechnung der Interaktionstests in Anlehnung an das IQWiG-Methodenpapier 6.1

	Intervention		Kontrolle	
	Anzahl der Patienten	Patienten mit Ereignis ^a	Anzahl der Patienten	Patienten mit Ereignis ^a
Kategorie 1	N ₁	n ₁	N ₂	n ₂
Kategorie 2	N ₃	n ₃	N ₄	n ₄
a: Zusätzliches Kriterium bei binären und TTE Endpunkten N: Anzahl der Patienten; n: Patienten mit Ereignis; TTE: Time-To-Event				

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

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

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

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

($p < 0,05$) wird daher im vorliegenden Dossier nicht automatisch mit dem Vorhandensein einer tatsächlichen Effektmodifikation gleichgesetzt. Vielmehr erfolgt in weiteren Schritten eine detaillierte Analyse zum Vorliegen einer tatsächlichen Effektmodifikation.

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

Aufgrund des zuvor beschriebenen Problems des multiplen Testens muss für Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest und abweichender Interpretation des Zusatznutzens abschließend eingeschätzt werden, ob es sich um eine tatsächliche Effektmodifikation oder um ein falsch positives Ergebnis des Interaktionstests handelt. Hierzu werden in Anlehnung die EMA-Leitlinien zur Untersuchung von Subgruppen in konfirmatorischen klinischen Studien sowie an ein Gutachten des medizinischen Dienstes der Spitzenverbände der Krankenkassen die folgenden Kriterien herangezogen (81, 82).

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

Analysierte Subgruppen

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

- Geschlecht (Männlich vs. Weiblich)
- Alter (Jahre) (< 65 vs. ≥ 65)
- Krankheitsschwere:
 - ECOG-Leistungsstatus (0 vs.1)
 - T-Klassifikation (IIB T3b vs. IIB T4a vs. IIC T4b)
- Region (WHO Stratum A vs. Rest der Welt)

dargestellt. Für den primären Endpunkt Rezidivfreies Überleben wird zudem folgende präspezifizierte Subgruppenanalyse durchgeführt:

- Abstammung (nicht-weiß vs. weiß)

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 darstellen⁹. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche¹⁰ 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)¹¹ und Rücker (2012)¹² 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 ist¹³.

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^{14, 15, 16}.

⁹ 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.

¹⁰ 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.

¹¹ Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. Stat Med 2004; 23(20): 3105-3124.

¹² Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. Res Synth Methods 2012; 3(4): 312-324.

¹³ Schöttker B, Lühmann D, Boukhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.

¹⁴ 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.

¹⁵ 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

¹⁶ Donegan S, Williamson P, D'Alessandro U, Tudur Smith C. Assessing key assumptions of network meta-analysis: a review of methods. Res Synth Methods 2013; 4(4): 291-323.

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

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

Tumorstadium IIB/C, Patienten ab 12 Jahren

Da für Kinder und Jugendliche ab 12 Jahren und Erwachsene mit einem Melanom in den Tumorstadien IIB oder IIC nach vollständiger Resektion eine geeignete Studie für einen direkten Vergleich von Pembrolizumab gegenüber Beobachtendem Abwarten, operationalisiert als Placebo, identifiziert wurde, wird von der Durchführung eines indirekten Vergleichs im vorliegenden Dossier abgesehen.

Tumorstadium III, Patienten von 12 bis 17 Jahren

Für Kinder und Jugendliche ab 12 Jahren mit einem Melanom im Tumorstadium III nach vollständiger Resektion wurde weder eine RCT noch eine Studie geringen Evidenzgrades wie beispielsweise eine einarmige Studie identifiziert. Es kann somit kein indirekter Vergleich durchgeführt werden.

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 4-10: 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
Tumorstadium IIB/C, Patienten ab 12 Jahren					
KEYNOTE 716 (NCT03553836)	ja	ja	laufend	Geschätzte Studiendauer: 15 Jahre, 1 Monat Datenschnitte ^a : 1. Datenschnitt: 04.12.2020 (Interimsanalyse I) 2. Datenschnitt: 21.06.2021 (Interimsanalyse II) 3. Datenschnitt: 04.01.2022 (Interimsanalyse III)	<u>Interventionsarm:</u> 12 – 17 Jahre: 2 mg/kg KG (Maximum: 200 mg) i.v. alle drei Wochen Erwachsene: Pembrolizumab 200 mg i.v. alle drei Wochen <u>Kontrollarm:</u> Placebo
Tumorstadium III, Patienten von 12 bis 17 Jahren					
Nicht zutreffend					
a: Angaben zu weiteren geplanten Datenschnitten finden sich in Abschnitt 4.3.1.2 i.v.: intravenös; kg: Kilogramm; KG: Körpergewicht; mg: Milligramm					

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

Der Stand der Information in Tabelle 4-10 ist der 22.05.2022.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-10 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-11: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
Nicht zutreffend	

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

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

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

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

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

Die in Abschnitt 4.2.3.2 beschriebene systematische bibliografische Literaturrecherche wurde am 10.05.2022 in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und Cochrane auf der OVID-Plattform durchgeführt. Die Suche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Pembrolizumab ergab insgesamt 1.510 Treffer. Nach automatisiertem und händischem Ausschluss der Duplikate (n = 351) wurden die verbleibenden 1.159 Publikationen gemäß den definierten Einschlusskriterien in Abschnitt 4.2.2 (Tabelle 4-4) von zwei Personen unabhängig voneinander hinsichtlich ihrer Relevanz gesichtet.

Tumorstadium IIB/C, Patienten ab 12 Jahren

Basierend auf den Informationen aus Titel und – soweit vorhanden – Abstracts wurden 1.157 Publikationen als nicht relevant eingestuft und ausgeschlossen. Die verbleibenden 2 Publikationen wurden im Volltext gesichtet. Beide Publikationen erfüllen die Einschlusskriterien für die Patientenpopulation der adjuvanten Behandlung des Melanoms in den Tumorstadien IIB oder IIC nach vollständiger Resektion bei Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren und Erwachsenen (Abbildung 2).

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

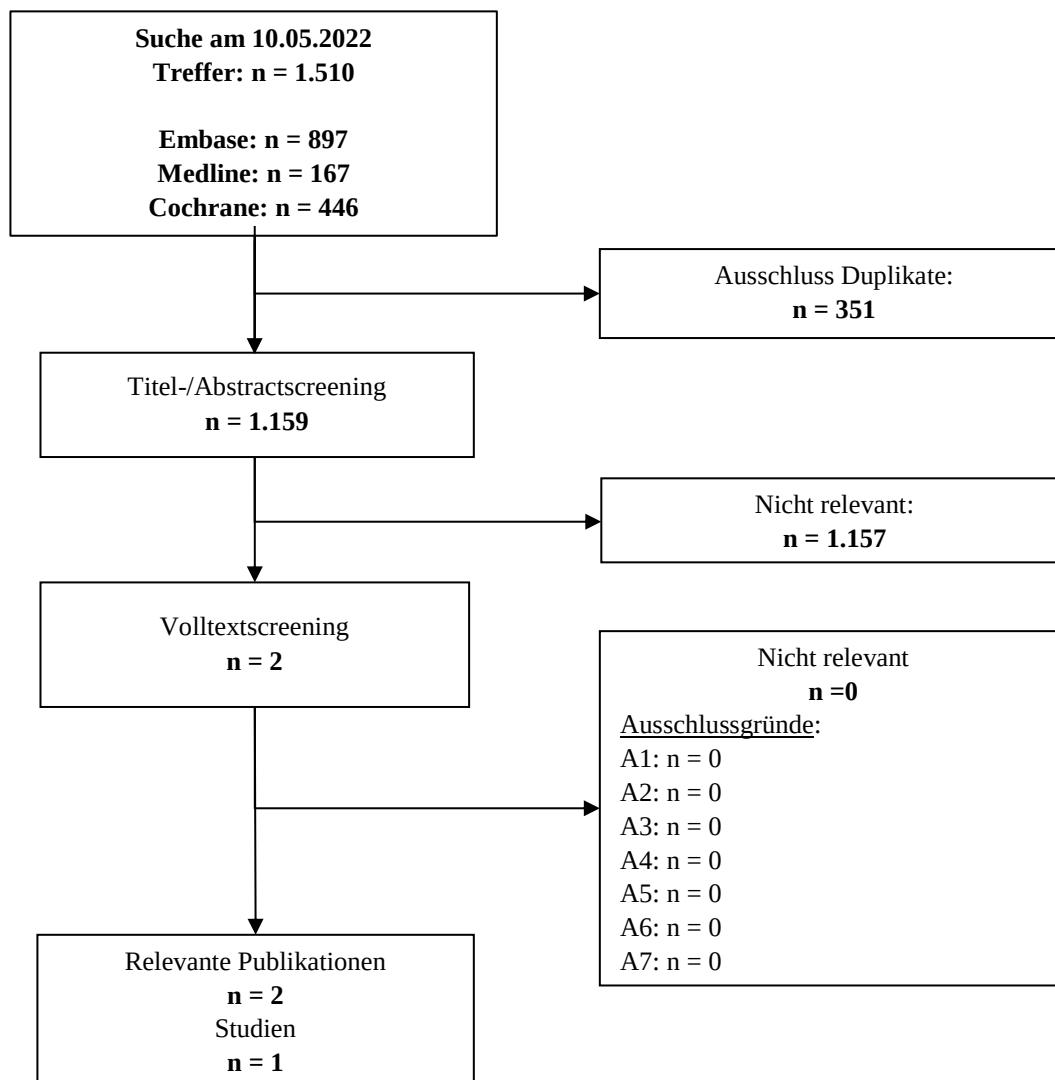


Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Tumorstadium IIB/C, Patienten ab 12 Jahren)

Tumorstadium III, Patienten von 12 bis 17 Jahren

Für die Patientenpopulation der adjuvanten Behandlung des Melanoms im Tumorstadium III nach vollständiger Resektion bei Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren konnten in der bibliografischen Literaturrecherche keine relevanten Publikationen identifiziert werden (Abbildung 3). Die Ergebnisse der Suche nach Studien für weitere Untersuchungen für diese Patientenpopulation ist dem Abschnitt 4.3.2.3.1.2 zu entnehmen.

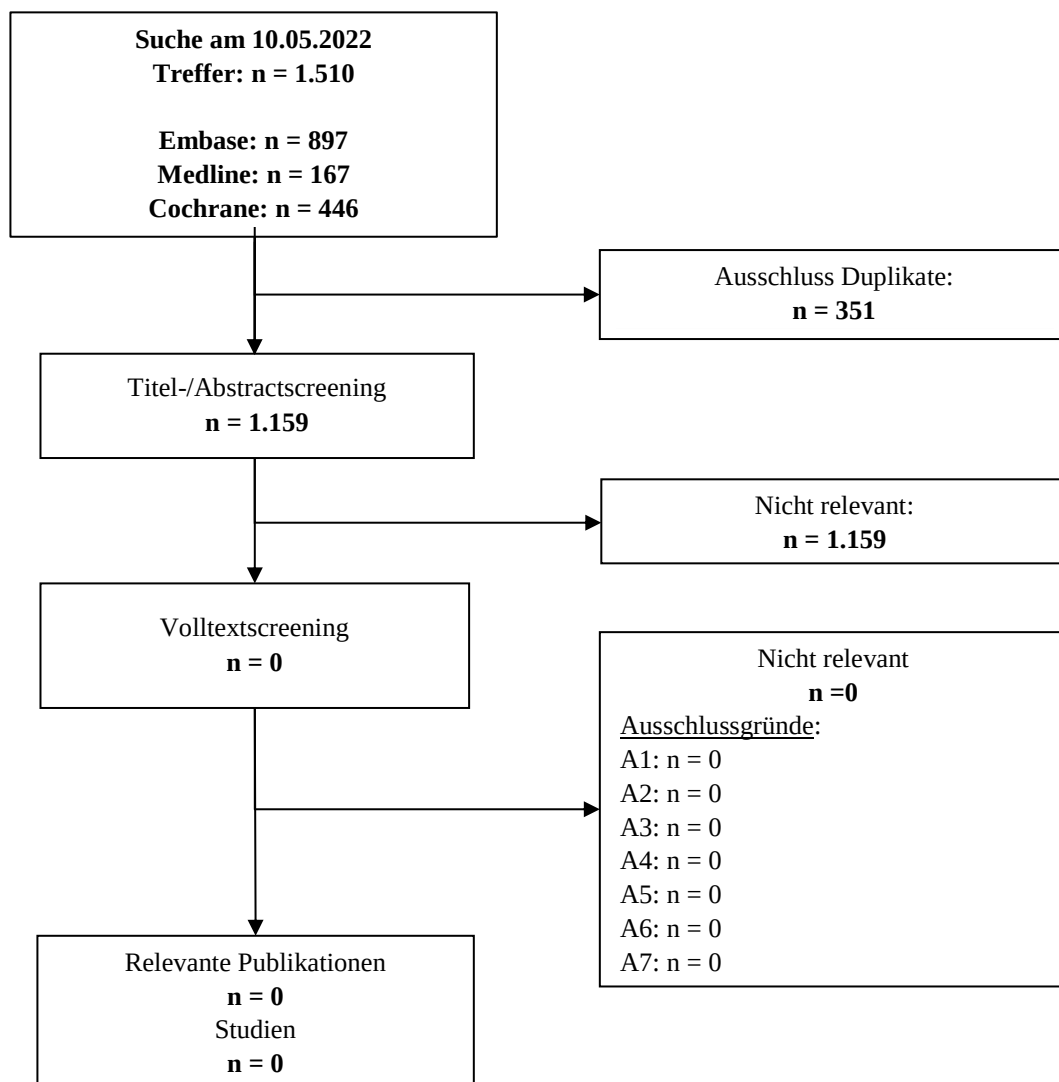


Abbildung 3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Tumorstadium III, Patienten von 12 bis 17 Jahren)

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 4-10) 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 03.05.2022 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 4-4) auf ihre Relevanz bewertet.

Tumorstadium IIB/C, Patienten ab 12 Jahren

Es wurde eine relevante Studie identifiziert (siehe Tabelle 4-12). Über das Suchportal der EMA oder der AMICE Datenbank konnten bei der Suche am 17.05.2022 keine zusätzlichen bewertungsrelevanten Dokumente als die bereits vorliegenden Registereinträge, die Publikation, oder den Studienbericht identifiziert werden.

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

Tumorstadium III, Patienten von 12 bis 17 Jahren

Für die Patientenpopulation der adjuvanten Behandlung des Melanoms im Tumorstadium III nach vollständiger Resektion bei Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren wurde keine geeignete RCT identifiziert. Die Recherche zu Studien für weitere Untersuchungen ist in Abschnitt 4.3.2.3.1.3 dargestellt.

Tabelle 4-12: 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 Unternehmens enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
Tumorstadium IIB/C, Patienten ab 12 Jahren				
KEYNOTE 716	ClinicalTrials.gov: NCT03553836 (83)] EU-CTR: 2018-000669-35 (84) ICTRP: NCT03553836 (85)	ja	ja	laufend
Tumorstadium III, Patienten von 12 bis 17 Jahren				
-	-	-	-	-
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: EU Clinical Trials Register; ICTRP: International Clinical Trials Registry Platform Search Portal				

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

Der Stand der Information in Tabelle 4-12 ist der 03.05.2022.

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 4-10) 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 716 erfolgte am 17.05.2022 eine Suche auf der Internetseite des G-BA unter Verwendung folgender Suchbegriffe:

- KEYNOTE 716
- 3475-716
- MK-3475-716
- NCT03553836 (NCT-Nummer)
- 2018-000669-35 (EudraCT-Nummer)

Die identifizierten Bewertungsverfahren mit den Verfahrensnummern

- 2019-04-01-D-446
- 2019-12-01-D-502
- 2019-12-01-D-501
- 2019-12-01-D-508

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 716 (siehe Tabelle 4-13).

Tabelle 4-13: 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 4-13 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 4-13 ist der 17.05.2022.

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 4-14: 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])
placebokontrolliert						
Tumorstadium IIB/C, Patienten ab 12 Jahren						
KEYNOTE 716	ja	ja	nein	ja (86-88)	ja (83-85)	ja (89, 90)
Tumorstadium III, Patienten von 12 bis 17 Jahren						
-	-	-	-	-	-	-
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
Tumorstadium IIB/C, Patienten ab 12 Jahren						
-	-	-	-	-	-	-
Tumorstadium III, Patienten von 12 bis 17 Jahren						
-	-	-	-	-	-	-
a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA						

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 4-15: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
KEYNOTE 716	Randomisiert, Placebo-kontrolliert, Phase III, Doppelblind, Multizentrisch	Kinder und Jugendliche ab 12 Jahren und Erwachsene mit einem Melanom in den Tumorstadien IIB oder IIC nach vollständiger Resektion	<u>Studienpopulation:</u> Pembrolizumab (N ^a = 487) Placebo (N ^a = 489)	<u>Screening:</u> Bis zu 28 Tage vor Therapiebeginn <u>Teil I: Adjuvante Therapie:</u> Pembrolizumab oder Placebo alle drei Wochen für 17 Zyklen, bis zum Wiederauftreten der Krebserkrankung oder dem Auftreten unzumutbarer Toxizität ^b <u>Teil II: Crossover oder Rechallenge:</u> Nach einem Rezidiv erfolgte die Entblindung und es bestand unter gewissen Voraussetzungen die Möglichkeit eines Crossovers oder einer erneuten Behandlung mit Pembrolizumab <u>Nachbeobachtung^c:</u> 30 Tage zur Erhebung von unerwünschten Ereignissen; 90 Tage zur Erhebung von	<u>141 Studienzentren in 16 Ländern:</u> Australien (9) Belgien (4) Brasilien (9) Chile (5) Deutschland (11) Frankreich (14) Israel (6) Italien (9) Japan (1) Kanada (10) Polen (6) Schweiz (9) Spanien (6) Südafrika (3) UK (5) USA (34) <u>Studienperiode:</u> Die Studie ist noch laufend.	<u>Primäre Endpunkte:</u> Rezidivfreies Überleben (RFS) <u>Sekundäre Endpunkte:</u> Fernmetastasenfreies Überleben (DMFS), Gesamtüberleben ^e , Nebenwirkungen <u>Explorative Endpunkte:</u> Krankheits-symptomatik und Gesundheitszustand (Symptomskalen EORTC QLQ-C30, EQ-5D VAS), Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Funktionsskalen EORTC QLQ-C30), Progressions-/Rezidivfreies Überleben 2 (PRFS2), Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod

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

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
				schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen		
				Datenschnitte ^d : 1. Datenschnitt: 04.12.2020 (Interimsanalyse I) 2. Datenschnitt: 21.06.2021 (Interimsanalyse II) 3. Datenschnitt: 04.01.2022 (Interimsanalyse III)		
a: Anzahl der Patienten: Intention-To-Treat, Studienpopulation b: Weitere Gründe für das Ende einer Behandlung: Auftreten interkurrenter Erkrankungen, die die weitere Behandlung unmöglich machen, Abbruch der Therapie aufgrund der Entscheidung des Arztes, Noncompliance der Studienteilnehmer, Schwangerschaft oder Administrative Gründe c: Bei Patienten, die auf eine Folgetherapie gewechselt haben, kann sich die Nachbeobachtungszeit auf 30 Tage reduzieren d: Für die Ableitung des Zusatznutzens wird aufgrund der längeren Beobachtungsdauer der 3. Datenschnitt (04.01.2022) herangezogen. Weitere Informationen zu ergänzenden Darstellungen aus der Interimsanalyse II sowie zu weiteren geplanten Datenschnitten befinden sich in Tabelle 4-19. e: Für die Endpunktkategorie Mortalität liegen zum Zeitpunkt der Einreichung des vorliegenden Dossiers keine bewertungsrelevanten Daten für die Studie KEYNOTE 716 vor. Im aktuellen Datenschnitt (Interimsanalyse III) war keine Auswertung des sekundären Endpunktes Gesamtüberleben vorgesehen. EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Cancer 30; EQ-5D: EuroQoL-5 Dimensions; N: Anzahl der Patienten; VAS: Visuelle Analogskala						

Tabelle 4-16: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Pembrolizumab	Kontrolle	ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in- Phase etc.
KEYNOTE 716	Pembrolizumab 200 mg als 30-minütige i.v. Infusion für erwachsene Patienten und Pembrolizumab 2 mg/kg KG (bis zu einem Maximum von 200 mg) für Kinder und Jugendliche ab 12 Jahren, jeweils alle drei Wochen bis zu einem Jahr oder bis zum Auftreten eines Rezidivs, unzumutbarer Toxizität (weitere Kriterien siehe Tabelle 4-15)	Placebo als 30-minütige i.v. Infusion alle drei Wochen bis zu einem Jahr oder bis zum Auftreten eines Rezidivs, unzumutbarer Toxizität (weitere Kriterien siehe Tabelle 4-15)	<u>Erlaubte Begleittherapien:</u> Die für das Wohlergehen der Patienten notwendig sind. <u>Nicht erlaubte Begleittherapien</u> während der Screening- und Behandlungsphase: • Andere Immuntherapien als Pembrolizumab • Systemische Chemotherapien • Andere Prüfpräparate als Pembrolizumab • Lebendimpfstoffe 30 Tage vor der ersten Dosis der Studienmedikation
i.v. intravenös; KG: Körpergewicht; mg: Milligramm			

Tabelle 4-17: Charakterisierung der Studienpopulation– RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Charakteristika	Studie: KEYNOTE 716 ^a	
	Pembrolizumab N ^b = 487	Placebo N ^b = 489
Geschlecht, n (%)		
Männlich	300 (61,6)	289 (59,1)
Weiblich	187 (38,4)	200 (40,9)
Alter (Jahre)		
Mittelwert (SD)	59,05 (12,57)	59,64 (13,26)
Median (Q1; Q3)	60,00 (51,00; 68,00)	61,00 (53,00; 69,00)
Min, Max	16,00; 84,00	17,00; 87,00
Alter, n (%)		
12 - 17	1 (0,2)	1 (0,2)
18 - 64	302 (62,0)	294 (60,1)
≥ 65	184 (37,8)	194 (39,7)
Geographische Region I, n (%)		
WHO Stratum A	292 (60,0)	326 (66,7)
Rest der Welt	195 (40,0)	163 (33,3)
Geographische Region II, n (%)		
US	95 (19,5)	80 (16,4)
Ex-US	392 (80,5)	409 (83,6)

Charakteristika	Studie: KEYNOTE 716 ^a	
	Pembrolizumab N ^b = 487	Placebo N ^b = 489
Abstammung, n (%)		
Eingeborene Amerikaner oder Ureinwohner Alaskas	1 (0,2)	0 (0,0)
Asiaten	4 (0,8)	1 (0,2)
Schwarz oder Afroamerikaner	4 (0,8)	4 (0,8)
Weiß	435 (89,3)	439 (89,8)
Mehrere	1 (0,2)	0 (0,0)
Fehlend	42 (8,6)	45 (9,2)
Ethnie, n (%)		
Hispanisch oder Latino	49 (10,1)	30 (6,1)
Nicht Hispanisch oder Latino	390 (80,1)	409 (83,6)
Nicht berichtet	42 (8,6)	45 (9,2)
Unbekannt	6 (1,2)	5 (1,0)
Stadium zum Zeitpunkt der Resektion (AJCC 2017), n(%)		
IIA	1 (0,2)	0 (0,0)
IIB	309 (63,4)	316 (64,6)
IIC	171 (35,1)	169 (34,6)
IIIC	4 (0,8)	1 (0,2)
IV	0 (0,0)	2 (0,4)
Fehlend	2 (0,4)	1 (0,2)
T-Klassifikation, n (%)		
T1A	0 (0,0)	0 (0,0)
T3A	2 (0,4)	0 (0,0)
T3B	200 (41,1)	201 (41,1)
T4	0 (0,0)	0 (0,0)
T4a	113 (23,2)	116 (23,7)
T4b	172 (35,3)	172 (35,2)
Stratifizierung, n (%)		
Kinder und Jugendliche von 12 bis 17 Jahren	1 (0,2)	1 (0,2)
Tumorstadium IIB T3b > 2,0 - 4,0 mm mit Ulzeration	199 (40,9)	198 (40,5)
Tumorstadium IIB T4a > 4,0 mm ohne Ulzeration	112 (23,0)	114 (23,3)
Tumorstadium IIC T4b > 4,0 mm mit Ulzeration	175 (35,9)	176 (36,0)
Lymphknotenbefall, n (%)		
NX	2 (0,4)	1 (0,2)
N0	481 (98,8)	487 (99,6)
N1A	0 (0,0)	0 (0,0)
N1C	4 (0,8)	1 (0,2)
Metastasenstatus, n (%)		
M0	487 (100,0)	487 (99,6)
M1C	0 (0,0)	1 (0,2)
M1D	0 (0,0)	1 (0,2)
ECOG-Leistungsstatus, n (%)		
0	454 (93,2)	452 (92,4)
1	32 (6,6)	35 (7,2)
2	0 (0,0)	1 (0,2)
Nicht zutreffend	1 (0,2)	1 (0,2)

Charakteristika	Studie: KEYNOTE 716 ^a	
	Pembrolizumab N ^b = 487	Placebo N ^b = 489
KPS, n (%)		
100 - Normal. Keine Beschwerden. Kein Krankheitszeichen.	1 (0,2)	1 (0,2)
Nicht zutreffend	486 (99,8)	488 (99,8)
a: Datenschnitt: 04. Januar 2022 b: Anzahl der Patienten: Intention-To-Treat Population AJCC: American Joint Committee on Cancer; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; KPS: Karnofsky-Leistungsstatus (Karnofsky Performance Scale); Max: Maximum; Min: Minimum; WHO: World Health Organization		

Tabelle 4-18: Charakterisierung der Studienpopulation (Therapieabbrecher, Studienabbrecher)
– RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 716 ^a	Pembrolizumab n (%)	Placebo n (%)
Patienten in der Population ^b	487	489
Status der Studie		
Abgebrochen	37 (7,6)	44 (9,0)
Todesfall	24 (4,9)	28 (5,7)
Mit COVID-19 assoziiert	2 (0,4)	1 (0,2)
Lost to follow-up	2 (0,4)	3 (0,6)
Nicht mit COVID-19 assoziiert, keine weiteren Informationen	2 (0,4)	3 (0,6)
Rücknahme der Einverständniserklärung	11 (2,3)	13 (2,7)
Im Zusammenhang mit Covid-19 (keine weiteren Informationen verfügbar)	1 (0,2)	0 (0,0)
Nicht mit COVID-19 assoziiert, keine weiteren Informationen	9 (1,8)	11 (2,2)
Nicht mit COVID-19 assoziiert, im Anschluss verstorben	1 (0,2)	2 (0,4)
Laufend	450 (92,4)	445 (91,0)
Status der Studienmedikation in Teil I der Studie		
Begonnen ^c	483	486
Vollständig	320 (66,3)	368 (75,7)
Abgebrochen	163 (33,7)	118 (24,3)
Unerwünschtes Ereignis	85 (17,6)	23 (4,7)
Mit COVID-19 assoziiert	1 (0,2)	1 (0,2)
Lost to follow-up	0 (0,0)	1 (0,2)
Fehlende Compliance der Studienmedikation	0 (0,0)	1 (0,2)
Entscheidung des Prüfarztes	10 (2,1)	4 (0,8)
Mit COVID-19 assoziiert	0 (0,0)	2 (0,4)
Protokollverletzung	4 (0,8)	1 (0,2)
Rückfall/Rezidiv	24 (5,0)	61 (12,6)
Rücknahme der Einverständniserklärung	40 (8,3)	27 (5,6)
Mit COVID-19 assoziiert	6 (1,2)	7 (1,4)
Status der Studienmedikation in Teil II der Studie		
Begonnen ^d	4	49
Vollständig	0 (0,0)	10 (20,4)
Abgebrochen	1 (25,0)	20 (40,8)

Studie: KEYNOTE 716^a	Pembrolizumab n (%)	Placebo n (%)
Unerwünschtes Ereignis	0 (0,0)	5 (10,2)
Entscheidung des Prüfarztes	0 (0,0)	1 (2,0)
Krankheitsprogression	1 (25,0)	5 (10,2)
Rückfall/Rezidiv	0 (0,0)	8 (16,3)
Rücknahme der Einverständniserklärung	0 (0,0)	1 (2,0)
Laufend	3 (75,0)	19 (38,8)
a: Datenschnitt: 04. Januar 2022 b: Anzahl der Patienten: Intention-To-Treat Population c: Anzahl der Patienten: All-Participants-as-Treated Population d: Anzahl der Patienten: All-Participants-as-Treated Population in Teil II		

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 716 identifiziert.

Bei der Studie KEYNOTE 716 handelt es sich um eine randomisierte, multizentrische, Placebo-kontrollierte, doppelblinde Phase-III-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Pembrolizumab als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des Melanoms im Tumorstadium IIB/C nach vollständiger Resektion bei Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren und bei Erwachsenen.

Die Studie ist in zwei Teile aufgeteilt. Teil I der Studie beschäftigt sich mit der adjuvanten Behandlung nach vollständiger Resektion. Die Studienbehandlung beginnt innerhalb von 12 Wochen nach der vollständigen Resektion. Für Patienten im Placebo-Arm ist es möglich, nach dem Auftreten eines Rezidivs während Teil I der Studie in den Pembrolizumab-Arm zu wechseln (Crossover). Patienten, welche bereits im Teil I mit Pembrolizumab behandelt wurden, konnten nach Abschluss von 17 Zyklen Pembrolizumab eine erneute Behandlung mit Pembrolizumab beginnen (Rechallenge), wenn sie nach der letzten Pembrolizumab-Gabe in Teil I der Studie mindestens 6 Monate kein Rezidiv aufweisen. Teil II der Studie beginnt somit

mit einem Behandlungswechsel von Placebo auf Pembrolizumab oder einer erneuten Behandlung mit Pembrolizumab. Die Patienten werden zu diesem Zeitpunkt entblindet.

Die Randomisierung erfolgte in Teil I stratifiziert nach T-Klassifikation (T3b vs. T4a vs. T4b) in die zwei Studienarme.

Hinweis zu Teil II der Studie KEYNOTE 716

Zum Zeitpunkt des hier vorgelegten 3. Datenschnitts (04.01.2022) waren 4 Patienten (0,8 %) im Pembrolizumab-Arm in Teil II der Studie eingeschlossen (Re-Challenge) und 49 Patienten (10,0 %) aus dem Placebo-Arm (Crossover), siehe auch Anhang 4-G.

Patienten aus Teil II der Studie sind für die Wirksamkeitsendpunkte betrachtet worden, bei denen ein Einschluss Sinn ergibt im Sinne der Fragestellung des Endpunkts (siehe Operationalisierung in Abschnitt 4.3.1.3.1). Darüber hinaus war keine zusätzliche separate Auswertung anhand von direkt vergleichenden Analysen für die hier in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Endpunkte zu Krankheitssymptomatik, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Unerwünschte Ereignisse vorgesehen. Der Fokus der vorliegenden Nutzenbewertung liegt auf der Behandlung des adjuvanten Melanoms und somit auf Teil I der Studie. Dennoch wird eine deskriptive Gegenüberstellung (Inzidenzen) der unerwünschten Ereignisse dargestellt, die sich in Anhang 4-G befindet. Eine Auswertung zu den Endpunkten Krankheitssymptomatik sowie Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30 ist nicht möglich bzw. sinnvoll, da von den 4 bzw. 49 Patienten in den beiden Studienarmen nur ein sehr geringer Anteil die Fragebögen zumindest einmal bzw. zu mehreren Zeitpunkten ausgefüllt hatte. Auf die Darstellung der Krankheitssymptomatik und der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität aus Teil II wird deshalb explizit verzichtet, da keine validen Analysen möglich wären und somit kein wesentlicher Informationsgewinn zu erwarten ist. Zusätzlich macht die deutlich geringere Anzahl an Patienten, die ursprünglich aus dem Pembrolizumab-Arm stammen, einen direkten Vergleich zwischen den beiden Behandlungsarmen sehr schwer.

Behandlungsdauer und Beobachtungsdauer

Die Studie umfasst eine Screeningphase (bis zu 28 Tage vor Therapiebeginn) und eine Behandlungsphase von bis zu einem Jahr.

Die mediane Behandlungsdauer zum Zeitpunkt des hier vorgelegten 3. Datenschnitts (04.01.2022) betrug sowohl im Interventionsarm als auch im Kontrollarm 11,1 Monate. Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug 26,9 Monate im Interventionsarm und 26,8 Monate im Kontrollarm.

Die mediane Beobachtungsdauer des Endpunkts Rezidivfreies Überleben betrug 23,6 Monate im Interventionsarm und 22,8 Monate im Kontrollarm.

Die mediane Beobachtungsdauer der Endpunkte Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand sowie Gesundheitsbezogene Lebensqualität betrug 22,1 Monate im Interventionsarm und 21,9 Monate im Kontrollarm.

Die mediane Beobachtungsdauer bei den unerwünschten Ereignissen gesamt und bei den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen unterscheidet sich nicht zwischen den Behandlungsarmen. Die mediane Beobachtungsdauer lag in beiden Behandlungsarmen bei 12,1 Monaten bei den unerwünschten Ereignissen gesamt und bei 14,0 Monaten bei den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen.

Die Nachbeobachtung der Patienten umfasst 30 Tage zur Erhebung von unerwünschten Ereignissen bzw. 90 Tage zur Erhebung von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen. Bei Patienten, die auf eine Folgetherapie außerhalb der Studie gewechselt haben, kann sich die Nachbeobachtungszeit auf 30 Tage reduzieren.

Datenschnitte

Für die KEYNOTE 716 liegen zum Zeitpunkt der Einreichung drei Datenschnitte vor.

Erster Datenschnitt vom 04.12.2020 (Interimsanalyse I – präspezifiziert)

Hierbei handelt es sich um eine präspezifizierte Interimsanalyse, welche ereignisgetrieben nach 128 Ereignissen im primären Endpunkt Rezidivfreies Überleben und ca. 33 Monate nach Randomisierung geplant war.

Zweiter Datenschnitt vom 21.06.2021 (Interimsanalyse II – präspezifiziert)

Hierbei handelt es sich um eine präspezifizierte Interimsanalyse, welche ereignisgetrieben nach 179 Ereignissen im primären Endpunkt Rezidivfreies Überleben und ca. 48 Monate nach Randomisierung geplant war. Zu diesem Datenschnitt wurden 187 Ereignisse beobachtet. Dieser Datenschnitt war als finale Analyse für den Endpunkt Rezidivfreies Überleben geplant.

Dritter Datenschnitt vom 04.01.2022 (Interimsanalyse III – präspezifiziert)

Hierbei handelt es sich um eine präspezifizierte Interimsanalyse, welche ereignisgetrieben nach 146 Ereignissen im Endpunkt DMFS und ca. 60 Monate nach Randomisierung geplant ist. Zu diesem Datenschnitt wurden 158 Ereignisse beobachtet.

Aufgrund der längeren Beobachtungsdauer wird für die vorliegende Nutzenbewertung der dritte Datenschnitt (04.01.2022) zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen. Die vorherigen Interimsanalysen liefern im Vergleich zum dritten Datenschnitt keinen Informationsgewinn für diese Nutzenbewertung. Daher wird auf eine Darstellung der früheren Interimsanalysen verzichtet. Eine Ausnahme stellt der Endpunkt Progressions-/Rezidivfreies Überleben 2 dar, welcher in Interimsanalyse III nicht ausgewertet wurde und deshalb aus Interimsanalyse II herangezogen wird. Ergänzend wird außerdem der als finale Analyse für Rezidivfreies Überleben geplante zweite Datenschnitt (21.06.2021) dargestellt.

Weitere geplante Datenschnitte sind wie folgt:

Vierter Datenschnitt (Interimsanalyse IV – präspezifiziert)

Hierbei handelt es sich um eine präspezifizierte Interimsanalyse, welche ereignisgetrieben nach 195 Ereignissen im Endpunkt DMFS und ca. 108 Monate nach Randomisierung geplant ist.

Fünfter Datenschnitt (Interimsanalyse V – präspezifiziert)

Hierbei handelt es sich um eine präspezifizierte Interimsanalyse, welche ereignisgetrieben nach 154 Ereignissen im Endpunkt Gesamtüberleben und ca. 120 Monate nach Randomisierung geplant ist.

Finale Analyse(präspezifiziert)

Hierbei handelt es sich um eine präspezifizierte Interimsanalyse, welche ereignisgetrieben nach 204 Ereignissen im Endpunkt Gesamtüberleben und ca. 180 Monate nach Randomisierung geplant ist.

Eine detaillierte Übersicht zu den Datenschnitten bietet Tabelle 4-19.

Tabelle 4-19: Übersicht zu den Datenschnitten für KEYNOTE 716

Datenschnitt ^a	Zeitpunkt des Datenschnitts	Endpunkte/ Endpunktkategorien	Relevanz für Zusatznutzenableitung
Erster Datenschnitt, Interimsanalyse I (präspezifiziert)	04.12.2020	Rezidivfreies Überleben, Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand, Gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen	Verzicht auf eine Darstellung der Ergebnisse wegen mangelndem Informationsgewinn im Vergleich zum dritten Datenschnitt.
Zweiter Datenschnitt, Interimsanalyse II (präspezifiziert)	21.06.2021	Rezidivfreies Überleben (finale Analyse), PRFS2, Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand, Gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen	Ergänzender Datenschnitt für die vorliegende Nutzenbewertung für den Endpunkt Rezidivfreies Überleben und PRFS2
Dritter Datenschnitt, Interimsanalyse III (präspezifiziert)	04.01.2022	DMFS	<u>Hauptdatenschnitt</u> für die Nutzenbewertung, da dieser aufgrund der längeren Beobachtungsdauer den höchsten Informationsgehalt bietet.
Vierter Datenschnitt, Interimsanalyse IV (präspezifiziert)	Geplant.	DMFS	Datenschnitt noch nicht erfolgt.
Fünfter Datenschnitt, Interimsanalyse V (präspezifiziert)	Geplant	Gesamtüberleben	Datenschnitt noch nicht erfolgt.
Finale Analyse ^b	Geplant	Gesamtüberleben	Datenschnitt noch nicht erfolgt.
a: Es gab keine Änderungen der geplanten Datenschnitte aufgrund der COVID-19-Pandemie b: Die finale Analyse findet ereignisgetrieben nach 204 Todesfällen statt DMFS: Fernmetastasenfreies Überleben; PRFS2: Progressions-/Rezidivfreies Überleben 2			

Patientencharakteristika

Charakterisierung der Studienpopulation

In der Studie KEYNOTE 716 wurden insgesamt 976 Patienten randomisiert, davon 487 Patienten im Interventionsarm und 489 Patienten im Kontrollarm. Von den 487 Patienten im Pembrolizumab-Arm erhielten 483 Patienten tatsächlich die Studienmedikation und wurden daher in die Population All-Subjects-as-Treated (ASaT) eingeschlossen. Im Placebo-Arm waren 486 Patienten in der ASaT-Population.

Das mittlere Alter der Patienten war 59,05 Jahre im Interventionsarm und 59,64 Jahre im Kontrollarm. In beide Studienarme wurden mehr Männer als Frauen eingeschlossen, 300 Männer (61,6 %) im Interventionsarm und 289 Männer (59,1 %) im Kontrollarm. In Bezug

auf die Region waren die Patienten in den beiden Behandlungsgruppen vergleichbar (WHO Stratum A: 60,0 % im Interventionsarm und 66,7 % im Kontrollarm; Rest der Welt: 40,0 % im Interventionsarm und 33,3 % im Kontrollarm). Hinsichtlich der Abstammung wurden mehrheitlich Patienten mit weißer Hautfarbe eingeschlossen, 89,3 % im Interventionsarm und 89,8 % im Kontrollarm. Auch beim ECOG-Leistungsstatus zeigt sich kein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (ECOG-Leistungsstatus von 0: 93,2 % im Interventionsarm und 92,4 % im Kontrollarm; ECOG-Leistungsstatus von 1: 6,6 % im Interventionsarm und 7,2 % im Kontrollarm). Die Patienten im Alter von 12 – 17 Jahren wiesen einen Karnofsky-Leistungsstatus (KPS) von 100 auf.

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

Da im Rahmen der Zulassung keine weiteren Einschränkungen bezogen auf die Studienpopulation der Studie KEYNOTE 716 erfolgt sind, die Verwendung des zu bewertenden Arzneimittels zulassungskonform erfolgte und auch die zVT mit Placebo im Vergleichsarm vollständig abgebildet wird, wird die gesamte Studienpopulation als Grundlage für den Nachweis des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens im vorliegenden Anwendungsgebiet herangezogen.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Ergebnisse der Studie KEYNOTE 716 lassen sich aufgrund der Charakteristika des untersuchten Patientenkollektivs, des Studiendesigns und der zulassungskonformen Anwendung von Pembrolizumab auf den deutschen Versorgungskontext übertragen. Schließlich zeigt sich auch in den Subgruppen nach Region kein Hinweis auf eine abweichende Wirksamkeit oder Sicherheit von Pembrolizumab (vgl. Abschnitt 4.3.1.3.2).

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 4-20: 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 716	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials der Zulassungsstudie KEYNOTE 716 basiert auf den Ergebnissen der unter Anhang 4-F durchgeführten und durch Quellen belegten Einschätzung. Die Erzeugung der Randomisierungssequenz wurde in der Studie KEYNOTE 716 adäquat durchgeführt, die Gruppenzuteilung fand verdeckt statt. In dieser doppelblinden Studie waren sowohl Patienten als auch behandelnde Personen verblindet. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren wurden nicht identifiziert.

Somit wird das Verzerrungspotenzial für die Studie KEYNOTE 716 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 4-21: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Mortalität ^a	Morbidität ^b	Gesundheits-bezogene Lebensqualität ^c	Nebenwirkungen ^d
KEYNOTE 716	nein	ja	ja	ja
a: Für die Endpunktkategorie Mortalität liegen zum Zeitpunkt der Einreichung des vorliegenden Dossiers keine bewertungsrelevanten Daten für die Studie KEYNOTE 716 vor. Im aktuellen Datenschnitt (Interimsanalyse III) vom 04.01.2022 war keine Auswertung des Endpunkts Gesamtüberleben vorgesehen. b: Morbidität: Rezidivfreies Überleben, Fernmetastasenfreies Überleben, Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod, Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30) und Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) sowie ergänzend Progressions-/Rezidivfreies Überleben 2				

Studie	Mortalität ^a	Morbidität ^b	Gesundheits- bezogene Lebensqualität ^c	Nebenwirkungen ^d
c: Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) d: Nebenwirkungen: Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Cancer 30; EQ-5D: EuroQoL-5 Dimensions; VAS: Visuelle Analogskala				

4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT

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

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

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

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

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

Zu mit Skalen erhobenen patientenberichteten Endpunkten (z.B. zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder zu Symptomen) sind immer auch die Werte im Studienverlauf anzugeben, auch als grafische Darstellung, sowie eine Auswertung, die die über den Studienverlauf

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

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

Zu unerwünschten Ereignissen (UE) sind folgende Auswertungen vorzulegen:

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

- UE (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind

- Schwere UE (z.B. CTCAE-Grad ≥ 3) und SUE: Ereignisse, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind

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

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

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

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

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

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

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum

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

4.3.1.3.1.1 Morbidität – RCT**4.3.1.3.1.1.1 Rezidivfreies Überleben - RCT**

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

Tabelle 4-22: Operationalisierung des Endpunkts Rezidivfreies Überleben

Studie	Operationalisierung															
KEYNOTE 716	Hauptanalyse Rezidivfreies Überleben (RFS) ist definiert als Zeit von der Randomisierung bis zum ersten dokumentierten Auftreten eines Rezidivs oder Tod (unabhängig von der zugrunde liegenden Ursache). Als RFS-Ereignis wird das jeweils zuerst auftretende Ereignis gezählt. Patienten ohne Ereignis werden zum Zeitpunkt des letzten Studienkontakts, bei dem eine Krankheitsbewertung stattfand, zensiert. Radiologische Beurteilungen und / oder Biopsien wurden durch den Prüfarzt (INV) vorgenommen und, wenn klinisch angemessen, pathologisch bestätigt. Rezidive sind hierbei definiert als das Auftreten eines der folgenden Ereignisse: • Lokale Rezidive • Regionäre Rezidive • Lokoregionäre Rezidive • Fernmetastasen Ergänzende Analyse Die Haupt- und <u>Sensitivitätsanalyse I</u> des primären Endpunkts RFS unterscheiden sich in den Annahmen zum Zensierungs- und Ereignismechanismus und werden im Folgenden dargestellt: Die Zensurregeln für Haupt- und <u>Sensitivitätsanalyse I</u> von RFS sind: <table><tr><th>Situation</th><th>Hauptanalyse</th><th>Sensitivitätsanalyse I</th></tr><tr><td>Rezidiv oder Tod dokumentiert nach ≤ 1 fehlender Krankheitsbewertung und ggf. vor gegen den Tumor gerichtete Behandlung</td><td>Ereignis zum frühesten Zeitpunkt des dokumentierten Rezidivs oder Todes</td><td>Ereignis zum frühesten Zeitpunkt des dokumentierten Rezidivs oder Todes</td></tr><tr><td>Rezidiv oder Tod dokumentiert nach ≥ 2 aufeinander folgenden fehlenden Krankheitsbewertungen oder nach neuer gegen den Tumor gerichteten Behandlung</td><td>Ereignis zum frühesten Zeitpunkt des dokumentierten Rezidivs oder Todes</td><td>Zensierung zum Zeitpunkt der letzten Krankheitsbewertung vor den ≥ 2 fehlenden Krankheitsbewertungen und ggf. neuer Tumorbehandlung</td></tr><tr><td>Kein Rezidiv und kein Tod; keine neue gegen den Tumor gerichtete Behandlung initiiert</td><td>Zensierung zur letzten Krankheitsbewertung</td><td>Zensierung zur letzten Krankheitsbewertung</td></tr><tr><td>Kein Rezidiv und kein Tod; neue gegen den Tumor gerichtete Behandlung initiiert</td><td>Zensierung zur letzten Krankheitsbewertung</td><td>Zensierung zur letzten Krankheitsbewertung vor neuer Tumorbehandlung</td></tr></table>	Situation	Hauptanalyse	Sensitivitätsanalyse I	Rezidiv oder Tod dokumentiert nach ≤ 1 fehlender Krankheitsbewertung und ggf. vor gegen den Tumor gerichtete Behandlung	Ereignis zum frühesten Zeitpunkt des dokumentierten Rezidivs oder Todes	Ereignis zum frühesten Zeitpunkt des dokumentierten Rezidivs oder Todes	Rezidiv oder Tod dokumentiert nach ≥ 2 aufeinander folgenden fehlenden Krankheitsbewertungen oder nach neuer gegen den Tumor gerichteten Behandlung	Ereignis zum frühesten Zeitpunkt des dokumentierten Rezidivs oder Todes	Zensierung zum Zeitpunkt der letzten Krankheitsbewertung vor den ≥ 2 fehlenden Krankheitsbewertungen und ggf. neuer Tumorbehandlung	Kein Rezidiv und kein Tod; keine neue gegen den Tumor gerichtete Behandlung initiiert	Zensierung zur letzten Krankheitsbewertung	Zensierung zur letzten Krankheitsbewertung	Kein Rezidiv und kein Tod; neue gegen den Tumor gerichtete Behandlung initiiert	Zensierung zur letzten Krankheitsbewertung	Zensierung zur letzten Krankheitsbewertung vor neuer Tumorbehandlung
Situation	Hauptanalyse	Sensitivitätsanalyse I														
Rezidiv oder Tod dokumentiert nach ≤ 1 fehlender Krankheitsbewertung und ggf. vor gegen den Tumor gerichtete Behandlung	Ereignis zum frühesten Zeitpunkt des dokumentierten Rezidivs oder Todes	Ereignis zum frühesten Zeitpunkt des dokumentierten Rezidivs oder Todes														
Rezidiv oder Tod dokumentiert nach ≥ 2 aufeinander folgenden fehlenden Krankheitsbewertungen oder nach neuer gegen den Tumor gerichteten Behandlung	Ereignis zum frühesten Zeitpunkt des dokumentierten Rezidivs oder Todes	Zensierung zum Zeitpunkt der letzten Krankheitsbewertung vor den ≥ 2 fehlenden Krankheitsbewertungen und ggf. neuer Tumorbehandlung														
Kein Rezidiv und kein Tod; keine neue gegen den Tumor gerichtete Behandlung initiiert	Zensierung zur letzten Krankheitsbewertung	Zensierung zur letzten Krankheitsbewertung														
Kein Rezidiv und kein Tod; neue gegen den Tumor gerichtete Behandlung initiiert	Zensierung zur letzten Krankheitsbewertung	Zensierung zur letzten Krankheitsbewertung vor neuer Tumorbehandlung														

Studie	Operationalisierung
	Zudem wird in der vorliegenden Nutzenbewertung, ergänzend zur Hauptanalyse, eine <u>Sensitivitätsanalyse II</u>, die Neue Primäre Melanome (NPM) (Zweitmelanome) als Teil der Analyse des Rezidivfreien Überlebens einschließt, durchgeführt, um die Robustheit des Endpunkts Rezidivfreies Überleben zu bewerten. Die Zensierung erfolgt gemäß der Hauptanalyse. Für die Auswertungen wird der 3. Datenschnitt (04.01.2022, Interimsanalyse III) verwendet. Die Auswertungen der Interimsanalyse II (21.06.2021, finale Analyse für RFS) werden ergänzend dargestellt. Alle Auswertungen erfolgen auf Grundlage der ITT-Population.
INV: Prüfarzt (Investigator); ITT: Intention-To-Treat; NPM: Neue Primäre Melanome; RFS: Rezidivfreies Überleben	

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 Rezidivfreies Überleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
KEYNOTE 716						
Rezidivfreies Überleben	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ITT: Intention-To-Treat						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. Der Endpunkt Rezidivfreies Überleben wurde innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die alle randomisierten Patienten einschloss, unabhängig davon, ob sie die Studienmedikation erhalten haben oder nicht. Die Auswertung des Endpunkts erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hat stattgefunden. Sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren liegen nicht vor. Auch gibt es keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

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

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Rezidivfreies Überleben 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 Rezidivfreies Überleben (INV, Hauptanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 04.01.2022)

Studie: KEYNOTE 716 ^a	Pembrolizumab		Placebo		Pembrolizumab vs. Placebo	
Rezidivfreies Überleben (INV, Hauptanalyse)	Patienten mit Ereignis N ^b (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Monaten [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis N ^b (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] ^d	p-Wert ^{d,e}
Rezidivfreies Überleben (INV, Hauptanalyse)	487 95 (19,5)	37,16 [-; -]	489 139 (28,4)	Nicht erreicht [-; -]	0,64 [0,50; 0,84]	< 0,001

a: Datenschnitt: 04. Januar 2022
b: Anzahl der Patienten: Intention-To-Treat Population
c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten
d: Cox-Regressions-Modell mit Efron's Methode des tie handling mit Behandlung als Kovariate stratifiziert nach T-Klassifikation (T3b vs. T4a vs. T4b)
e: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme)
INV: Prüfarzt (Investigator); KI: Konfidenzintervall

Tabelle 4-25: Ergebnisse für den Endpunkt Rezidivfreies Überleben (INV, Hauptanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 21.06.2021)

Studie: KEYNOTE 716 ^a	Pembrolizumab		Placebo		Pembrolizumab vs. Placebo	
Rezidivfreies Überleben (INV, Hauptanalyse)	Patienten mit Ereignis N ^b (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Monaten [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis N ^b (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] ^d	p-Wert ^{d,e}
Rezidivfreies Überleben (INV, Hauptanalyse)	487 72 (14,8)	Nicht erreicht [-; -]	489 115 (23,5)	Nicht erreicht [29,87; -]	0,61 [0,45; 0,82]	0,001

a: Datenschnitt: 21. Juni 2021
b: Anzahl der Patienten: Intention-To-Treat Population
c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten
d: Cox-Regressions-Modell mit Efron's Methode des tie handling mit Behandlung als Kovariate stratifiziert nach T-Klassifikation (T3b vs. T4a vs. T4b)
e: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme)
INV: Prüfarzt (Investigator); KI: Konfidenzintervall

Im Zeitraum von Randomisierung bis zum Datenschnitt des 04.01.2022 kam es in der Studie KEYNOTE 716 beim Endpunkt Rezidivfreies Überleben (RFS) bei 95 von 487 Patienten (19,5 %) im Pembrolizumab-Arm und bei 139 von 489 Patienten (28,4 %) im Placebo-Arm zu einem Auftreten eines RFS-Ereignisses (Rezidiv oder Tod). Für den Endpunkt Rezidivfreies Überleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,64 [0,50; 0,84]; $p < 0,001$) zugunsten von Pembrolizumab gegenüber Placebo. Somit zeigt sich eine beträchtliche Verringerung des Risikos für das Auftreten eines Rezidivs bei Patienten im Pembrolizumab-Arm im Vergleich zu Patienten im Placebo-Arm (Tabelle 4-24). Die Kaplan-Meier-Kurve für das Rezidivfreie Überleben zeigt, dass sich die Kurven circa ab Monat 6 trennen und auch im weiteren Studienverlauf getrennt bleiben (Abbildung 4).

Der als finale Analyse für den Endpunkt Rezidivfreies Überleben geplante und hier ergänzend dargestellte Datenschnitt des 21.06.2021 zeigt einen vergleichbaren und ebenfalls statistisch signifikanten Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,61 [0,45; 0,82]; $p = 0,001$) zugunsten von Pembrolizumab gegenüber Placebo (Tabelle 4-25, Abbildung 5).

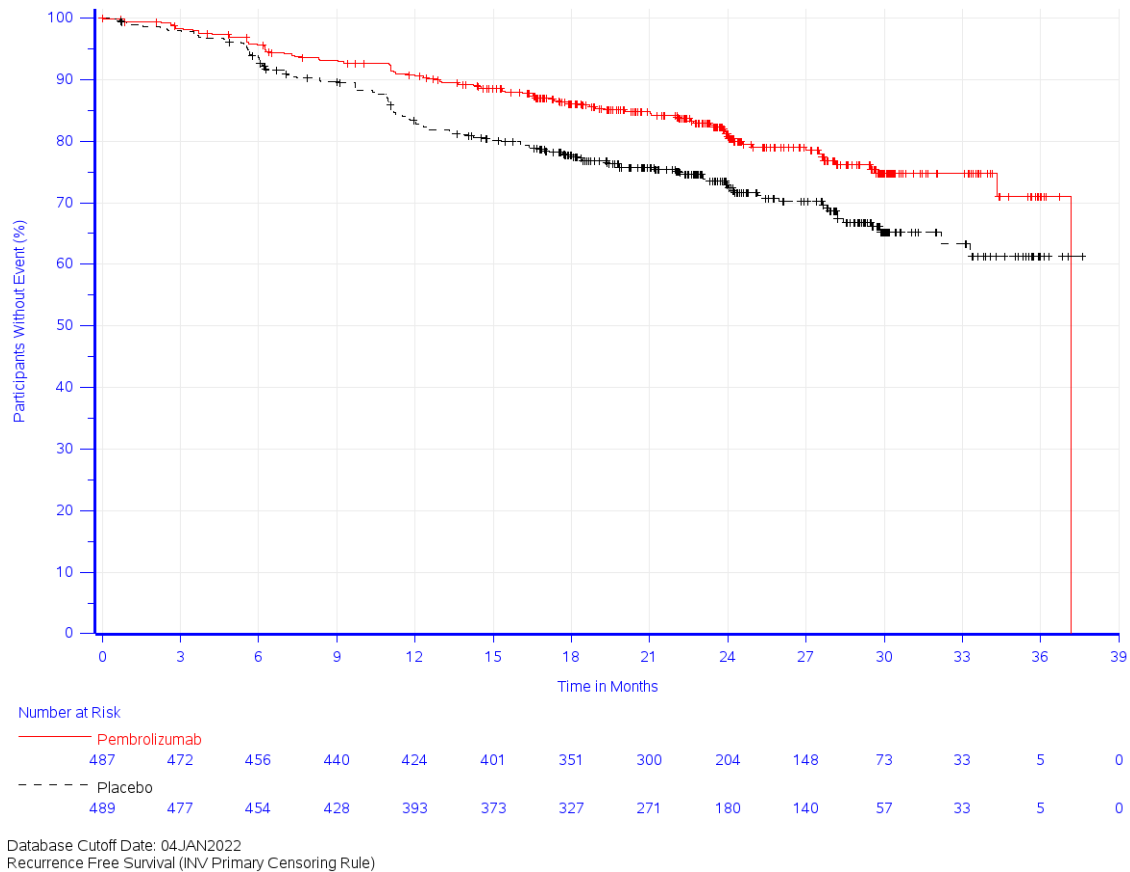


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Rezidivfreies Überleben (INV, Hauptanalyse) der Studie KEYNOTE 716 (Datenschnitt 04.01.2022)

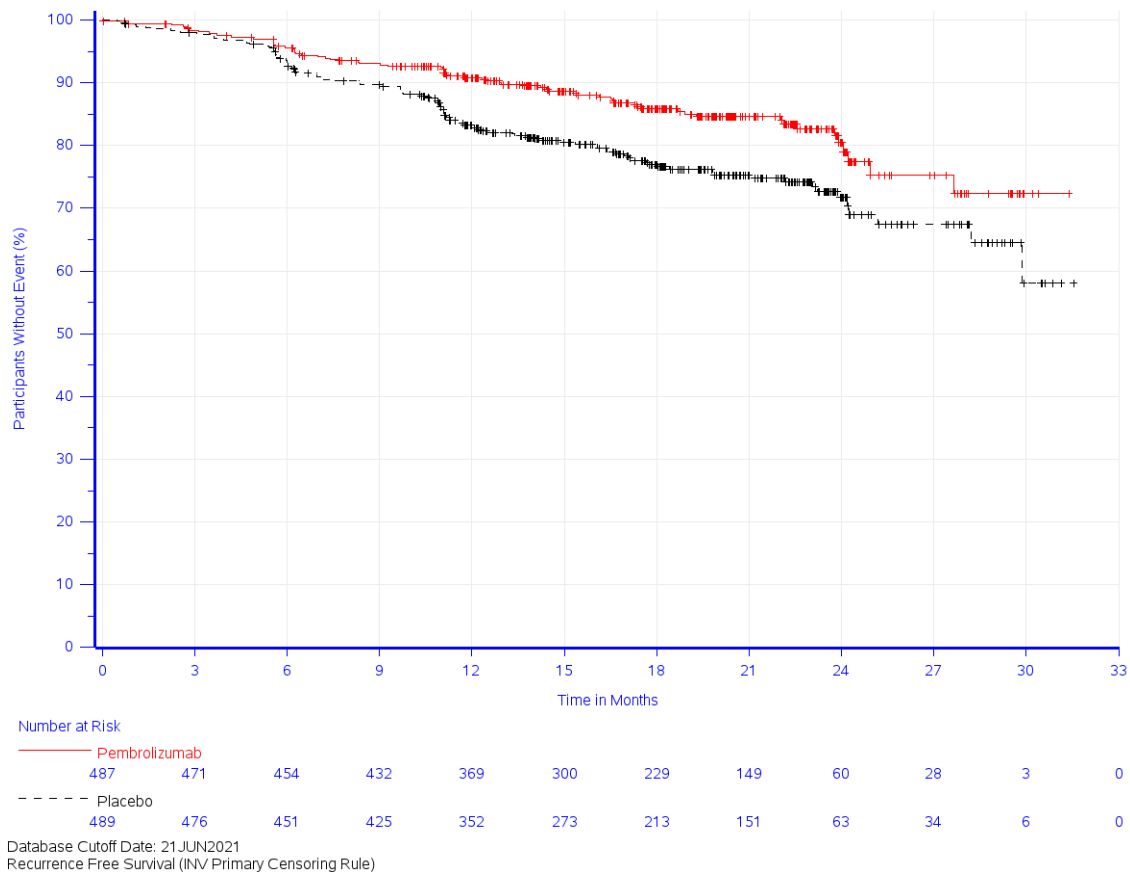


Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Rezidivfreies Überleben (INV, Hauptanalyse) der Studie KEYNOTE 716 (Datenschnitt 21.06.2021)

Übersicht der Einzelkomponenten des Endpunkts Rezidivfreies Überleben

Nachfolgend sind die Einzelkomponenten (Tabelle 4-26, Tabelle 4-27) für den Endpunkt Rezidivfreies Überleben aufgeführt.

Tabelle 4-26: Ergebnisse Rezidivfreies Überleben (INV, Hauptanalyse) getrennt nach den Einzelkomponenten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Studie KEYNOTE 716 (Datenschnitt 04.01.2022)

Studie: KEYNOTE 716 ^a	Pembrolizumab N ^b = 487	Placebo N ^b = 489
Art des ersten Rezidivereignisses, n (%)		
Kein Ereignis	392 (80,5)	350 (71,6)
Ereignis	95 (19,5)	139 (28,4)
Lokal	24 (4,9)	26 (5,3)
Regionär	15 (3,1)	24 (4,9)
Lokoregionär	7 (1,4)	6 (1,2)
Fernmetastasierung	41 (8,4)	71 (14,5)
Beide Ereignisse (Loko-regionäres Rezidiv UND Fernmetastasierung) zusammen ^c	4 (0,8)	6 (1,2)
Todesfall	4 (0,8)	6 (1,2)

a: Datenschnitt: 04. Januar 2022
b: Anzahl der Patienten: Intention-To-Treat Population
c: Lokales, regionäres oder lokoregionäres Rezidiv UND Fernmetastasierung diagnostiziert innerhalb von 30 Tagen vom jeweils anderen

Tabelle 4-27: Ergebnisse Rezidivfreies Überleben (INV, Hauptanalyse) getrennt nach den Einzelkomponenten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Studie KEYNOTE 716 (Datenschnitt 21.06.2021)

Studie: KEYNOTE 716 ^a	Pembrolizumab N ^b = 487	Placebo N ^b = 489
Art des ersten Rezidivereignisses, n (%)		
kein Ereignis	415 (85,2)	374 (76,5)
Ereignis	72 (14,8)	115 (23,5)
Lokal	20 (4,1)	26 (5,3)
Regionär	14 (2,9)	20 (4,1)
Lokoregionär	4 (0,8)	4 (0,8)
Fernmetastasierung	27 (5,5)	54 (11,0)
Beide Ereignisse (Loko-regionäres Rezidiv UND Fernmetastasierung) zusammen ^c	4 (0,8)	6 (1,2)
Todesfall	3 (0,6)	5 (1,0)
a: Datenschnitt: 21. Juni 2021		
b: Anzahl der Patienten: Intention-To-Treat Population		
c: Lokales, regionäres oder lokoregionäres Rezidiv UND Fernmetastasierung diagnostiziert innerhalb von 30 Tagen vom jeweils anderen		

Im Pembrolizumab-Arm kam es bis zum Datenschnitt des 04.01.2022 bei 95 von 487 Patienten (19,5 %) zu einem Auftreten eines RFS-Ereignisses (Rezidiv oder Tod). Vier Patienten (0,8 %) verstarben vor Eintritt eines Rezidivs. Die Rezidive teilen sich entsprechend der Häufigkeiten auf in Fernmetastasen (41 Patienten, 8,4 %), lokale Rezidive (24 Patienten, 4,9 %), regionäre Rezidive (15 Patienten, 3,1 %) und lokoregionäre Rezidive (7 Patienten, 1,4 %) sowie 4 Patienten (0,8 %), die sowohl ein lokales, regionäres oder lokoregionäres Rezidiv UND eine Fernmetastasierung aufweisen (diagnostiziert innerhalb von 30 Tagen vom jeweils anderen).

Im Placebo-Arm kam es bei 139 von 489 Patienten (28,4 %) zu einem Auftreten eines RFS-Ereignisses (Rezidiv oder Tod). Sechs Patienten (1,2 %) verstarben vor Eintritt eines Rezidivs. Die Rezidive teilen sich entsprechend der Häufigkeiten auf in Fernmetastasen (71 Patienten, 14,5 %), lokale Rezidive (26 Patienten, 5,3 %), regionäre Rezidive (24 Patienten, 4,9 %) und lokoregionäre Rezidive (6 Patienten, 1,2 %) sowie 6 Patienten (1,2 %), die sowohl ein lokales, regionäres oder lokoregionäres Rezidiv UND eine Fernmetastasierung aufweisen (diagnostiziert innerhalb von 30 Tagen vom jeweils anderen).

Der als finale Analyse für den Endpunkt Rezidivfreies Überleben geplante und hier ergänzend dargestellte Datenschnitt des 21.06.2021 zeigt im Vergleich zum Hauptdatenschnitt vom 04.01.2022 eine ähnliche Verteilung der RFS-Ereignisse in beiden Behandlungsarmen. Der Anteil der Fernmetastasen ist im Zeitverlauf in beiden Behandlungsarmen gering angestiegen.

Ergänzende Analyse: Sensitivitätsanalyse I

Tabelle 4-28: Ergebnisse für den Endpunkt Rezidivfreies Überleben (INV, Sensitivitätsanalyse I) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 04.01.2022)

Studie: KEYNOTE 716 ^a	Pembrolizumab			Placebo			Pembrolizumab vs. Placebo	
Rezidivfreies Überleben (INV, Sensitivitätsanalyse I)	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Monaten [95 %-KI]	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] ^d	p-Wert ^{d,e}
Rezidivfreies Überleben (INV, Sensitivitätsanalyse I)	487	88 (18,1)	Nicht erreicht [-; -]	489	133 (27,2)	Nicht erreicht [-; -]	0,63 [0,48; 0,83]	< 0,001

a: Datenschnitt: 04. Januar 2022
b: Anzahl der Patienten: Intention-To-Treat Population
c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten
d: Cox-Regressions-Modell mit Efron's Methode des tie handling mit Behandlung als Kovariate stratifiziert nach T-Klassifikation (T3b vs. T4a vs. T4b)
e: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme)
INV: Prüfarzt (Investigator); KI: Konfidenzintervall

Tabelle 4-29: Ergebnisse für den Endpunkt Rezidivfreies Überleben (INV, Sensitivitätsanalyse I) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 21.06.2021)

Studie: KEYNOTE 716 ^a	Pembrolizumab			Placebo			Pembrolizumab vs. Placebo	
Rezidivfreies Überleben (INV, Sensitivitätsanalyse I)	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Monaten [95 %-KI]	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] ^d	p-Wert ^{d,e}
Rezidivfreies Überleben (INV, Sensitivitätsanalyse I)	487	68 (14,0)	Nicht erreicht [-; -]	489	109 (22,3)	Nicht erreicht [-; -]	0,60 [0,44; 0,81]	< 0,001

a: Datenschnitt: 21. Juni 2021
b: Anzahl der Patienten: Intention-To-Treat Population
c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten
d: Cox-Regressions-Modell mit Efron's Methode des tie handling mit Behandlung als Kovariate stratifiziert nach T-Klassifikation (T3b vs. T4a vs. T4b)
e: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme)
INV: Prüfarzt (Investigator); KI: Konfidenzintervall

Im Zeitraum von Randomisierung bis zum Datenschnitt des 04.01.2022 kam es in der Studie KEYNOTE 716 bei 88 von 487 Patienten (18,1 %) im Pembrolizumab-Arm und bei 133 von 489 Patienten (27,2 %) im Placebo-Arm zu einem Auftreten eines RFS-Ereignisses (Rezidiv oder Tod). Die ergänzende Analyse Rezidivfreies Überleben (INV, Sensitivitätsanalyse I) (HR [95 %-KI]: 0,63 [0,48; 0,83]; $p < 0,001$) bestätigt das Ergebnis der Hauptanalyse. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wurde in beiden Behandlungsarmen nicht erreicht (Tabelle 4-28). Die Kaplan-Meier-Kurve für das Rezidivfreie Überleben zeigt, dass sich die Kurven ab Monat 6 trennen und auch im weiteren Studienverlauf getrennt bleiben (Abbildung 6).

Die Ergebnisse der ergänzende Analyse Rezidivfreies Überleben (INV, Sensitivitätsanalyse I) des ergänzend dargestellten Datenschnitts des 21.06.2021 sind vergleichbar mit den Ergebnissen der Sensitivitätsanalyse I des Hauptdatenschnitts und bestätigen ebenfalls das Ergebnis der Hauptanalyse (Tabelle 4-29, Abbildung 7).

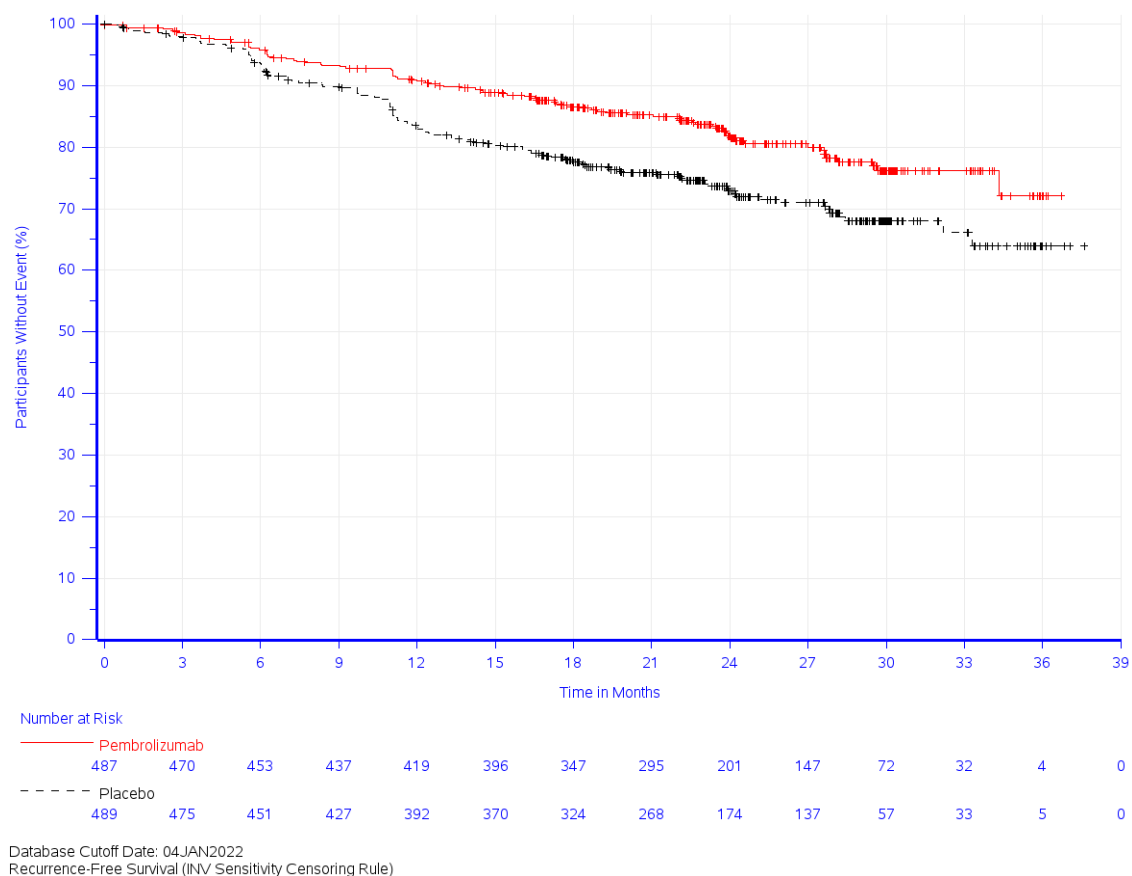


Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Rezidivfreies Überleben (INV, Sensitivitätsanalyse I) der Studie KEYNOTE 716 (Datenschnitt 04.01.2022)

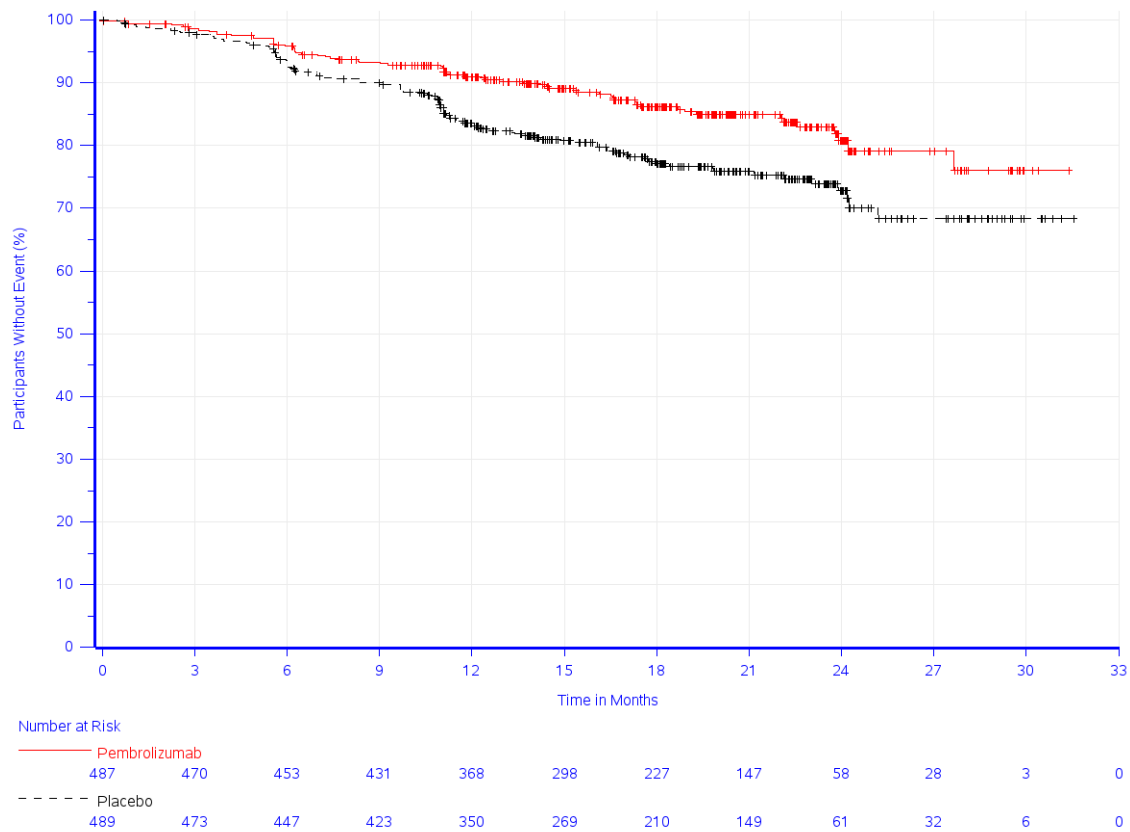


Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Rezidivfreies Überleben (INV, Sensitivitätsanalyse I) der Studie KEYNOTE 716 (Datenschnitt 21.06.2021)

Übersicht der Einzelkomponenten des Endpunkts Rezidivfreies Überleben Sensitivitätsanalyse I

Nachfolgend sind die Einzelkomponenten (Tabelle 4-30, Tabelle 4-31) für den Endpunkt Rezidivfreies Überleben (Sensitivitätsanalyse I) aufgeführt.

Tabelle 4-30: Ergebnisse Rezidivfreies Überleben (INV, Sensitivitätsanalyse I) getrennt nach den Einzelkomponenten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Studie KEYNOTE 716 (Datenschnitt 04.01.2022)

Studie: KEYNOTE 716 ^a	Pembrolizumab N ^b = 487	Placebo N ^b = 489
Art des ersten Rezidivereignisses, n (%)		
Kein Ereignis	399 (81,9)	356 (72,8)
Ereignis	88 (18,1)	133 (27,2)
Lokal	22 (4,5)	26 (5,3)
Regionär	13 (2,7)	24 (4,9)
Lokoregionär	7 (1,4)	6 (1,2)
Fernmetastasierung	41 (8,4)	68 (13,9)
Beide Ereignisse (Loko-regionäres Rezidiv UND Fernmetastasierung) zusammen ^c	4 (0,8)	5 (1,0)
Todesfall	1 (0,2)	4 (0,8)

a: Datenschnitt: 04. Januar 2022
b: Anzahl der Patienten: Intention-To-Treat Population
c: Lokales, regionäres oder lokoregionäres Rezidiv UND Fernmetastasierung diagnostiziert innerhalb von 30 Tagen vom jeweils anderen

Tabelle 4-31: Ergebnisse Rezidivfreies Überleben (INV, Sensitivitätsanalyse I) getrennt nach den Einzelkomponenten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Studie KEYNOTE 716 (Datenschnitt 21.06.2021)

Studie: KEYNOTE 716 ^a	Pembrolizumab N ^b = 487	Placebo N ^b = 489
Art des ersten Rezidivereignisses, n (%)		
kein Ereignis	419 (86,0)	380 (77,7)
Ereignis	68 (14,0)	109 (22,3)
Lokal	19 (3,9)	26 (5,3)
Regionär	13 (2,7)	20 (4,1)
Lokoregionär	4 (0,8)	4 (0,8)
Fernmetastasierung	27 (5,5)	50 (10,2)
Beide Ereignisse (Loko-regionäres Rezidiv UND Fernmetastasierung) zusammen ^c	4 (0,8)	6 (1,2)
Todesfall	1 (0,2)	3 (0,6)
a: Datenschnitt: 21. Juni 2021		
b: Anzahl der Patienten: Intention-To-Treat Population		
c: Lokales, regionäres oder lokoregionäres Rezidiv UND Fernmetastasierung diagnostiziert innerhalb von 30 Tagen vom jeweils anderen		

Im Pembrolizumab-Arm kam es bis zum Datenschnitt des 04.01.2022 bei 88 von 487 Patienten (18,1 %) zu einem Auftreten eines RFS-Ereignisses (Rezidiv oder Tod). Ein Patient (0,2 %) verstarb vor Eintritt eines Rezidivs. Die Rezidive teilen sich entsprechend der Häufigkeiten auf in Fernmetastasen (41 Patienten, 8,4 %), lokale Rezidive (22 Patienten, 4,5 %), regionäre Rezidive (13 Patienten, 2,7 %) und lokoregionäre Rezidive (7 Patienten, 1,4 %) sowie 4 Patienten (0,8 %), die sowohl ein lokales, regionäres oder lokoregionäres Rezidiv UND eine Fernmetastasierung aufweisen (diagnostiziert innerhalb von 30 Tagen vom jeweils anderen).

Im Placebo-Arm kam es in der Studie KEYNOTE 716 bei 133 von 489 Patienten (27,2 %) zu einem Auftreten eines RFS-Ereignisses (Rezidiv oder Tod). Vier Patienten (0,8 %) verstarben vor Eintritt eines Rezidivs. Die Rezidive teilen sich entsprechend der Häufigkeiten auf in Fernmetastasen (68 Patienten, 13,9 %), lokale Rezidive (26 Patienten, 5,3 %), regionäre Rezidive (24 Patienten, 4,9 %) und lokoregionäre Rezidive (6 Patienten, 1,2 %) sowie 5 Patienten (1,0 %), die sowohl ein lokales, regionäres oder lokoregionäres Rezidiv UND eine Fernmetastasierung aufweisen (diagnostiziert innerhalb von 30 Tagen vom jeweils anderen).

Die Sensitivitätsanalyse I des als finale Analyse für den Endpunkt Rezidivfreies Überleben geplante und hier ergänzend dargestellten Datenschnitts des 21.06.2021 zeigt im Vergleich zum Hauptdatenschnitt vom 04.01.2022 eine ähnliche Verteilung der RFS-Ereignisse in beiden Behandlungsarmen. Der Anteil der Fernmetastasen ist im Zeitverlauf in beiden Behandlungsarmen gering angestiegen.

Ergänzende Analyse: Sensitivitätsanalyse II

Tabelle 4-32: Ergebnisse für den Endpunkt Rezidivfreies Überleben inkl. NPM (INV, Sensitivitätsanalyse II) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 04.01.2022)

Studie: KEYNOTE 716 ^a		Pembrolizumab		Placebo		Pembrolizumab vs. Placebo	
Rezidivfreies Überleben inkl. NPM (INV, Sensitivitätsanalyse II)	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Monaten [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] ^d	p-Wert ^{d,e}
Rezidivfreies Überleben inkl. NPM (INV, Sensitivitätsanalyse II)	487	103 (21,1)	37,16 [-; -]	489	152 (31,1)	Nicht erreicht [-; -]	0,64 [0,49; 0,82] < 0,001

a: Datenschnitt: 04. Januar 2022
b: Anzahl der Patienten: Intention-To-Treat Population
c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten
d: Cox-Regressions-Modell mit Efron's Methode des tie handling mit Behandlung als Kovariate stratifiziert nach T-Klassifikation (T3b vs. T4a vs. T4b)
e: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme)
INV: Prüfarzt (Investigator); KI: Konfidenzintervall; NPM: Neues Primäres Melanom (Zweitmelanom)

Tabelle 4-33: Ergebnisse für den Endpunkt Rezidivfreies Überleben inkl. NPM (INV, Sensitivitätsanalyse II) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 21.06.2021)

Studie: KEYNOTE 716 ^a		Pembrolizumab		Placebo		Pembrolizumab vs. Placebo	
Rezidivfreies Überleben inkl. NPM (INV, Sensitivitätsanalyse II)	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Monaten [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] ^d	p-Wert ^{d,e}
Rezidivfreies Überleben inkl. NPM (INV, Sensitivitätsanalyse II)	487	80 (16,4)	Nicht erreicht [-; -]	489	129 (26,4)	Nicht erreicht [29,87; -]	0,60 [0,45; 0,79] < 0,001

a: Datenschnitt: 21. Juni 2021
b: Anzahl der Patienten: Intention-To-Treat Population
c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten
d: Cox-Regressions-Modell mit Efron's Methode des tie handling mit Behandlung als Kovariate stratifiziert nach T-Klassifikation (T3b vs. T4a vs. T4b)
e: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme)
INV: Prüfarzt (Investigator); KI: Konfidenzintervall; NPM: Neues Primäres Melanom (Zweitmelanom)

Im Zeitraum von Randomisierung bis zum Datenschnitt des 04.01.2022 kam es in der Studie KEYNOTE 716 bei 103 von 487 Patienten (21,1 %) im Pembrolizumab-Arm und bei 152 von 489 Patienten (31,1 %) im Placebo-Arm zu einem Auftreten eines RFS-Ereignisses (Rezidiv oder Tod) inklusive NPM. Die ergänzende Analyse Rezidivfreies Überleben inklusive NPM (INV, Sensitivitätsanalyse II) (HR [95 %-KI]: 0,64 [0,49; 0,82]; p < 0,001) bestätigt das Ergebnis der Hauptanalyse. Zudem gibt es kein Signal für ein höheres Auftreten von NPM im Pembrolizumab-Arm. Die mediane Zeit bis zum Ereignis bei Patienten, die mit Pembrolizumab behandelt wurden, betrug 37,16 Monaten. Bei Patienten, die Placebo erhalten haben, wurde die mediane Zeit nicht erreicht (Tabelle 4-32). Die Kaplan-Meier-Kurve für das Rezidivfreie Überleben zeigt, dass sich die Kurven ab Monat 6 trennen und auch im weiteren Studienverlauf getrennt bleiben (Abbildung 8).

Die Ergebnisse der ergänzende Analyse Rezidivfreies Überleben inklusive NPM (INV, Sensitivitätsanalyse II) des ergänzend dargestellten Datenschnitts des 21.06.2021 sind vergleichbar mit den Ergebnissen der Sensitivitätsanalyse II des Hauptdatenschnitts und bestätigen ebenfalls das Ergebnis der Hauptanalyse (Tabelle 4-33, Abbildung 9).

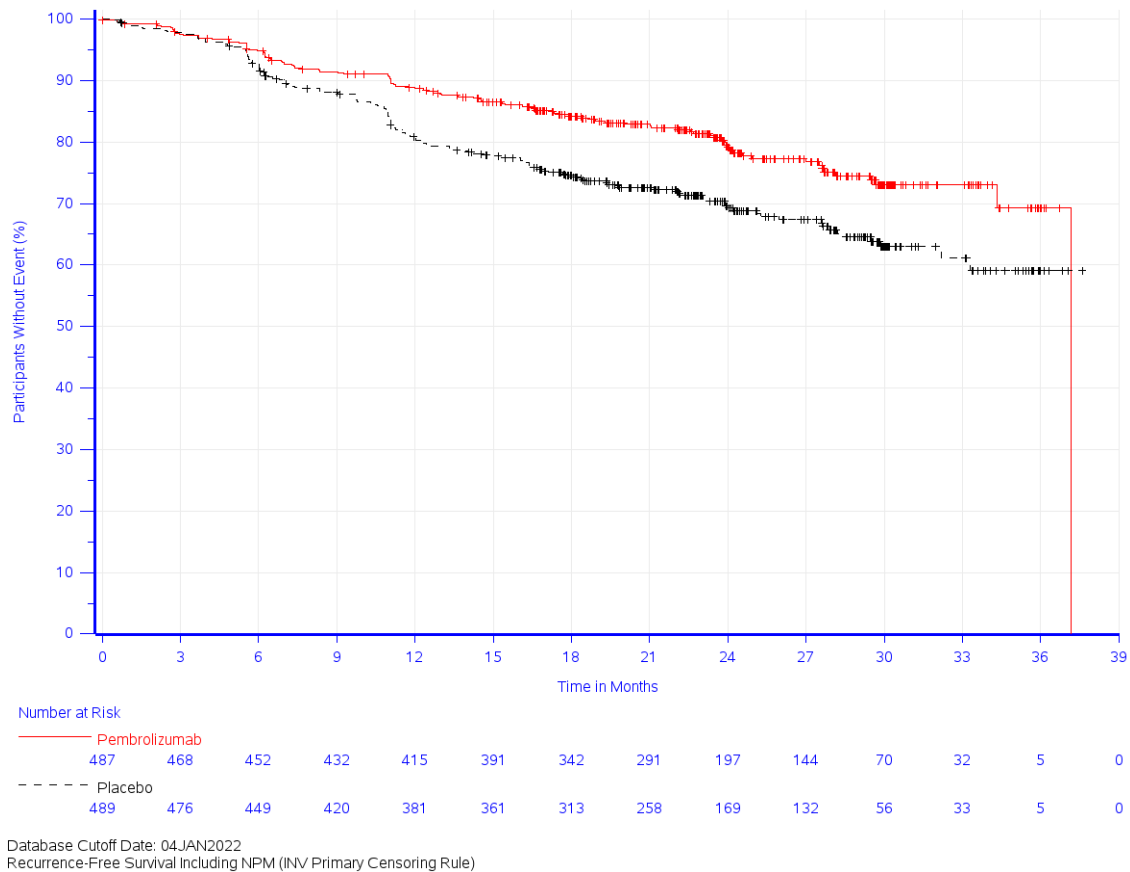


Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Rezidivfreies Überleben inkl. NPM (INV, Sensitivitätsanalyse II) der Studie KEYNOTE 716 (Datenschnitt 04.01.2022)

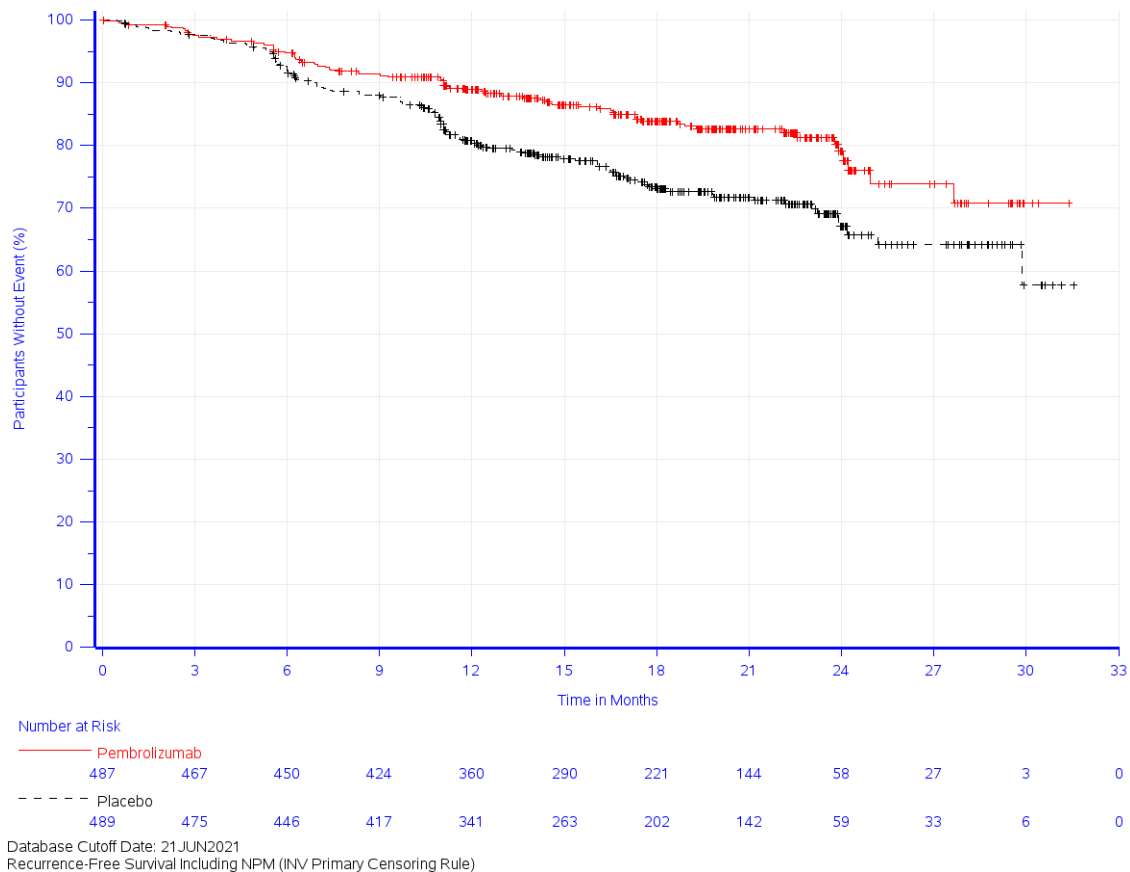


Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Rezidivfreies Überleben inkl. NPM (INV, Sensitivitätsanalyse II) der Studie KEYNOTE 716 (Datenschnitt 21.06.2021)

Übersicht der Einzelkomponenten des Endpunkts Rezidivfreies Überleben inkl. NPM Sensitivitätsanalyse II

Nachfolgend sind die Einzelkomponenten (Tabelle 4-34, Tabelle 4-35) für den Endpunkt Rezidivfreies Überleben inkl. NPM (Sensitivitätsanalyse II) aufgeführt.

Tabelle 4-34: Ergebnisse Rezidivfreies Überleben inkl. NPM (INV, Sensitivitätsanalyse II) getrennt nach den Einzelkomponenten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Studie KEYNOTE 716 (Datenschnitt 04.01.2022)

Studie: KEYNOTE 716 ^a	Pembrolizumab N ^b = 487	Placebo N ^b = 489
Art des ersten Rezidivereignisses, n (%)		
Kein Ereignis	384 (78,9)	337 (68,9)
Ereignis	103 (21,1)	152 (31,1)
Lokal	23 (4,7)	25 (5,1)
Regionär	15 (3,1)	24 (4,9)
Lokoregionär	7 (1,4)	6 (1,2)
Fernmetastasierung	40 (8,2)	69 (14,1)
Beide Ereignisse (Loko-regionäres Rezidiv UND Fernmetastasierung) zusammen ^c	4 (0,8)	6 (1,2)
Neues Primäres Melanom	10 (2,1)	16 (3,3)
Todesfall	4 (0,8)	6 (1,2)

a: Datenschnitt: 04. Januar 2022

Studie: KEYNOTE 716 ^a	Pembrolizumab N ^b = 487	Placebo N ^b = 489
b: Anzahl der Patienten: Intention-To-Treat Population		
c: Lokales, regionäres oder lokoregionäres Rezidiv UND Fernmetastasierung diagnostiziert innerhalb von 30 Tagen vom jeweils anderen		

Tabelle 4-35: Ergebnisse Rezidivfreies Überleben inkl. NPM (INV, Sensitivitätsanalyse II) getrennt nach den Einzelkomponenten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Studie KEYNOTE 716 (Datenschnitt 21.06.2021)

Studie: KEYNOTE 716 ^a	Pembrolizumab N ^b = 487	Placebo N ^b = 489
Art des ersten Rezidivereignisses, n (%)		
kein Ereignis	407 (83,6)	360 (73,6)
Ereignis	80 (16,4)	129 (26,4)
Lokal	19 (3,9)	25 (5,1)
Regionär	14 (2,9)	20 (4,1)
Lokoregionär	4 (0,8)	4 (0,8)
Fernmetastasierung	26 (5,3)	53 (10,8)
Beide Ereignisse (Loko-regionäres Rezidiv UND Fernmetastasierung) zusammen ^c	4 (0,8)	6 (1,2)
Neues Primäres Melanom	10 (2,1)	16 (3,3)
Todesfall	3 (0,6)	5 (1,0)
a: Datenschnitt: 21. Juni 2021		
b: Anzahl der Patienten: Intention-To-Treat Population		
c: Lokales, regionäres oder lokoregionäres Rezidiv UND Fernmetastasierung diagnostiziert innerhalb von 30 Tagen vom jeweils anderen		

Im Pembrolizumab-Arm kam es bis zum Datenschnitt des 04.01.2022 bei 103 von 487 Patienten (21,1 %) zu einem Auftreten eines RFS-Ereignisses (Rezidiv oder Tod) inklusive NPM. Vier Patienten (0,8 %) verstarben vor Eintritt eines Rezidivs. Die Rezidive teilen sich entsprechend der Häufigkeiten auf in Fernmetastasen (40 Patienten, 8,2 %), lokale Rezidive (23 Patienten, 4,7 %), regionäre Rezidive (15 Patienten, 3,1 %), neue primäre Melanome (10 Patienten, 2,1 %) und lokoregionäre Rezidive (7 Patienten, 1,4 %) sowie 4 Patienten (0,8 %), die sowohl ein lokales, regionäres oder lokoregionäres Rezidiv UND eine Fernmetastasierung aufweisen (diagnostiziert innerhalb von 30 Tagen vom jeweils anderen).

Im Placebo-Arm kam es bei 152 von 489 Patienten (31,1 %) zu einem Auftreten eines RFS-Ereignisses (Rezidiv oder Tod) inklusive NPM. Sechs Patienten (1,2 %) verstarben vor Eintritt eines Rezidivs. Die Rezidive teilen sich entsprechend der Häufigkeiten auf in Fernmetastasen (69 Patienten, 14,1 %), lokale Rezidive (25 Patienten, 5,1 %), regionäre Rezidive (24 Patienten, 4,9 %), neue primäre Melanome (16 Patienten, 3,3 %) und lokoregionäre Rezidive (6 Patienten, 1,2 %) sowie 6 Patienten (1,2 %), die sowohl ein lokales, regionäres oder lokoregionäres Rezidiv UND eine Fernmetastasierung aufweisen (diagnostiziert innerhalb von 30 Tagen vom jeweils anderen).

Die Sensitivitätsanalyse II des als finale Analyse für den Endpunkt Rezidivfreies Überleben geplante und hier ergänzend dargestellten Datenschnitts des 21.06.2021 zeigt im Vergleich zum Hauptdatenschnitt vom 04.01.2022 eine ähnliche Verteilung der RFS-Ereignisse in beiden Behandlungsarmen. Der Anteil der Fernmetastasen ist im Zeitverlauf in beiden Behandlungsarmen gering angestiegen.

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

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

4.3.1.3.1.1.2 Fernmetastasenfreies Überleben - RCT

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

Tabelle 4-36: Operationalisierung des Endpunkts Fernmetastasenfreies Überleben

Studie	Operationalisierung
KEYNOTE 716	Hauptanalyse Fernmetastasenfreies Überleben (DMFS) ist definiert als Zeit von der Randomisierung bis zur ersten Diagnose einer Fernmetastase nach Einschätzung des Prüfarztes (INV). Patienten ohne Ereignis werden zum Zeitpunkt des letzten Studienkontakts, bei dem eine Krankheitsbewertung stattfand, zensiert. Ergänzende Analyse In der vorliegenden Nutzenbewertung wird ergänzend zur oben genannten Operationalisierung das Fernmetastasenfreie Überleben (DMFS) oder Tod, definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zur ersten Diagnose einer Fernmetastase nach Einschätzung des Prüfarztes (INV) oder Tod (unabhängig von der zugrunde liegenden Ursache), dargestellt. Als DMFS-Ereignis wird das jeweils zuerst auftretende Ereignis gezählt. Patienten ohne Ereignis werden zum Zeitpunkt des letzten Studienkontakts, bei dem eine Krankheitsbewertung stattfand, zensiert. Für die Auswertungen wird der 3. Datenschnitt (04.01.2022) verwendet. Alle Auswertungen erfolgen auf Grundlage der ITT-Population.
DMFS: Fernmetastasenfreies Überleben; INV: Prüfarzt (Investigator); 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 4-37: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Fernmetastasenfreies Überleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
KEYNOTE 716						
Fernmetastasenfreies Überleben	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ITT: Intention-To-Treat						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für die Studie KEYNOTE 716 als niedrig eingestuft.

Der Endpunkt Fernmetastasenfreies Überleben wurde innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die alle randomisierten Patienten einschloss, unabhängig davon, ob sie die Studienmedikation erhalten haben oder nicht. Die Auswertung des Endpunkts erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hat stattgefunden. Sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren liegen nicht vor. Auch gibt es keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

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

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

Hauptanalyse

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

Studie: KEYNOTE 716 ^a	Pembrolizumab			Placebo			Pembrolizumab vs. Placebo	
Fernmetastasenfreies Überleben (INV, Hauptanalyse)	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Monaten [95 %-KI]	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] ^d	p-Wert ^{d,e}
Fernmetastasenfreies Überleben (Hauptanalyse)	487	63 (12,9)	Nicht erreicht [-; -]	489	95 (19,4)	Nicht erreicht [-; -]	0,64 [0,47; 0,88]	0,006

a: Datenschnitt: 04. Januar 2022
b: Anzahl der Patienten: Intention-To-Treat Population
c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten

Studie: KEYNOTE 716 ^a	Pembrolizumab		Placebo		Pembrolizumab vs. Placebo	
Fernmetastasenfreies Überleben (INV, Hauptanalyse)	Patienten mit Ereignis N ^b	Mediane Ereigniszeit ^c in Monaten [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis N ^b	Mediane Ereigniszeit ^c in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] ^d	p-Wert ^{d,e}
d: Cox-Regressions-Modell mit Efron's Methode des tie handling mit Behandlung als Kovariate stratifiziert nach T-Klassifikation (T3b vs. T4a vs. T4b)						
e: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme)						
INV: Prüfarzt (Investigator); KI: Konfidenzintervall						

Im Zeitraum von Randomisierung bis zum Datenschnitt des 04.01.2022 kam es in der Studie KEYNOTE 716 bei 63 von 487 Patienten (12,9 %) im Pembrolizumab-Arm und bei 95 von 489 Patienten (19,4 %) im Placebo-Arm zu einem Auftreten einer Fernmetastase. Für den Endpunkt Fernmetastasenfreies Überleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,64 [0,47; 0,88]; p = 0,006) zugunsten von Pembrolizumab gegenüber Placebo. Somit zeigt sich eine beträchtliche Verringerung des Risikos für das Auftreten einer Fernmetastase bei Patienten im Pembrolizumab-Arm im Vergleich zu Patienten im Placebo-Arm. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wurde in beiden Behandlungsarmen nicht erreicht (Tabelle 4-38; Abbildung 10).

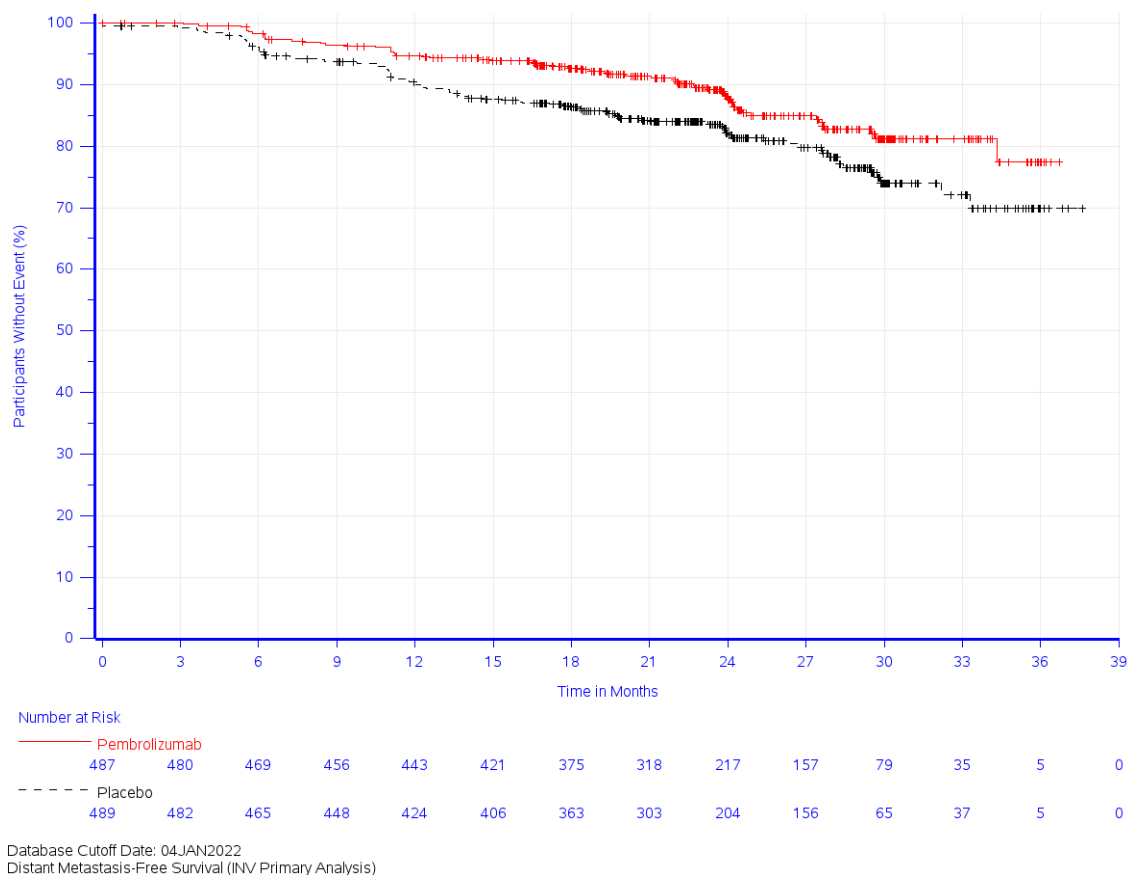


Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Fernmetastasenfreies Überleben der Studie KEYNOTE 716

Ergänzende Analyse

Tabelle 4-39: Ergebnisse für den Endpunkt Fernmetastasenfreies Überleben oder Tod aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 716 ^a	Pembrolizumab			Placebo			Pembrolizumab vs. Placebo	
Fernmetastasenfreies Überleben (INV, Analyse inklusive Tod)	Patienten mit Ereignis N ^b	Mediane Ereigniszeit ^c in Monaten [95 %-KI]		Patienten mit Ereignis N ^b	Mediane Ereigniszeit ^c in Monaten [95 %-KI]		Hazard Ratio [95 %-KI] ^d	p-Wert ^{d,e}
Fernmetastasenfreies Überleben (Analyse inklusive Tod)	487	67 (13,8)	37,16 [-; -]	489	100 (20,4)	Nicht erreicht [-; -]	0,64 [0,47; 0,87]	0,004

a: Datenschnitt: 04. Januar 2022
b: Anzahl der Patienten: Intention-To-Treat Population
c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten
d: Cox-Regressions-Modell mit Efron's Methode des tie handling mit Behandlung als Kovariate stratifiziert nach T-Klassifikation (T3b vs. T4a vs. T4b)
e: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme)
INV: Prüfarzt (Investigator); KI: Konfidenzintervall

Die ergänzende Analyse Fernmetastasenfreies Überleben oder Tod bestätigt dieses Ergebnis (HR [95 %-KI]: 0,64 [0,47; 0,87]; p = 0,004). Die mediane Zeit bis zum Ereignis (Fernmetastase oder Tod) lag für Patienten, die mit Pembrolizumab behandelt wurden bei 37,16 Monaten. Bei Patienten, die Placebo erhalten haben, wurde die mediane Zeit bis zum Ereignis (Fernmetastase oder Tod) nicht erreicht (Tabelle 4-39; Abbildung 11).

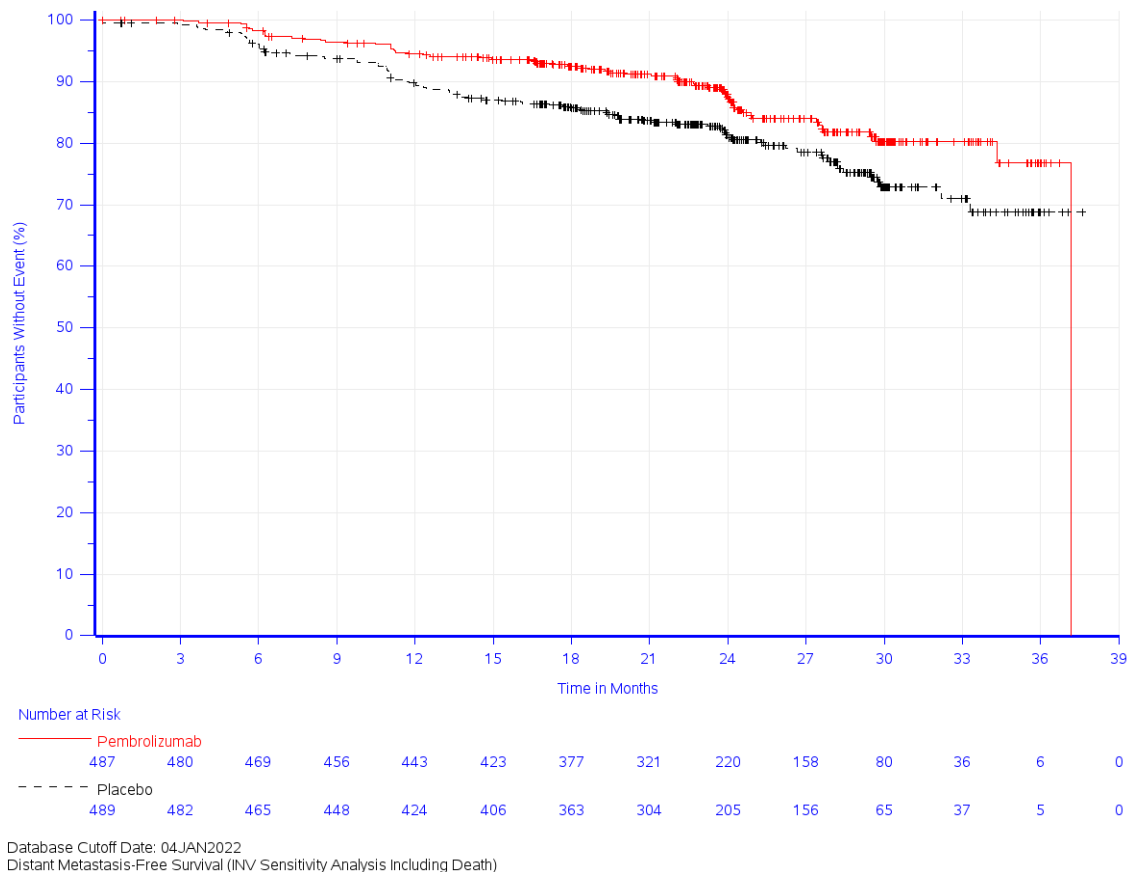


Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Fernmetastasenfreies Überleben oder Tod der Studie KEYNOTE 716

Übersicht der Einzelkomponenten des Endpunkts Fernmetastasenfreies Überleben oder Tod

Nachfolgend sind die Einzelkomponenten (Tabelle 4-40) für den Endpunkt Fernmetastasenfreies Überleben oder Tod aufgeführt.

Tabelle 4-40: Ergebnisse Fernmetastasenfreies Überleben oder Tod getrennt nach den Einzelkomponenten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Studie KEYNOTE 716

Studie: KEYNOTE 716 ^a	Pembrolizumab N ^b = 487	Placebo N ^b = 489
Art des ersten Ereignisses beim Fernmetastasenfreien Überleben, n (%)		
Kein Ereignis	420 (86,2)	389 (79,6)
Ereignis	67 (13,8)	100 (20,4)
Fernmetastasierung	63 (12,9)	95 (19,4)
Todesfall	4 (0,8)	5 (1,0)
a: Datenschnitt: 04. Januar 2022		
b: Anzahl der Patienten: Intention-To-Treat Population		

Im Pembrolizumab-Arm kam es bis zum Datenschnitt des 04.01.2022 bei 67 von 487 Patienten (13,8 %) zu einem Auftreten eines DMFS-Ereignisses (Fernmetastase oder Tod). Vier Patienten (0,8 %) verstarben vor Eintritt einer Fernmetastase.

Im Placebo-Arm kam es bei 100 von 489 Patienten (20,4 %) zu einem Auftreten eines DMFS-Ereignisses (Fernmetastase oder Tod). Fünf Patienten (1,0 %) verstarben vor Eintritt einer Fernmetastase.

4.3.1.3.1.1.3 Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod - RCT

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

Tabelle 4-41: Operationalisierung des Endpunkts Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod

Studie	Operationalisierung
KEYNOTE 716	Hauptanalyse Die Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod ist definiert als Zeitraum von der Randomisierung bis zum Beginn der ersten onkologischen (systemischen) Folgetherapie nach Rezidiv oder bis zum Tod, je nachdem, was zuerst eintritt. Die Zensierung erfolgte analog zur Hauptanalyse des Endpunkts Rezidivfreies Überleben. Onkologische Therapien mit fehlendem Startdatum oder bei denen das Startdatum vor dem Ende der letzten Studienmedikation liegen, werden nicht als Folgetherapien betrachtet. Ergänzende Analyse In der vorliegenden Nutzenbewertung wird ergänzend zur oben genannten Operationalisierung die Zeit bis zur ersten Folgetherapie, definiert als Zeitraum von der Randomisierung bis zum Beginn der ersten onkologischen (systemischen) Folgetherapie nach Rezidiv, dargestellt. Die Zensierung erfolgte analog zur Hauptanalyse des Endpunkts Rezidivfreies Überleben. Onkologische Therapien mit fehlendem Startdatum oder bei denen das Startdatum vor dem Ende der letzten Studienmedikation liegt, werden nicht als Folgetherapien betrachtet. Für die Auswertungen wird der 3. Datenschnitt (04.01.2022, Interimsanalyse III) verwendet. Alle Auswertungen erfolgen auf Grundlage der ITT-Population.
ITT: Intention-To-Treat	

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

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

Tabelle 4-42: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie (oder Tod) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
KEYNOTE 716						
Zeit bis zur ersten Folgetherapie (oder Tod)	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
ITT: Intention-To-Treat						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. Der Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod wurde innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die alle randomisierten Patienten einschloss, unabhängig davon, ob sie die Studienmedikation erhalten haben oder nicht. Die Auswertung des Endpunkts erfolgte nicht verblindet, da in der Studie KEYNOTE 716 eine Entblindung stattfand, sobald ein Rezidiv auftrat. Eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hat stattgefunden. 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 4-43: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 716 ^a		Pembrolizumab		Placebo		Pembrolizumab vs. Placebo	
Onkologische Folgetherapie oder Tod		Patienten mit Ereignis	Mediane Ereigniszeit ^c in Monaten	Patienten mit Ereignis	Mediane Ereigniszeit ^c in Monaten	Hazard Ratio	p-Wert ^{d,e}
		N ^b n (%)	[95 %-KI]	N ^b n (%)	[95 %-KI]	[95 %-KI] ^d	
Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod		487 68 (14,0)	36,60 [36,60; -]	489 122 (24,9)	Nicht erreicht [-; -]	0,51 [0,38; 0,69]	< 0,001

a: Datenschnitt: 04. Januar 2022
b: Anzahl der Patienten: Intention-To-Treat Population
c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten
d: Cox-Regressions-Modell mit Efron's Methode des tie handling mit Behandlung als Kovariate stratifiziert nach T-Klassifikation (T3b vs. T4a vs. T4b)
e: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme)
KI: Konfidenzintervall

Für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,51 [0,38; 0,69]; $p < 0,001$) zugunsten von Pembrolizumab gegenüber Placebo. Die mediane Zeit bis zum Ereignis lag bei Patienten, die mit Pembrolizumab behandelt wurden, bei 36,60 Monaten. Bei Patienten, die Placebo erhalten haben, wurde die mediane Zeit bis zum Ereignis nicht erreicht (Tabelle 4-43; Abbildung 12).

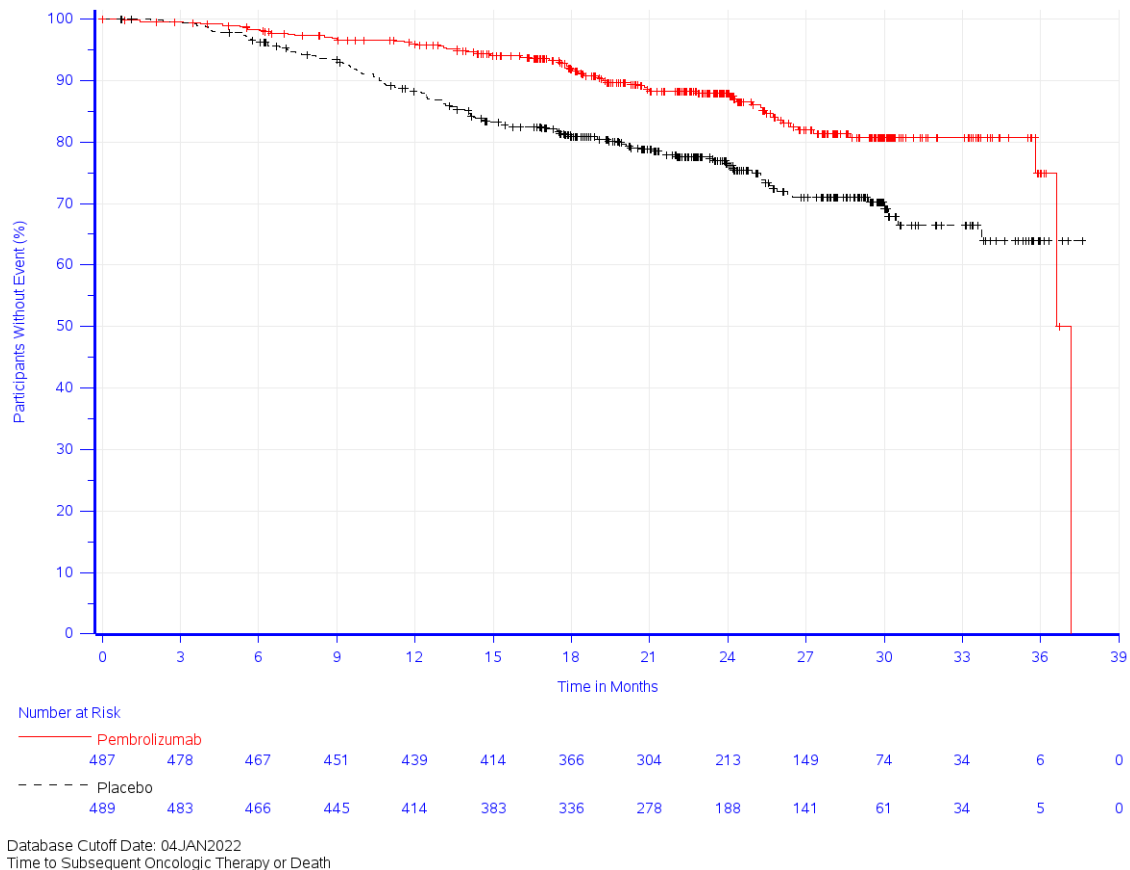


Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod der Studie KEYNOTE 716

Übersicht der ersten Folgetherapien

Nachfolgend sind die jeweiligen ersten onkologischen Folgetherapien (Tabelle 4-44) für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod aufgeführt.

Tabelle 4-44: Übersicht der onkologischen Folgetherapien in der Studie KEYNOTE 716

Studie: KEYNOTE 716 ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	
	Pembrolizumab (N ^d = 487)	Placebo (N ^d = 489)
Therapiekategorie^b		
Therapiebegriff^c		
Patienten, die als erstes eine systemische Folgetherapie erhalten haben	61 (12,5)	114 (23,3)
B-Raf Serin-Threonin-Kinase (BRAF) Inhibitoren	20 (4,1)	13 (2,7)
Dabrafenib	10 (2,1)	7 (1,4)
Encorafenib	8 (1,6)	5 (1,0)
Vemurafenib	1 (0,2)	1 (0,2)
Dabrafenib mesilat	1 (0,2)	0 (0,0)

Studie: KEYNOTE 716 ^a Therapiekategorie ^b Therapiebegriff ^c	Patienten mit Ereignis n (%)	
	Pembrolizumab (N ^d = 487)	Placebo (N ^d = 489)
BCR-ABL Tyrosin-Kinase-Inhibitoren	1 (0,2)	0 (0,0)
Imatinibmesilat	1 (0,2)	0 (0,0)
Interleukin Inhibitoren	0 (0,0)	1 (0,2)
Tocilizumab	0 (0,0)	1 (0,2)
Prüfpräparat	0 (0,0)	2 (0,4)
Prüfpräparat	0 (0,0)	2 (0,4)
Mitogen-aktivierender Proteinkinase (MEK) Inhibitoren	20 (4,1)	13 (2,7)
Trametinib	10 (2,1)	7 (1,4)
Binimetinib	8 (1,6)	5 (1,0)
Cobimetinib	1 (0,2)	1 (0,2)
Trametinib-Dimethylsulfoxid	1 (0,2)	0 (0,0)
Monoklonale Antikörper	37 (7,6)	101 (20,7)
Pembrolizumab	15 (3,1)	71 (14,5)
Nivolumab	18 (3,7)	29 (5,9)
Ipilimumab	16 (3,3)	22 (4,5)
Monoklonale Antikörper	0 (0,0)	1 (0,2)
Mehrere	4 (0,8)	2 (0,4)
Krebsimpfstoffe	0 (0,0)	2 (0,4)
Immuntherapie	1 (0,2)	0 (0,0)
Andere antineoplastische Wirkstoffe	1 (0,2)	0 (0,0)
Quavonlimab	1 (0,2)	0 (0,0)
Vibostolimab	1 (0,2)	0 (0,0)
Andere antineoplastische Wirkstoffe	1 (0,2)	0 (0,0)
Talimogene laherparepvec	1 (0,2)	0 (0,0)
Weitere Proteinkinase Inhibitoren	1 (0,2)	1 (0,2)
Lenvatinib	0 (0,0)	1 (0,2)
Sunitinibmalat	1 (0,2)	0 (0,0)
Weitere Arzneimittel	0 (0,0)	1 (0,2)
Weitere Arzneimittel	0 (0,0)	1 (0,2)
a: Datenschnitt: 04. Januar 2022		
b: Eine bestimmte Therapiekategorie erscheint nur dann, wenn das Inzidenzkriterium > 0% (nach Rundung) in einer oder mehreren der Spalten erfüllt ist. Ein Patient mit mehreren verabreichten systemischen Therapien einer Therapiekategorie wird nur einmal zu dieser gerechnet		
c: Jeder Patient wird nur einmal in der Kategorie der systemischen Therapien, in denen er ein Ereignis hatte, gewertet		
d: Anzahl der Patienten: Intention-To-Treat Population		

Ergänzende Analyse

Tabelle 4-45: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 716 ^a	Pembrolizumab		Placebo		Pembrolizumab vs. Placebo			
Onkologische Folgetherapie		Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Monaten [95 %-KI]		Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] ^d	p-Wert ^{d,e}
	N ^b			N ^b				
Zeit bis zur ersten Folgetherapie	487	61 (12,5)	Nicht erreicht [36,60; -]	489	114 (23,3)	Nicht erreicht [-; -]	0,50 [0,37; 0,68]	< 0,001

a: Datenschnitt: 04. Januar 2022

b: Anzahl der Patienten: Intention-To-Treat Population

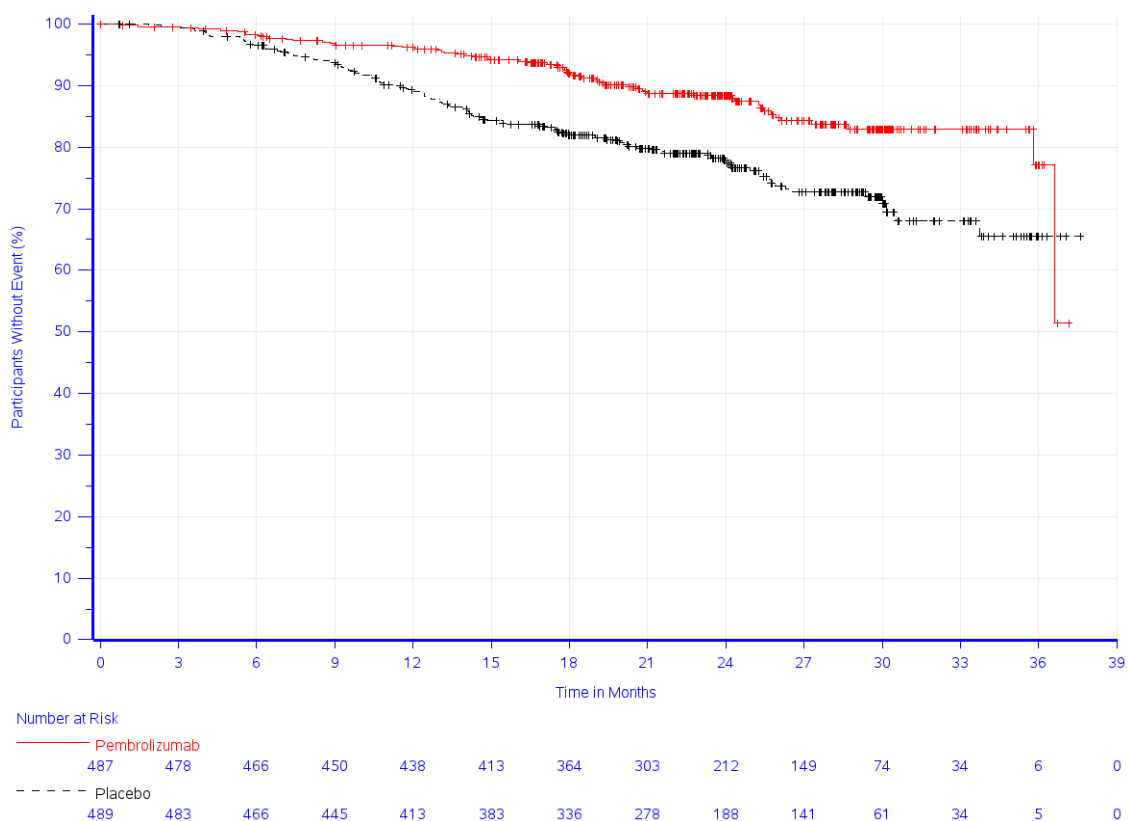
c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten

d: Cox-Regressions-Modell mit Efron's Methode des tie handling mit Behandlung als Kovariate stratifiziert nach T-Klassifikation (T3b vs. T4a vs. T4b)

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

KI: Konfidenzintervall

Die ergänzende Analyse Zeit bis zur ersten Folgetherapie bestätigt das Ergebnis der Hauptanalyse (HR [95 %-KI]: 0,50 [0,37; 0,68]; $p < 0,001$). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wurde in beiden Behandlungsarmen nicht erreicht (Tabelle 4-45; Abbildung 13).



Database Cutoff Date: 04.JAN2022
Time to Subsequent Oncologic Therapy

Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie der Studie KEYNOTE 716

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

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

4.3.1.3.1.1.4 Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand - RCT

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

Tabelle 4-46: Operationalisierung des Endpunkts Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand

Studie	Operationalisierung
KEYNOTE 716	Krankheitssymptomatik: Zur Einschätzung der Krankheitssymptomatik werden die 8^a Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 Version 3.0 herangezogen. Der <u>EORTC QLQ-C30</u> umfasst 30 Fragen, von denen bis zu 5 verschiedene Fragen zu Funktions- bzw. Symptomskalen und zum globalen Gesundheitsstatus zusammengefasst werden. Keine der Fragen ist dabei in mehreren Skalen enthalten. Zu den Symptomskalen gehören: Erschöpfung, Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen, Atemnot (Dyspnoe), Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Verstopfung, Diarrhö und finanzielle Schwierigkeiten^a. Zur Beantwortung der Fragen, die in die Symptomskalen eingehen, stehen die Antwortkategorien „Überhaupt nicht“ (=1), „Wenig“ (=2), „Mäßig“ (=3) und „Sehr“ (=4) zur Verfügung. Für den Fragebogen EORTC QLQ-C30 werden zur Auswertung gemäß Scoring Manual (91) die jeweils aufsummierten Werte über lineare Transformation standardisiert, so dass Werte zwischen 0 und 100 angenommen werden. Für die Symptomskalen kann aus niedrigeren (abnehmenden) Werten eine weniger ausgeprägte Symptomatik abgeleitet werden. Gesundheitszustand: Zur Einschätzung des Gesundheitszustands wird die VAS des EQ-5D herangezogen. Der <u>EQ-5D</u> ist ein krankheitsübergreifender, validierter Fragebogen zur Erfassung des Gesundheitszustands (43). Er besteht aus 2 Teilen – dem deskriptiven System und der <u>VAS</u>. Dimensionen: Beweglichkeit/Mobilität, Für sich selbst sorgen, Alltägliche Tätigkeiten, Schmerzen/körperliche Beschwerden und Angst/Niedergeschlagenheit. Jede Dimension lässt sich über 5 Kategorien „keine Probleme“, „leichte Probleme“, „mäßige Probleme“, „schwere Probleme“ und „extreme Probleme“ beantworten. Der über die 5 Dimensionen des EQ-5D beschriebene Gesundheitsstatus kann unter Verwendung einer repräsentativen Bevölkerungsstichprobe über den Time-Trade-Off Ansatz in einen gemeinsamen Nutzwert, der zwischen 0 und 1 liegt, konvertiert werden (92). Anhand der VAS schätzt der Patient seinen Gesundheitszustand auf einer Skala von 0 (schlechtmöglicher aktueller Gesundheitszustand) bis 100 (bestmöglicher aktueller Gesundheitszustand) ein. Analyse der Endpunkte Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand: Auswertung über den Studienverlauf (MMRM) Die Änderung der Krankheitssymptomatik und des Gesundheitszustands wird operationalisiert als Vergleich der mittleren Differenzen (least square means) unter Pembrolizumab im Vergleich zu Placebo, ermittelt mit einem MMRM. Eine positive Änderung gegenüber Studienbeginn bedeutet eine Verschlechterung für die Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 und eine Verbesserung für die EQ-5D VAS.

Studie	Operationalisierung
	Falls der Nulleffekt der Mittelwertdifferenz nicht im Konfidenzintervall liegt, wird darüber hinaus die standardisierte mittlere Differenz (SMD) in Form von Hedges' g inklusive des zugehörigen 95 %-KI gezeigt. Diese werden zur Beurteilung der klinischen Relevanz dargestellt. Ergänzend wird der zeitliche Verlauf des EORTC QLQ-C30 und der EQ-5D VAS grafisch dargestellt. Der EORTC QLQ-C30 und EQ-5D-Fragebogen wurde gemäß Studienprotokoll zu Studienbeginn, zu Woche 12, 24, 36, 48, 60, 72, 84 und 96, zu Monat 30 und 36, bei Therapieabbruch und im Rahmen des 30 Tage Follow-up nach Therapieabbruch erhoben. Der Analysezeitraum umfasst die Zeit ab Randomisierung bis zum 3. Datenschnitt (04.01.2022, Interimsanalyse III). Alle Auswertungen erfolgen auf Grundlage der FAS-Population.
	a: Die Skala Finanzielle Schwierigkeiten wird als nicht patientenrelevant erachtet und nicht herangezogen, da deren Ergebnis von lokalen Gegebenheiten der Patientenversorgung und des jeweiligen Lebensstandards abhängt und dadurch die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext nicht gewährleistet ist (12). Auf die Darstellung im vorliegenden Dossier wird daher verzichtet EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Cancer 30; EQ-5D: EuroQoL-5 Dimensions; FAS: Full-Analysis-Set; MMRM: Mixed-Effect Model Repeated Measures; PRO: Patientenberichtete Endpunkte; SMD: Standardisierte mittlere Differenz; VAS: Visuelle Analogskala

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

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

Tabelle 4-47: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Endpunkte Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30) 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 716						
EORTC QLQ-C30 ^b	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
EQ-5D VAS	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
a: Die Auswertung wurde in der FAS-Population gemäß ITT-Prinzip und ICH E9 Richtlinien durchgeführt. Diese umfasst alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation verabreicht bekommen hatten und für die mindestens eine Erhebung patientenberichteter Endpunkte vorlag b: Dies umfasst die Darstellung der acht Symptomskalen EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Cancer 30; EQ-5D: EuroQoL-5 Dimensions; FAS: Full-Analysis-Set; ICH: International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use; ITT: Intention-To-Treat; VAS: Visuelle Analogskala						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. Die Einschätzung der Krankheitssymptomatik und des Gesundheitszustands erfolgte durch den verblindeten Patienten. 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 Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation verabreicht bekommen hatten und für die mindestens eine Erhebung patientenberichteter Endpunkte vorlag. Sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren liegen nicht vor. Auch gibt es keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

Die Rücklaufquoten betrugen sowohl beim EORTC QLQ-C30 als auch beim EQ-5D VAS bis Woche 48 in beiden Behandlungsarmen über 70 %. Ab Woche 60 betrugen die Rücklaufquoten erstmals unter 70 % in beiden Behandlungsarmen. Eine detaillierte Übersicht der Gründe für das Fehlen von Werten, getrennt nach Behandlungsgruppen und Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 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.

Analyse

Tabelle 4-48: Ergebnisse für die Endpunkte Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30) und Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) über den Beobachtungszeitraum insgesamt (MMRM) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 716 ^a	N ^b	N ^c	Mittelwert zu Baseline (SD) ^d	Mittlere Änderung zu Baseline (SE) ^e	Pembrolizumab vs. Placebo		
					Mittelwert-differenz ^e [95 %-KI]	p-Wert ^e	Standardisierte Mittelwert-differenz ^f [95 %-KI]
EORTC QLQ-C30							
Erschöpfung							
Pembrolizumab	483	430	12,58 (16,51)	7,67 (0,70)	3,37	< 0,001	0,18
Placebo	486	449	14,40 (18,92)	4,30 (0,69)	[1,46; 5,27]		[0,08; 0,29]
Übelkeit und Erbrechen							
Pembrolizumab	483	430	1,12 (5,75)	1,97 (0,30)	0,40	0,339	-
Placebo	486	449	1,22 (5,26)	1,58 (0,30)	[-0,42; 1,21]		-
Schmerzen							
Pembrolizumab	483	430	11,05 (18,39)	4,48 (0,66)	2,65	0,004	0,15
Placebo	486	449	12,58 (19,18)	1,83 (0,65)	[0,86; 4,44]		[0,05; 0,24]
Dyspnoe							
Pembrolizumab	483	430	7,21 (15,84)	4,81 (0,62)	1,87	0,030	0,11
Placebo	486	449	5,86 (14,18)	2,94 (0,61)	[0,19; 3,56]		[0,01; 0,21]
Schlaflosigkeit							
Pembrolizumab	483	430	17,60 (25,20)	1,92 (0,80)	0,54	0,627	-
Placebo	486	449	17,52 (23,99)	1,38 (0,79)	[-1,63; 2,71]		-
Appetitverlust							
Pembrolizumab	483	430	3,10 (10,21)	2,97 (0,52)	1,44	0,045	0,10
Placebo	486	449	5,12 (15,14)	1,54 (0,51)	[0,03; 2,85]		[0,00; 0,19]
Verstopfung							
Pembrolizumab	483	430	6,98 (17,12)	0,99 (0,57)	-0,17	0,824	-
Placebo	486	449	7,72 (18,09)	1,16 (0,56)	[-1,71; 1,36]		-
Diarrhö							
Pembrolizumab	483	430	6,51 (15,73)	1,62 (0,52)	1,92	0,008	0,12
Placebo	486	449	5,49 (14,24)	-0,31 (0,51)	[0,51; 3,34]		[0,03; 0,21]
EQ-5D							
EQ-5D VAS							
Pembrolizumab	483	437	84,41 (12,72)	-2,29 (0,46)	-1,45	0,022	-0,12
Placebo	486	458	84,97 (12,79)	-0,84 (0,45)	[-2,69; -0,21]		[-0,22; -0,02]
a: Datenschnitt: 04. Januar 2022							
b: Anzahl der Patienten: Full-Analysis-Set Population							
c: Anzahl der Patienten für die Daten vorliegen							
d: Der Mittelwert und die Standardabweichung zu Baseline werden basierend auf der Anzahl der Patienten berechnet, für die Daten vorliegen							
e: MMRM: Änderung zu Baseline mit Behandlung, Erhebungszeitpunkt und Wert zu Baseline als Kovariate, einem randomisierten Intercept und stratifiziert nach T-Klassifikation (T3b vs. T4a vs. T4b). Die Zeit wurde als kontinuierliche Variable im Modell verwendet. Für das Modell wurde die „Spatial Power“ Kovarianzmatrix verwendet							
f: Die standardisierte Mittelwertdifferenz (Hedges' g) wird nur berechnet, wenn das Konfidenzintervall für die Mittelwertsdifferenz die Null ausschließt							
EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Core 30; EQ-5D: European Quality of Life 5 Dimensions; KI: Konfidenzintervall; MMRM: Mixed-Effect Model Repeated Measures; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; VAS: Visuelle Analogskala							

Bei der MMRM Auswertung des EORTC QLQ-C30 zeigt sich bei den fünf Symptomskalen Erschöpfung, Schmerzen, Atemnot (Dyspnoe), Appetitverlust und Diarrhö ein numerischer Unterschied, der den Nulleffekt der Mittelwertdifferenz im 95 %-KI nicht beinhaltet. Das jeweilige 95 %-KI zu Hedges' g liegt allerdings nicht vollständig außerhalb des Bereichs von -0,2 bis 0,2, sodass nicht ausgeschlossen werden kann, dass der Effektschätzer in einem irrelevanten Bereich liegt (Tabelle 4-48, Abbildung 14 bis Abbildung 21).

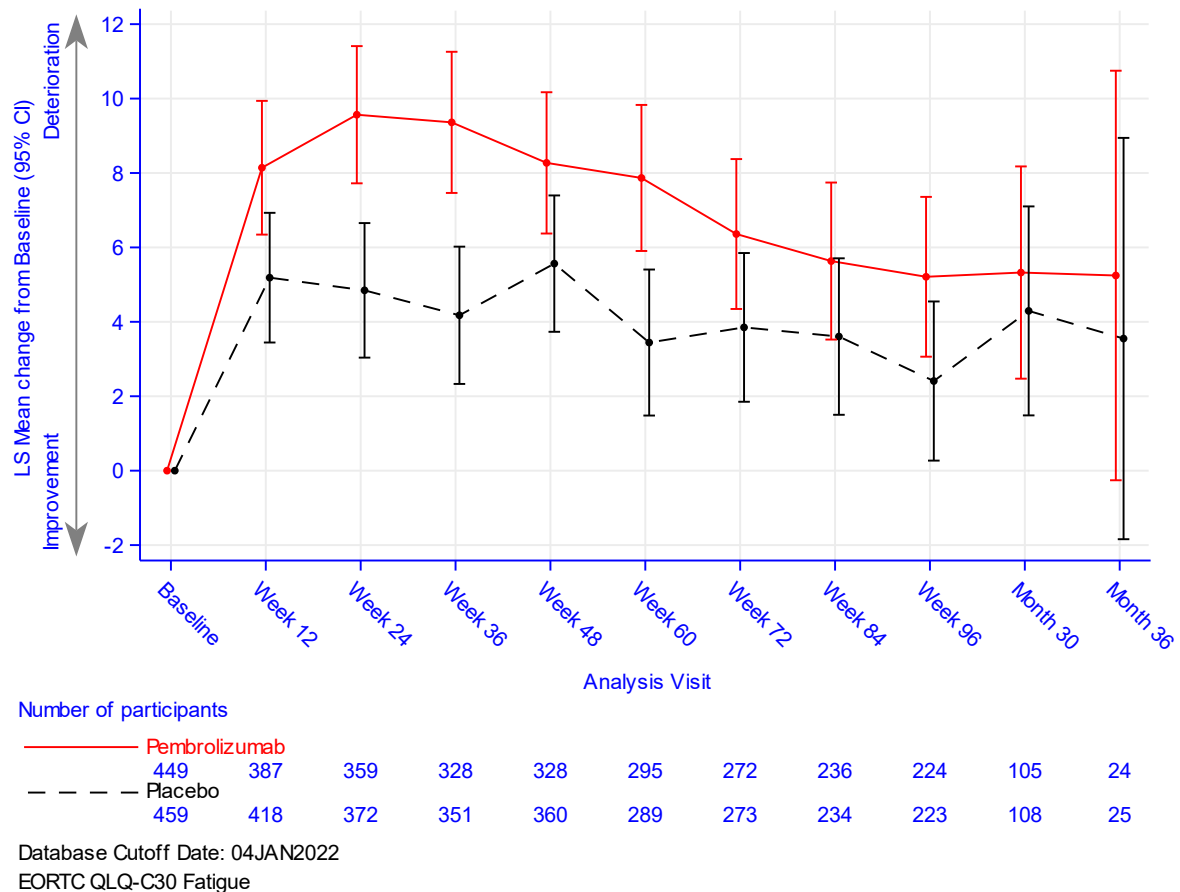
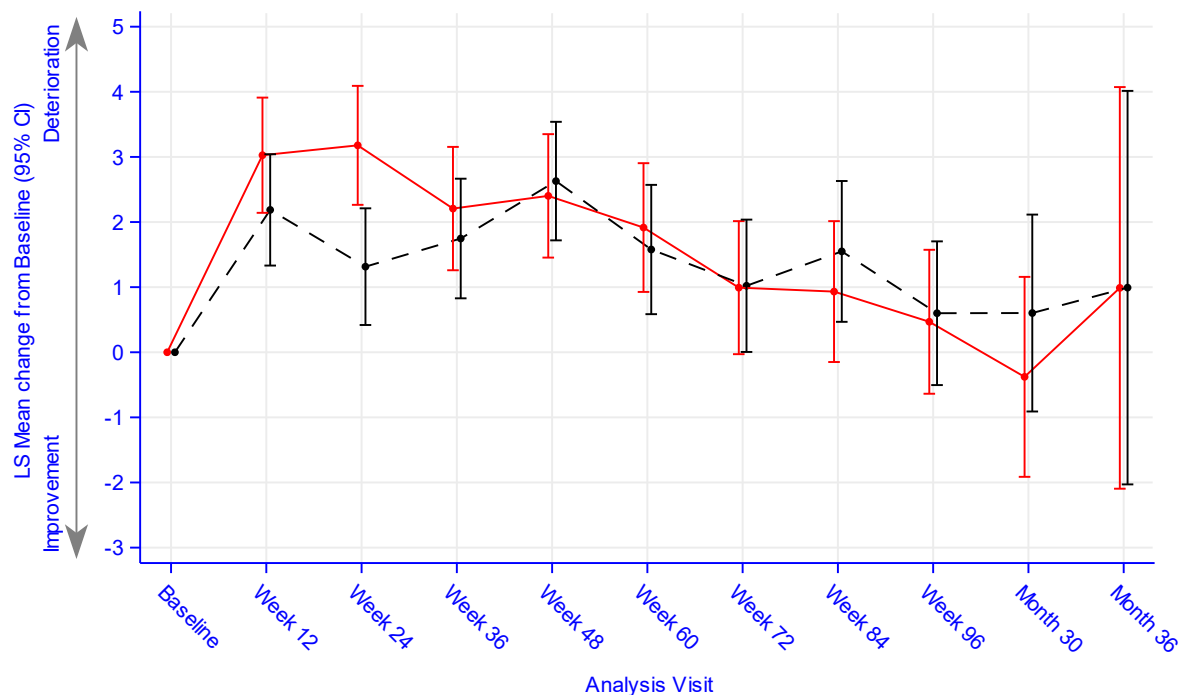


Abbildung 14: Darstellung der Veränderung zu Studienbeginn über den Studienverlauf für den Endpunkt Krankheitssymptomatik: Symptomskala Erschöpfung des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 716



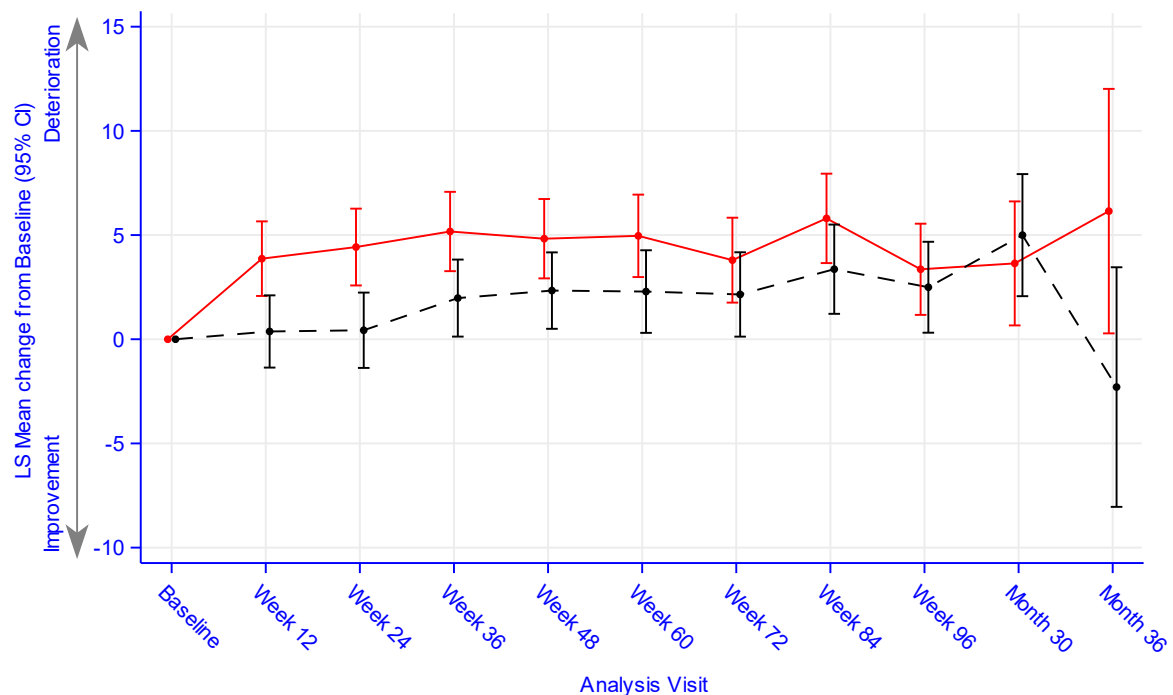
Number of participants

— — — —	Pembrolizumab	449	387	359	328	328	295	272	236	224	105	24
— — — —	Placebo	459	418	372	351	360	289	273	234	223	108	25

Database Cutoff Date: 04JAN2022

EORTC QLQ-C30 Nausea and Vomiting

Abbildung 15: Darstellung der Veränderung zu Studienbeginn über den Studienverlauf für den Endpunkt Krankheitssymptomatik: Symptomskala Übelkeit und Erbrechen des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 716



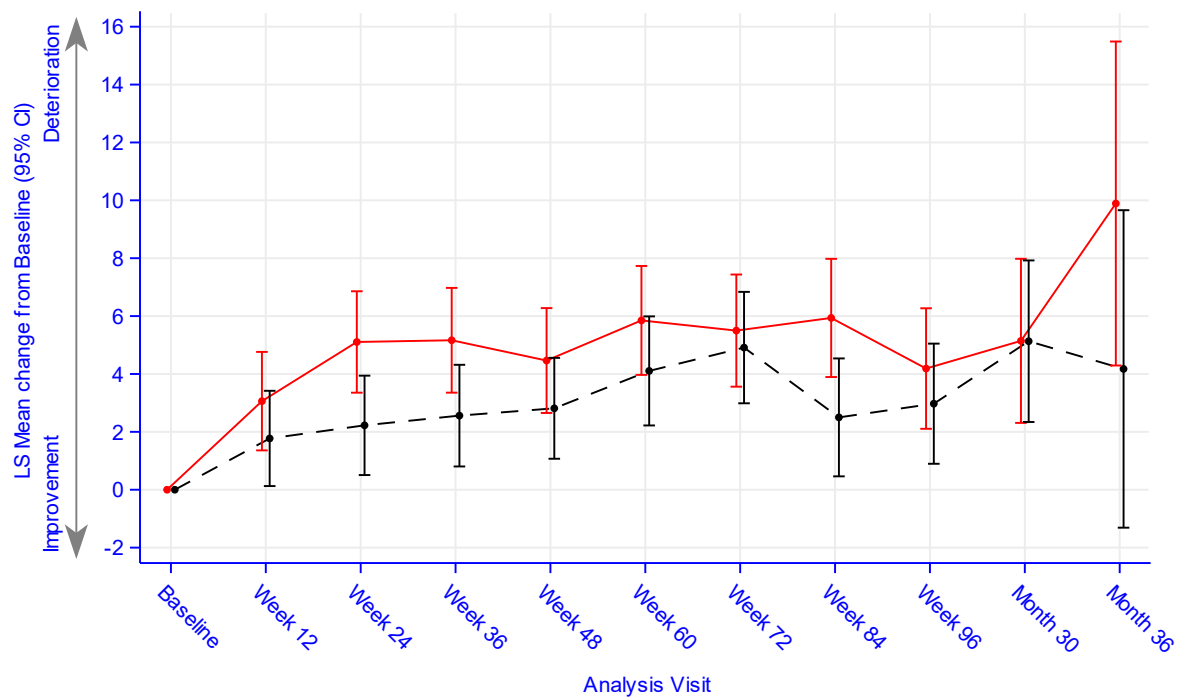
Number of participants

Pembrolizumab											
449	387	359	328	328	295	272	236	224	105	24	
Placebo											
459	418	372	351	360	289	273	234	223	108	25	

Database Cutoff Date: 04JAN2022

EORTC QLQ-C30 Pain

Abbildung 16: Darstellung der Veränderung zu Studienbeginn über den Studienverlauf für den Endpunkt Krankheitssymptomatik: Symptomskala Schmerz des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 716



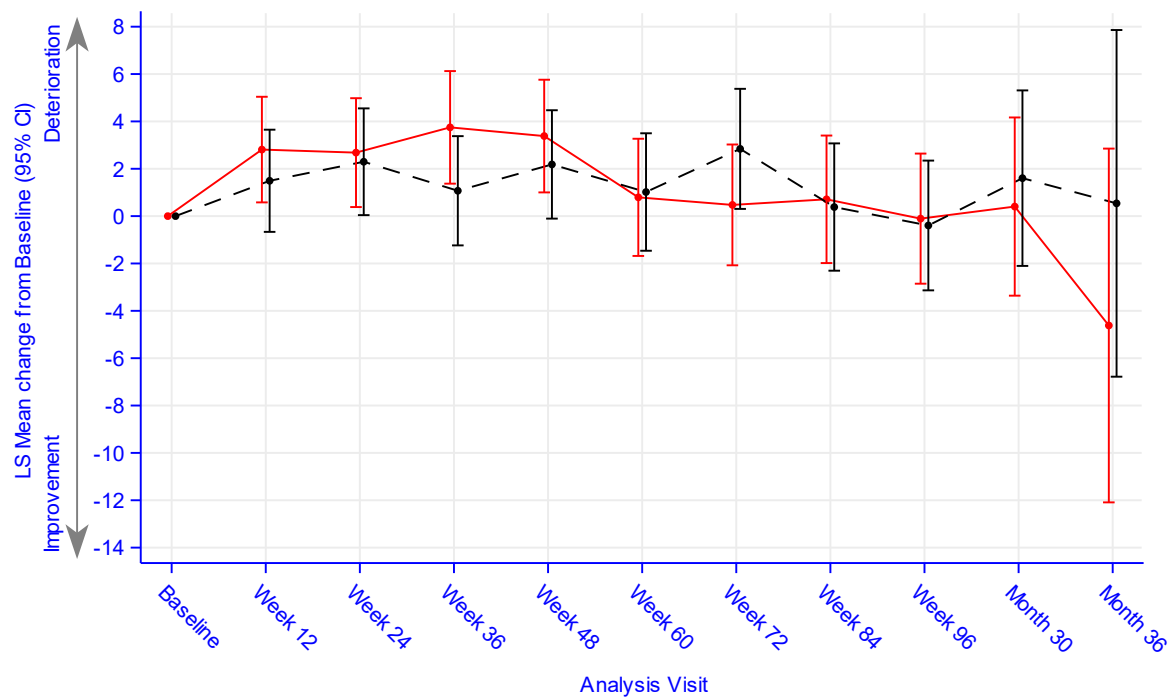
Number of participants

Pembrolizumab											
449	387	359	328	328	295	272	236	224	105	24	
Placebo											
459	418	372	351	360	289	273	234	223	108	25	

Database Cutoff Date: 04JAN2022

EORTC QLQ-C30 Dyspnoea

Abbildung 17: Darstellung der Veränderung zu Studienbeginn über den Studienverlauf für den Endpunkt Krankheitssymptomatik: Symptomskala Atemnot (Dyspnoe) des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 716



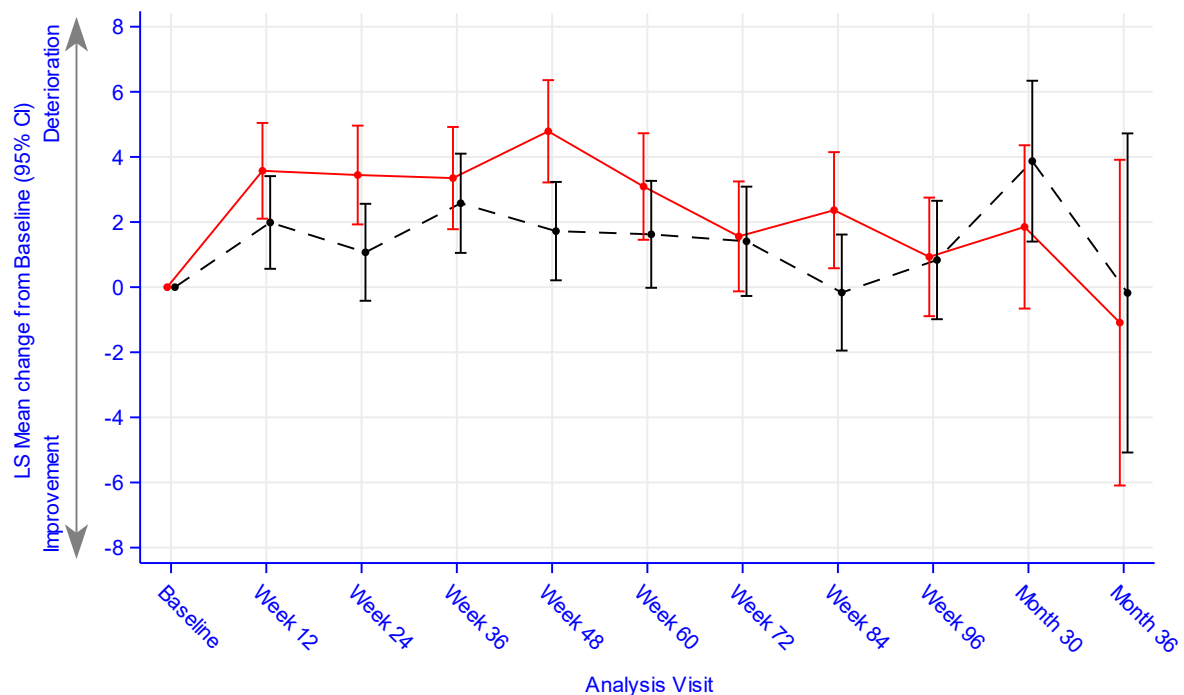
Number of participants

Pembrolizumab											
	449	387	359	328	328	295	272	236	224	105	24
Placebo											
	459	418	372	351	360	289	273	234	223	108	25

Database Cutoff Date: 04JAN2022

EORTC QLQ-C30 Insomnia

Abbildung 18: Darstellung der Veränderung zu Studienbeginn über den Studienverlauf für den Endpunkt Krankheitssymptomatik: Symptomskala Schlaflosigkeit des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 716



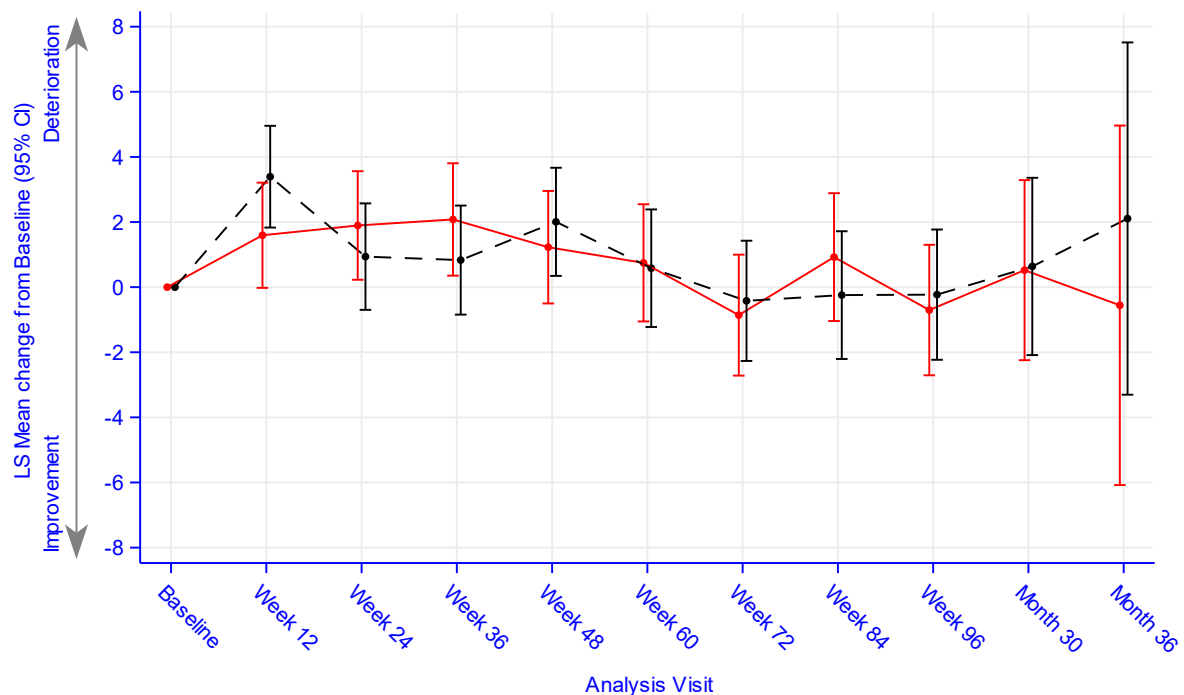
Number of participants

— — — — —	Pembrolizumab										
	449	387	359	328	328	295	272	236	224	105	24
— — — — —	Placebo										
	459	418	372	351	360	289	273	234	223	108	25

Database Cutoff Date: 04JAN2022

EORTC QLQ-C30 Appetite Loss

Abbildung 19: Darstellung der Veränderung zu Studienbeginn über den Studienverlauf für den Endpunkt Krankheitssymptomatik: Symptomskala Appetitverlust des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 716



Number of participants

Pembrolizumab											
449	387	359	328	328	295	272	236	224	105	24	
Placebo											
459	418	372	351	360	289	273	234	223	108	25	

Database Cutoff Date: 04JAN2022

EORTC QLQ-C30 Constipation

Abbildung 20: Darstellung der Veränderung zu Studienbeginn über den Studienverlauf für den Endpunkt Krankheitssymptomatik: Symptomskala Verstopfung des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 716

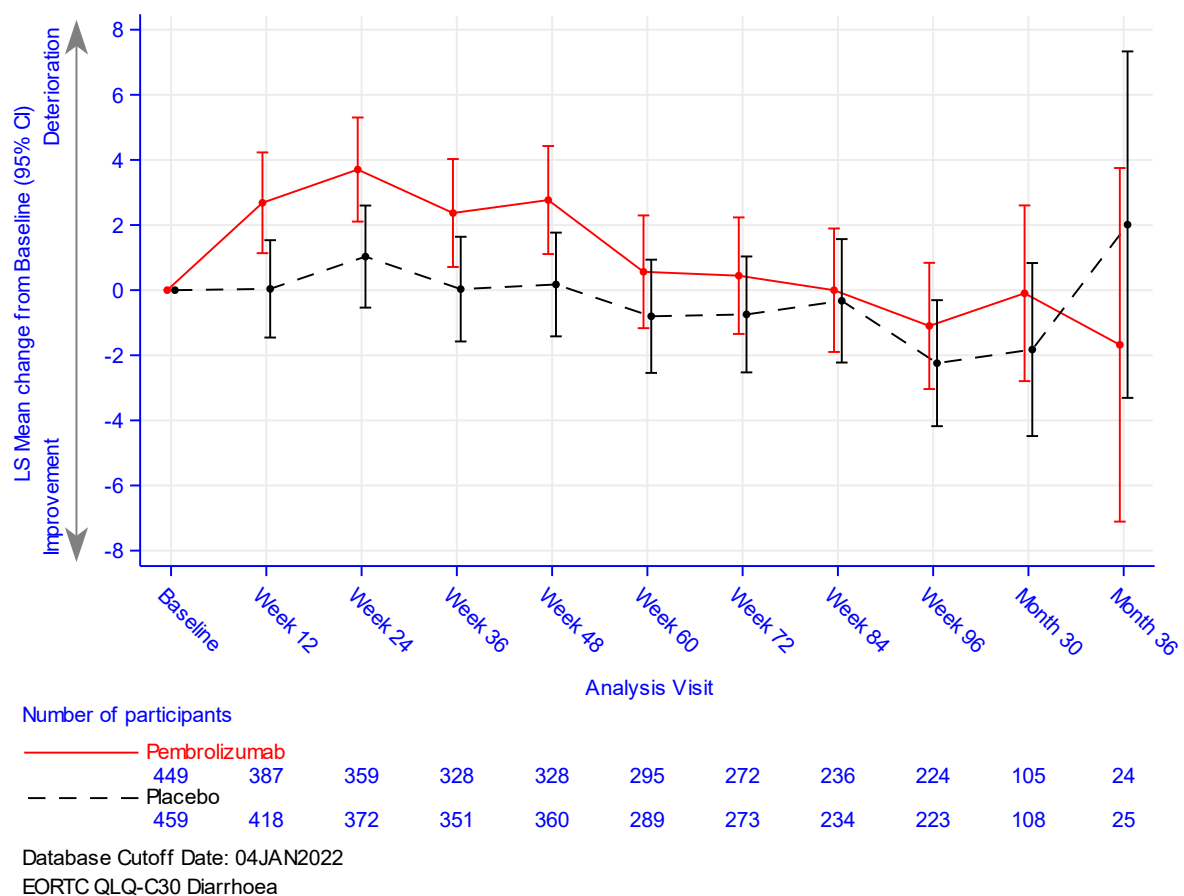


Abbildung 21: Darstellung der Veränderung zu Studienbeginn über den Studienverlauf für den Endpunkt Krankheitssymptomatik: Symptomskala Diarrhö des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 716

Bei der MMRM Auswertung der VAS des EQ-5D zeigt sich ein numerischer Unterschied, der den Nulleffekt der Mittelwertdifferenz im 95 %-KI nicht beinhaltet. Das 95 %-KI zu Hedges' g liegt allerdings nicht vollständig außerhalb des Bereichs von -0,2 bis 0,2, sodass nicht ausgeschlossen werden kann, dass der Effektschätzer in einem irrelevanten Bereich liegt (Tabelle 4-48, Abbildung 22).

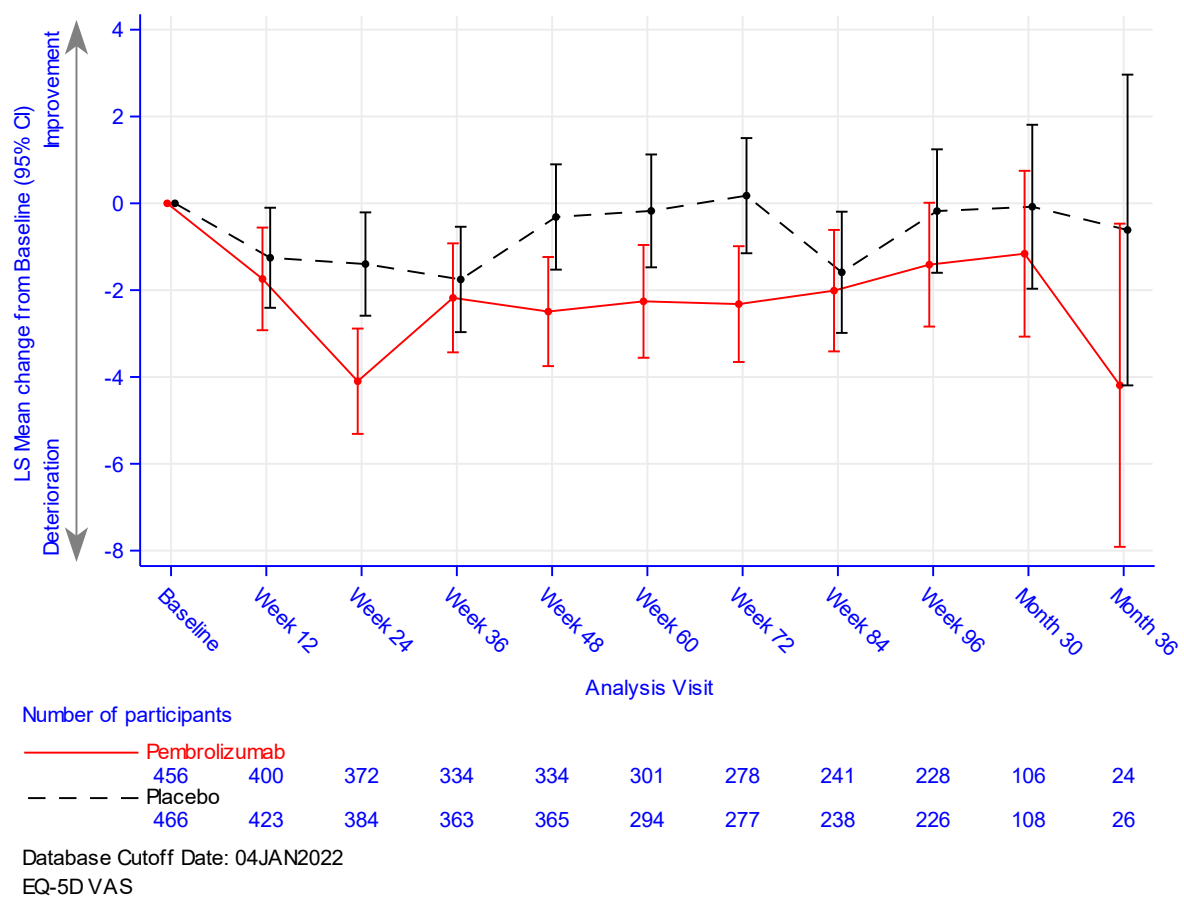


Abbildung 22: Darstellung der Veränderung zu Studienbeginn über den Studienverlauf für den Endpunkt Gesundheitszustand: EQ-5D VAS aus der Studie KEYNOTE 716

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

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

4.3.1.3.1.1.5 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 4-49: Operationalisierung des ergänzenden Morbiditätsendpunkts

Studie	Operationalisierung
KEYNOTE 716	Das Progressions-/Rezidivfreie Überleben 2 (PRFS2) ist definiert als der Zeitraum von der Randomisierung bis zum ersten Auftreten eines der folgenden Ereignisse: • Erste Krankheitsprogression gemäß RECIST-Kriterien (Version 1.1) über das initiale inoperable Rezidiv (nicht resezierbares lokoregionäres Rezidiv oder nicht resezierbare Fernmetastasierung) hinaus • Zweites Rezidiv bei Patienten ohne Anzeichen der Krankheit nach Operation eines resektablen ersten Rezidivs (resezierbares lokoregionäres Rezidiv oder resezierbare Fernmetastase) • Tod Radiologische Beurteilungen und / oder Biopsien wurden durch den Prüfarzt (INV) vorgenommen und, wenn klinisch angemessen, pathologisch bestätigt. Die Zensurierung erfolgte analog zur Hauptanalyse des Endpunkts Rezidivfreies Überleben. Für die Auswertungen wurde der 2. Datenschnitt (21.06.2021, Interimsanalyse II) verwendet. Alle Auswertungen erfolgen auf Grundlage der ITT-Population.
INV: Prüfarzt (Investigator); 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 4-50: Bewertung des Verzerrungspotenzials des ergänzenden Morbiditätsendpunkts 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 716						
Progressions-/Rezidivfrei Überleben 2	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
ITT: Intention-To-Treat						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. Der ergänzende Morbiditätsendpunkt Progressions-/Rezidivfreies Überleben 2 (PRFS2) wurden innerhalb der ITT-Population ausgewertet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hat stattgefunden. Die Auswertung des Endpunkts erfolgte nicht verblindet, da in der Studie KEYNOTE 716 eine Entblindung stattfand, sobald ein Rezidiv auftrat. Sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren, liegen nicht vor, und es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

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

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

Im Folgenden werden die Ergebnisse des Morbiditätsendpunkts Progressions-/Rezidivfreies Überleben 2 ergänzend dargestellt.

Tabelle 4-51: Ergebnisse für den Endpunkt Progressions-/Rezidivfreies Überleben 2 (INV) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 716 ^a	Pembrolizumab			Placebo			Pembrolizumab vs. Placebo	
Progressions-/Rezidivfreies Überleben 2 (INV)	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Monaten [95 %-KI]	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] ^d	p-Wert ^{d,e}
Progressions-/Rezidivfreies Überleben 2 (INV)	487	37 (7,6)	Nicht erreicht [-; -]	489	41 (8,4)	Nicht erreicht [-; -]	0,90 [0,58; 1,41]	0,659

a: Datenschnitt: 21. Juni 2021
b: Anzahl der Patienten: Intention-To-Treat Population
c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten
d: Cox-Regressions-Modell mit Efron's Methode des tie handling mit Behandlung als Kovariate stratifiziert nach T-Klassifikation (T3b vs. T4a vs. T4b)
e: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme)
INV: Prüfarzt (Investigator); KI: Konfidenzintervall

Für den Endpunkt Progressions-/Rezidivfreies Überleben 2 zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied HR [95 %-KI]: 0,90 [0,58; 1,41]; p = 0,659) von Pembrolizumab gegenüber Placebo. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wurde in beiden Behandlungsarmen nicht erreicht (Tabelle 4-51, Abbildung 23).

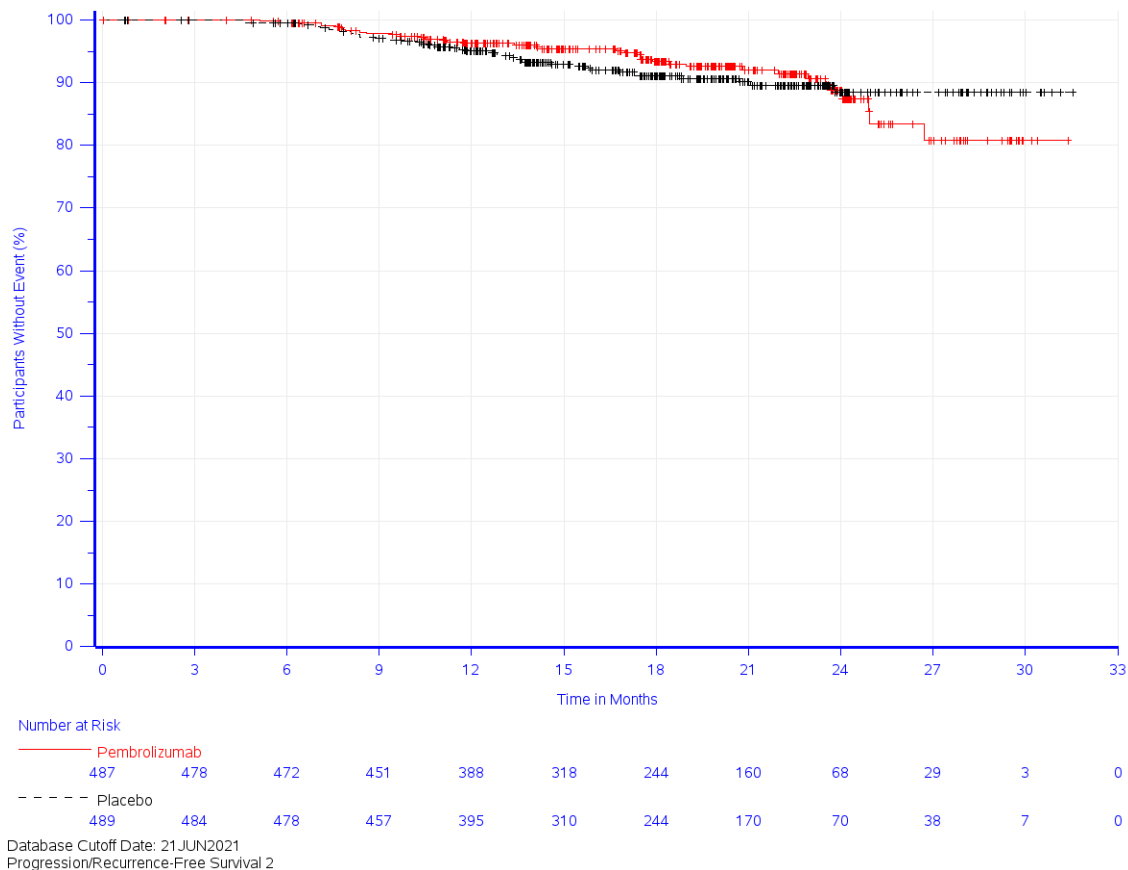


Abbildung 23: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Progressions-/Rezidivfreies Überleben 2 (INV) der Studie KEYNOTE 716

Es ist zu beachten, dass für den Endpunkt Progressions-/Rezidivfreies Überleben 2, ähnlich wie bei dem Gesamtüberleben als Endpunkt, eine relativ lange Nachbeobachtungszeit nötig ist. Zudem kann der Endpunkt Progressions-/Rezidivfreies Überleben 2 anfällig gegenüber Verzerrungsaspekten sein, die sich durch weitere Ereignisse und nachfolgende Therapien ergeben.

Übersicht der ersten Ereignisse

Nachfolgend sind die jeweiligen ersten Ereignisse (Tabelle 4-52) für den Endpunkt Progressions-/Rezidivfreies Überleben 2 aufgeführt.

Tabelle 4-52: Übersicht der ersten Ereignisse für den Endpunkt Progressions-/Rezidivfreies Überleben 2 (INV) in der Studie KEYNOTE 716

Studie: KEYNOTE 716 ^a	Pembrolizumab N ^b = 487	Placebo N ^b = 489
Art des ersten Ereignisses bei Progressions-/Rezidivfreies Überleben 2, n (%)		
kein Ereignis	450 (92,4)	448 (91,6)
Ereignis	37 (7,6)	41 (8,4)
Dokumentierte(s) Progression / zweites Rezidiv	29 (6,0)	30 (6,1)
Todesfall	8 (1,6)	11 (2,2)
a: Datenschnitt: 21. Juni 2021		
b: Anzahl der Patienten: Intention-To-Treat Population		

4.3.1.3.1.2 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT

4.3.1.3.1.2.1 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 4-53: Operationalisierung des Endpunkts Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Studie	Operationalisierung
KEYNOTE 716	Zur Einschätzung der Lebensqualität werden der Globale Gesundheitsstatus und die 5 Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 Fragebogens Version 3.0 herangezogen. Der <u>EORTC QLQ-C30</u> umfasst 30 Fragen, von denen bis zu 5 verschiedene Fragen zu Funktionsskalen und zum globalen Gesundheitsstatus zusammengefasst werden. Keine der Fragen ist dabei in mehreren Skalen enthalten. Zu den Funktionsskalen gehören: Körperliche Funktion, Rollenfunktion, Emotionale Funktion, Kognitive Funktion und Soziale Funktion. Zur Beantwortung der Fragen, die in die Funktionsskalen eingehen, stehen die Antwortkategorien „Überhaupt nicht“ (=1), „Wenig“ (=2), „Mäßig“ (=3) und „Sehr“ (=4) zur Verfügung. Die Einschätzung des Globalen Gesundheitsstatus erfolgt auf einer 7-stufigen Skala, die von „sehr schlecht“ (=1) bis „ausgezeichnet“ (=7) reicht. Für den Fragebogen EORTC QLQ-C30 wird zur Auswertung gemäß Scoring Manual (91) die jeweils aufsummierten Werte über lineare Transformation standardisiert, so dass Werte zwischen 0 und 100 angenommen werden. Für die Funktionsskalen und den globalen Gesundheitsstatus bedeuten höhere (zunehmende) Werte eine bessere Funktionalität bzw. höhere Lebensqualität. Analyse des Endpunkts Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Auswertung über den Studienverlauf (MMRM) Die Änderung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität wird operationalisiert als Vergleich der mittleren Differenzen (least square means) unter Pembrolizumab im Vergleich zu Placebo, ermittelt mit einem MMRM. Eine positive Änderung gegenüber Studienbeginn bedeutet eine Verbesserung für die Funktionsskalen und die Skala zum Globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30. Falls der Nulleffekt der Mittelwertdifferenz nicht im Konfidenzintervall liegt, wird darüber hinaus die standardisierte mittlere Differenz (SMD) in Form von Hedges' g inklusive des zugehörigen 95 %-KI gezeigt. Diese werden zur Beurteilung der klinischen Relevanz dargestellt. Ergänzend wird der zeitliche Verlauf des EORTC QLQ-C30 grafisch dargestellt. Der EORTC QLQ-C30 Fragebogen wurde gemäß Studienprotokoll zu Studienbeginn, zu Woche 12, 24, 36, 48, 60, 72, 84 und 96, zu Monat 30 und 36, bei Therapieabbruch und im Rahmen des 30 Tage Follow-up nach Therapieabbruch erhoben. Der Analysezeitraum umfasst die Zeit ab Randomisierung bis zum 3. Datenschnitt (04.01.2022, Interimsanalyse III). Alle Auswertungen erfolgen auf Grundlage der FAS-Population. EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Cancer 30; FAS: Full-Analysis-Set; MMRM: Mixed-Effect Model Repeated Measures; PRO: Patientenberichtete Endpunkte; SMD: Standardisierte mittlere Differenz

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

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

Tabelle 4-54: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ^a	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
KEYNOTE 716						
EORTC QLQ-C30 ^b	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
a: Die Auswertung wurde in der FAS-Population gemäß ITT-Prinzip und ICH E9 Richtlinien durchgeführt. Diese umfasst alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation verabreicht bekommen hatten und für die mindestens eine Erhebung patientenberichteter Endpunkte vorlag b: Dies umfasst die Darstellung des globalen Gesundheitsstatus und der fünf Funktionsskalen EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Cancer 30; FAS: Full-Analysis-Set; ICH: International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use; ITT: Intention-To-Treat						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. Die Einschätzung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität erfolgte durch den verblindeten Patienten. Die Auswertung wurde in der FAS-Population gemäß ITT-Prinzip und ICH E9 Richtlinie durchgeführt. Diese umfasst alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation verabreicht bekommen hatten und für die mindestens eine Erhebung patientenberichteter Endpunkte vorlag. Sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren liegen nicht vor. Auch gibt es keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

Die Rücklaufquoten betrugen beim EORTC QLQ-C30 bis Woche 48 in beiden Behandlungsarmen über 70 %. Ab Woche 60 betrugen die Rücklaufquoten erstmals unter 70 % in beiden Behandlungsarmen. Eine detaillierte Übersicht der Gründe für das Fehlen von Werten, getrennt nach Behandlungsgruppen und Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 befindet sich in Anhang 4-G.

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität als niedrig eingestuft.

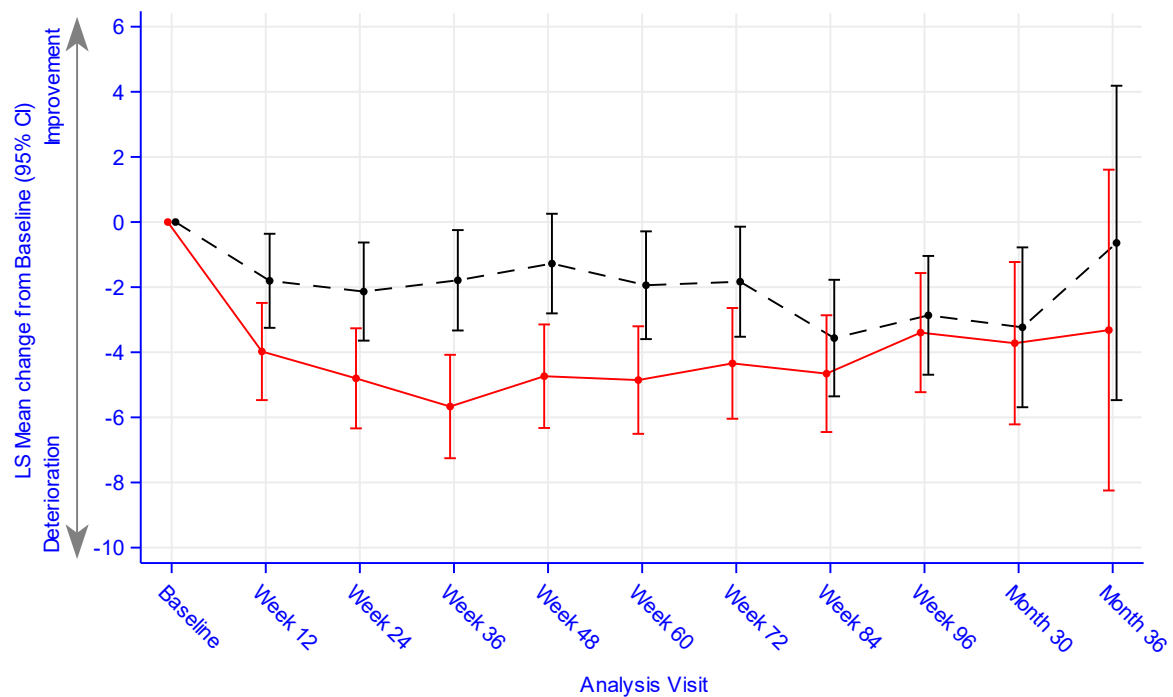
Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Analyse

Tabelle 4-55: Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) über den Beobachtungszeitraum insgesamt (MMRM) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 716 ^a	N ^b	N ^c	Mittelwert zu Baseline (SD) ^d	Mittlere Änderung zu Baseline (SE) ^e	Pembrolizumab vs. Placebo		
					Mittelwert-differenz ^e [95 %-KI]	p-Wert ^e	Standardisierte Mittelwert-differenz ^f [95 %-KI]
EORTC QLQ-C30							
Globaler Gesundheitsstatus							
Pembrolizumab	483	430	81,80 (16,28)	-4,53 (0,54)	-2,46	0,001	-0,16
Placebo	486	449	81,16 (16,00)	-2,07 (0,53)	[-3,93; -0,98]		[-0,26; -0,07]
Körperliche Funktion							
Pembrolizumab	483	430	92,05 (12,49)	-2,89 (0,47)	-0,90	0,169	-
Placebo	486	449	91,83 (13,77)	-1,99 (0,46)	[-2,18; 0,38]		-
Rollenfunktion							
Pembrolizumab	483	430	90,23 (19,25)	-2,90 (0,66)	-2,67	0,004	-0,15
Placebo	486	449	89,01 (20,91)	-0,24 (0,65)	[-4,46; -0,87]		[-0,25; -0,05]
Emotionale Funktion							
Pembrolizumab	483	430	84,86 (17,71)	0,02 (0,58)	-1,15	0,149	-
Placebo	486	449	84,73 (17,09)	1,18 (0,57)	[-2,72; 0,41]		-
Kognitive Funktion							
Pembrolizumab	483	430	92,79 (13,11)	-3,97 (0,54)	-0,96	0,195	-
Placebo	486	449	92,02 (14,48)	-3,02 (0,53)	[-2,41; 0,49]		-
Soziale Funktion							
Pembrolizumab	483	430	91,82 (15,72)	-1,60 (0,60)	-2,44	0,003	-0,15
Placebo	486	449	90,05 (19,16)	0,84 (0,59)	[-4,06; -0,82]		[-0,25; -0,05]
a: Datenschnitt: 04. Januar 2022							
b: Anzahl der Patienten: Full-Analysis-Set Population							
c: Anzahl der Patienten für die Daten vorliegen							
d: Der Mittelwert und die Standardabweichung zu Baseline werden basierend auf der Anzahl der Patienten berechnet, für die Daten vorliegen							
e: MMRM: Änderung zu Baseline mit Behandlung, Erhebungszeitpunkt und Wert zu Baseline als Kovariate, einem randomisierten Intercept und stratifiziert nach T-Klassifikation (T3b vs. T4a vs. T4b). Die Zeit wurde als kontinuierliche Variable im Modell verwendet. Für das Modell wurde die „Spatial Power“ Kovarianzmatrix verwendet							
f: Die standardisierte Mittelwertdifferenz (Hedges' g) wird nur berechnet, wenn das Konfidenzintervall für die Mittelwertsdifferenz die Null ausschließt							
EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Core 30; EQ-5D: European Quality of Life 5 Dimensions; KI: Konfidenzintervall; MMRM: Mixed-Effect Model Repeated Measures; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler							

Bei der MMRM Auswertung des EORTC QLQ-C30 zeigt sich beim Globalen Gesundheitsstatus und den zwei Funktionsskalen Rollenfunktion und Soziale Funktion ein numerischer Unterschied, der den Nulleffekt der Mittelwertdifferenz im 95 %-KI nicht beinhaltet. Das jeweilige 95 %-KI zu Hedges' g liegt allerdings nicht vollständig außerhalb des Bereichs von -0,2 bis 0,2, sodass nicht ausgeschlossen werden kann, dass der Effektschätzer in einem irrelevanten Bereich liegt (Tabelle 4-55, Abbildung 24 bis Abbildung 29).



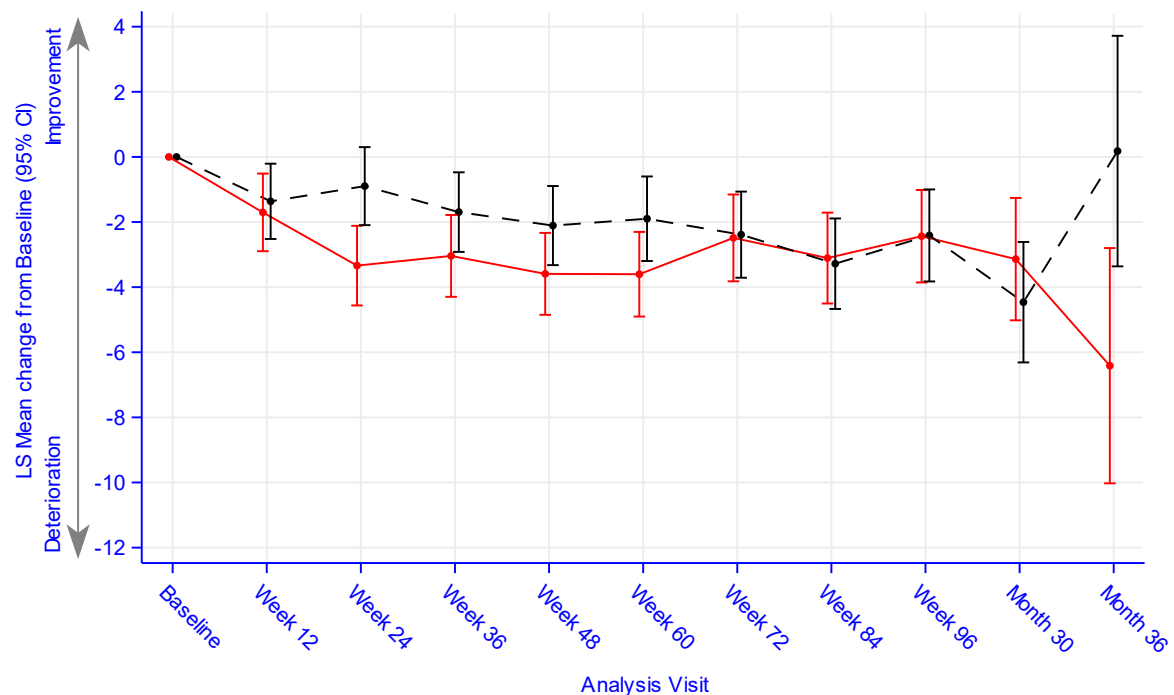
Number of participants

—	Pembrolizumab										
449	387	359	328	328	295	272	236	224	105	24	
- - -	Placebo										
459	418	372	351	360	289	273	234	223	108	25	

Database Cutoff Date: 04JAN2022

EORTC QLQ-C30 Global Health Status/QoL

Abbildung 24: Darstellung der Veränderung zu Studienbeginn über den Studienverlauf für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Globaler Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 716



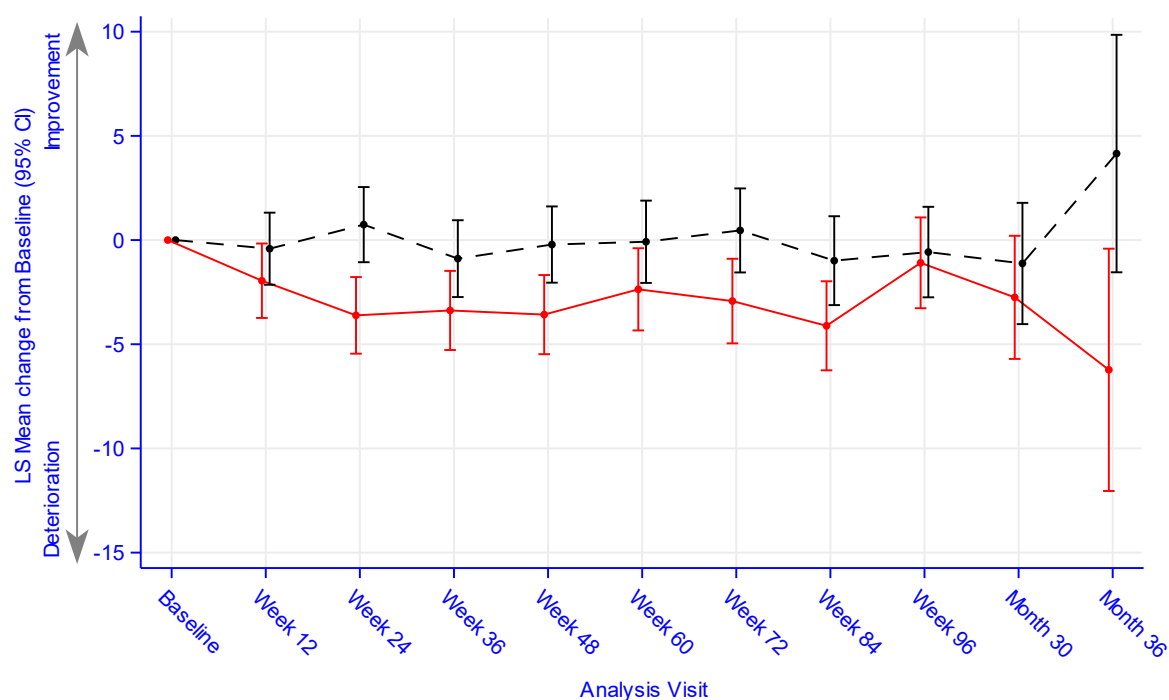
Number of participants

—	Pembrolizumab										
449	387	359	328	328	295	272	236	224	105	24	
- - -	Placebo										
459	418	372	351	360	289	273	234	223	108	25	

Database Cutoff Date: 04JAN2022

EORTC QLQ-C30 Physical Functioning

Abbildung 25: Darstellung der Veränderung zu Studienbeginn über den Studienverlauf für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Funktionsskala Körperliche Funktion des EORTC QLQ C30 aus der Studie KEYNOTE 716



Number of participants

Pembrolizumab	449	387	359	328	328	295	272	236	224	105	24
Placebo	459	418	372	351	360	289	273	234	223	108	25

Database Cutoff Date: 04JAN2022

EORTC QLQ-C30 Role Functioning

Abbildung 26: Darstellung der Veränderung zu Studienbeginn über den Studienverlauf für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Funktionsskala Rollenfunktion des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 716

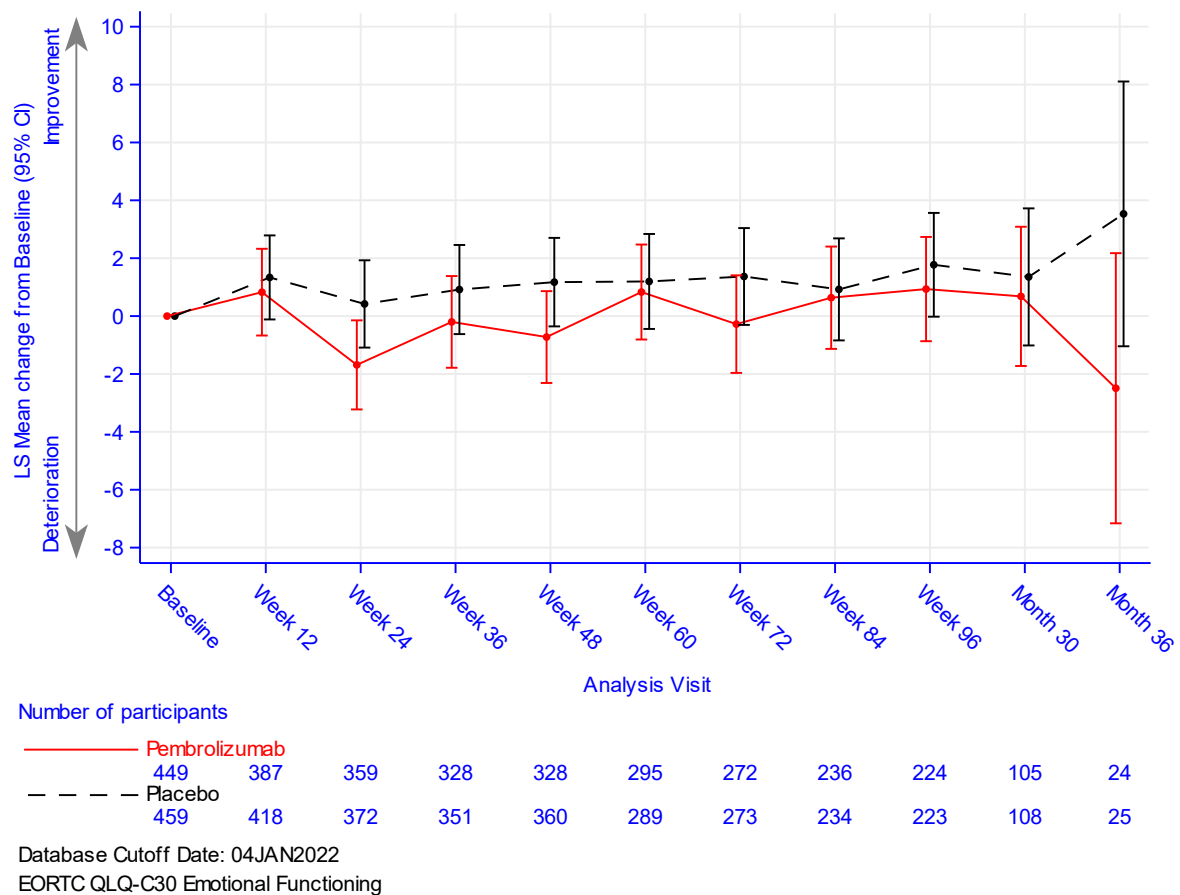
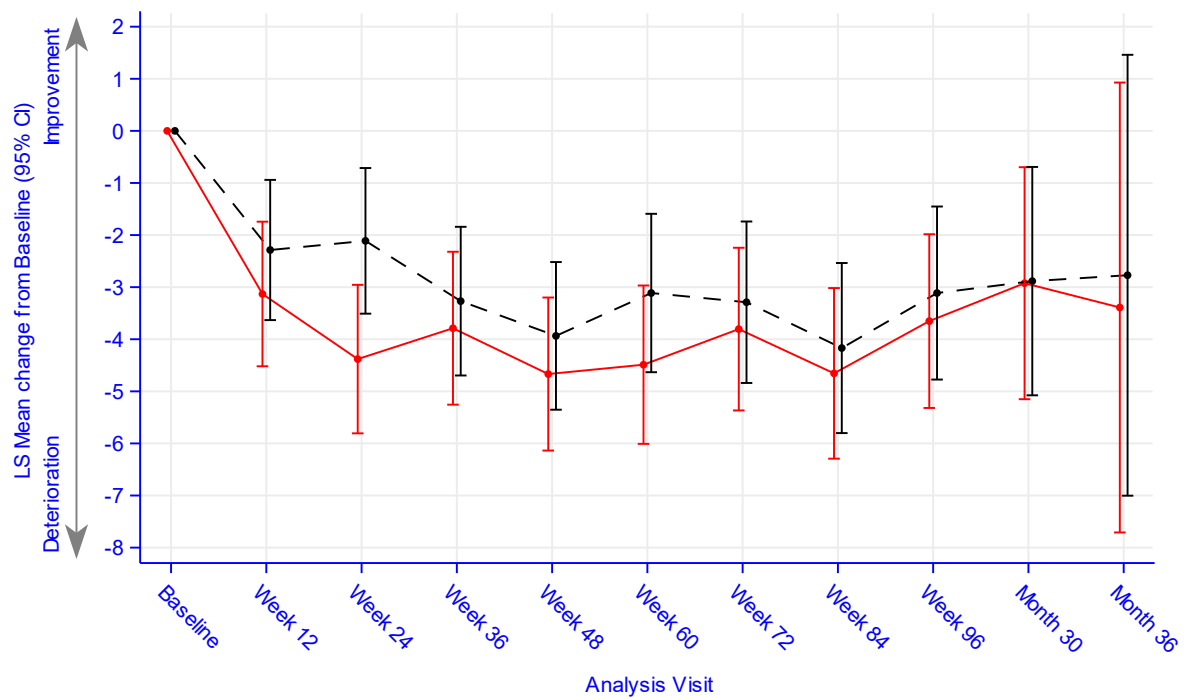


Abbildung 27: Darstellung der Veränderung zu Studienbeginn über den Studienverlauf für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Funktionsskala Emotionale Funktion des EORTC QLQ C30 aus der Studie KEYNOTE 716



Number of participants

Pembrolizumab	449	387	359	328	328	295	272	236	224	105	24
Placebo	459	418	372	351	360	289	273	234	223	108	25

Database Cutoff Date: 04JAN2022

EORTC QLQ-C30 Cognitive Functioning

Abbildung 28: Darstellung der Veränderung zu Studienbeginn über den Studienverlauf für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Funktionsskala Kognitive Funktion des EORTC QLQ C30 aus der Studie KEYNOTE 716

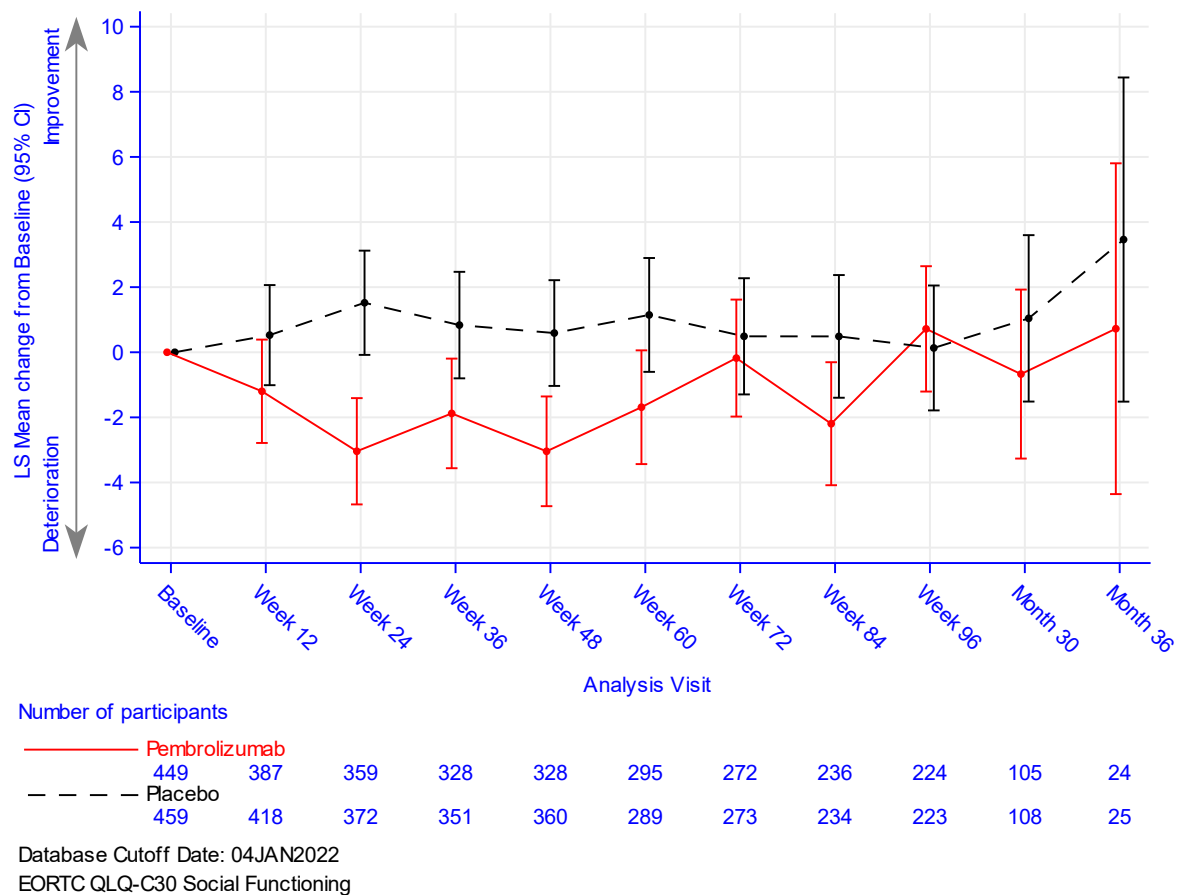


Abbildung 29: Darstellung der Veränderung zu Studienbeginn über den Studienverlauf für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Funktionsskala Soziale Funktion des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 716

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

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

4.3.1.3.1.3 Nebenwirkungen - RCT**4.3.1.3.1.3.1 Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten - RCT**

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

Tabelle 4-56: Operationalisierung des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten

Studie	Operationalisierung
KEYNOTE 716	Folgende Endpunkte werden unter dem Endpunkt Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten zusammengefasst: • Unerwünschte Ereignisse gesamt • Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse • Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) • Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse <u>Unerwünschte Ereignisse gesamt</u> Die Zeit bis zum ersten Auftreten eines unerwünschten Ereignisses ist definiert als die Zeit von der ersten Dosis der Studienmedikation bis zum Auftreten des ersten unerwünschten Ereignisses. Ein unerwünschtes Ereignis ist definiert als jedes unvorhergesehene medizinische Ereignis bei einem Patienten, dem ein Arzneimittel verabreicht wurde, das aber nicht notwendigerweise in kausalem Zusammenhang zur Therapie stehen muss. Ein unerwünschtes Ereignis kann daher jedes nachteilige und unbeabsichtigte Anzeichen (einschließlich z. B. abnormer Laborergebnisse), Symptom oder jede Krankheit sein, die in zeitlichem Zusammenhang mit der Verwendung des Arzneimittels steht - unabhängig von seinem Zusammenhang mit dem Arzneimittel. <u>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse</u> Die Zeit bis zum ersten Auftreten eines schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses ist definiert, als die Zeit von der ersten Dosis der Studienmedikation, bis zum Auftreten des ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses. Ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis ist jegliches unerwünschtes Ereignis, das mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllt: • Es ist tödlich • Es ist lebensbedrohlich • Es führt zur Hospitalisierung des Patienten oder zur Verlängerung eines bereits bestehenden stationären Aufenthalts • Es führt zu anhaltender oder bedeutender Einschränkung oder Behinderung • Es zieht eine angeborene Anomalie oder einen Geburtsfehler nach sich • Es ist aus einem anderen Grund ein medizinisch bedeutsames Ereignis <u>Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)</u> Die Zeit bis zum ersten Auftreten eines schweren unerwünschten Ereignisses (CTCAE-Grad 3-5) ist definiert als die Zeit von der ersten Dosis der Studienmedikation bis zum Auftreten des ersten schweren unerwünschten Ereignisses nach CTCAE-Grad 3-5 (Version 4.03).

Studie	Operationalisierung
	<u>Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse</u> Die Zeit bis zum Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse ist definiert als die Zeit von der ersten Dosis der Studienmedikation bis zum Therapieabbruch wegen eines unerwünschten Ereignisses. Patienten ohne unerwünschte Ereignisse werden 30 Tage bzw. ohne schwerwiegende unerwünschte Ereignisse 90 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation, oder dem Wechsel in Teil II der Studie, oder dem Zeitpunkt des letzten Studienkontakts, oder dem Zeitpunkt des Datenschnitts, oder dem Todeszeitpunkt zensiert, je nachdem, was zuerst eintritt. Patienten ohne schwerwiegende Ereignisse, die auf eine Folgetherapie wechseln, werden 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation zensiert. Für die Auswertungen wird der 3. Datenschnitt (04.01.2022, Interimsanalyse III) verwendet. Alle Auswertungen erfolgen auf Grundlage der APaT-Population und wurden gemäß Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA, Version 24.1) kodiert. Die MedDRA Begriffe ‚Progression einer Neubildung‘, ‚Progression einer bösartigen Neubildung‘ und ‚Progression einer Erkrankung‘ wurden ausgeschlossen.
APaT: All-Participants-as-Treated; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities	

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

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

Tabelle 4-57: 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 716						
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 Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. APaT: All-Participants-as-Treated; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ITT: Intention-To-Treat						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. Die Auswertung des Endpunkts erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hat stattgefunden. Der Endpunkt Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten wurde innerhalb der APaT-Population durchgeführt. Diese umfasst alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren, liegen nicht vor. Auch gibt es keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse 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 4-58: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 716 ^a	Pembrolizumab			Placebo			Pembrolizumab vs. Placebo	
	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Wochen [95 %-KI]	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] ^d	p-Wert ^{d,e}
Unerwünschte Ereignisse	483	462 (95,7)	3,1 [3,1; 3,3]	486	445 (91,6)	4,7 [3,4; 6,0]	1,35 [1,19; 1,54]	< 0,001
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	483	103 (21,3)	Nicht erreicht [-; -]	486	94 (19,3)	Nicht erreicht [-; -]	1,17 [0,88; 1,54]	0,284
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)	483	137 (28,4)	Nicht erreicht [63,0; -]	486	97 (20,0)	81,1 [64,3; -]	1,57 [1,21; 2,04]	< 0,001
Therapieabbruch wegen Unerwünschter Ereignisse	483	83 (17,2)	Nicht erreicht [-; -]	486	22 (4,5)	Nicht erreicht [-; -]	4,18 [2,61; 6,69]	< 0,001

a: Datenschnitt: 04. Januar 2022

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

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

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

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

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; KI: Konfidenzintervall

Unerwünschte Ereignisse gesamt

In der Studie KEYNOTE 716 zeigt sich hinsichtlich der Zeit bis zum ersten Auftreten eines unerwünschten Ereignisses gesamt ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 1,35 [1,19; 1,54]; $p < 0,001$) zuungunsten von Pembrolizumab. Die mediane Zeit bis zum Ereignis lag bei Patienten, die mit Pembrolizumab behandelt wurden, bei 3,1 Wochen und bei Patienten, die Placebo erhalten haben, bei 4,7 Wochen (Tabelle 4-58; Abbildung 30).

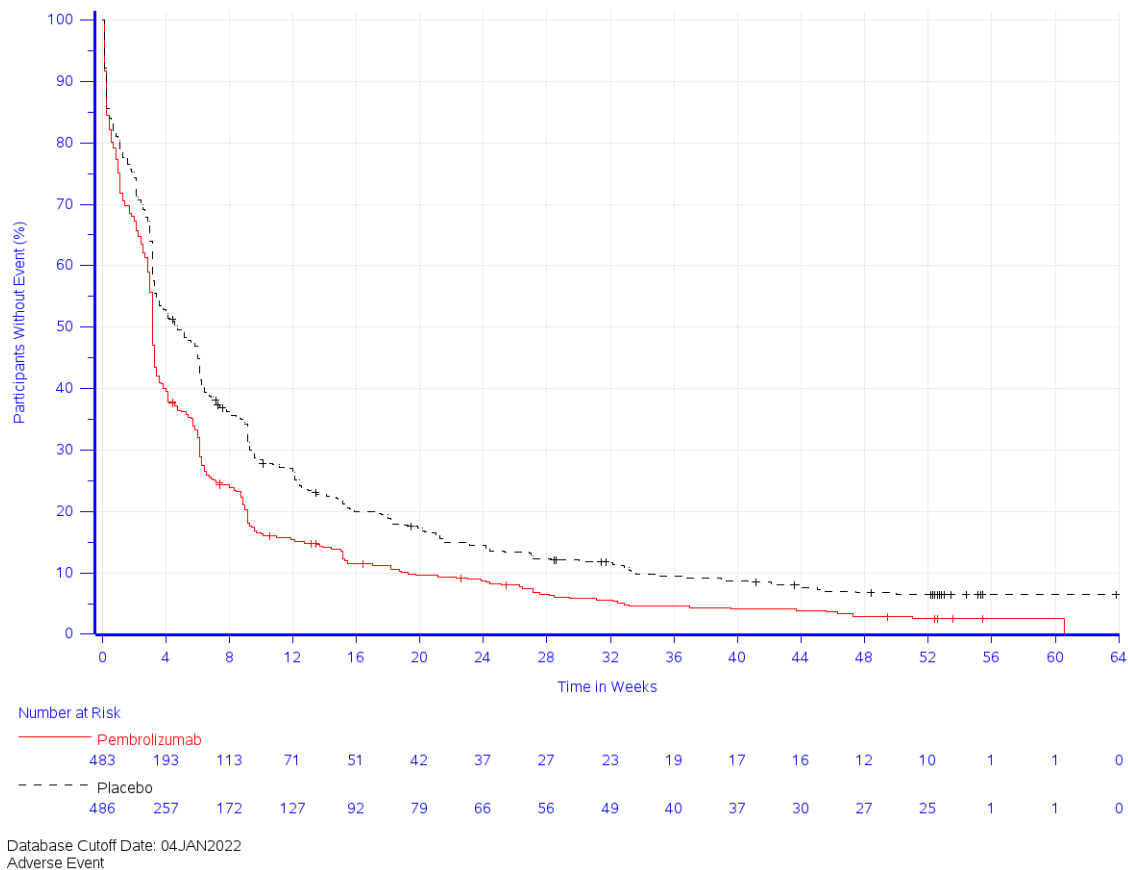


Abbildung 30: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt der Studie KEYNOTE 716

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

In der Studie KEYNOTE 716 zeigt sich hinsichtlich der Zeit bis zum ersten Auftreten eines schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses kein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 1,17 [0,88; 1,54]; $p = 0,284$) zwischen den Behandlungsarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wurde in beiden Behandlungsarmen nicht erreicht (Tabelle 4-58; Abbildung 31).

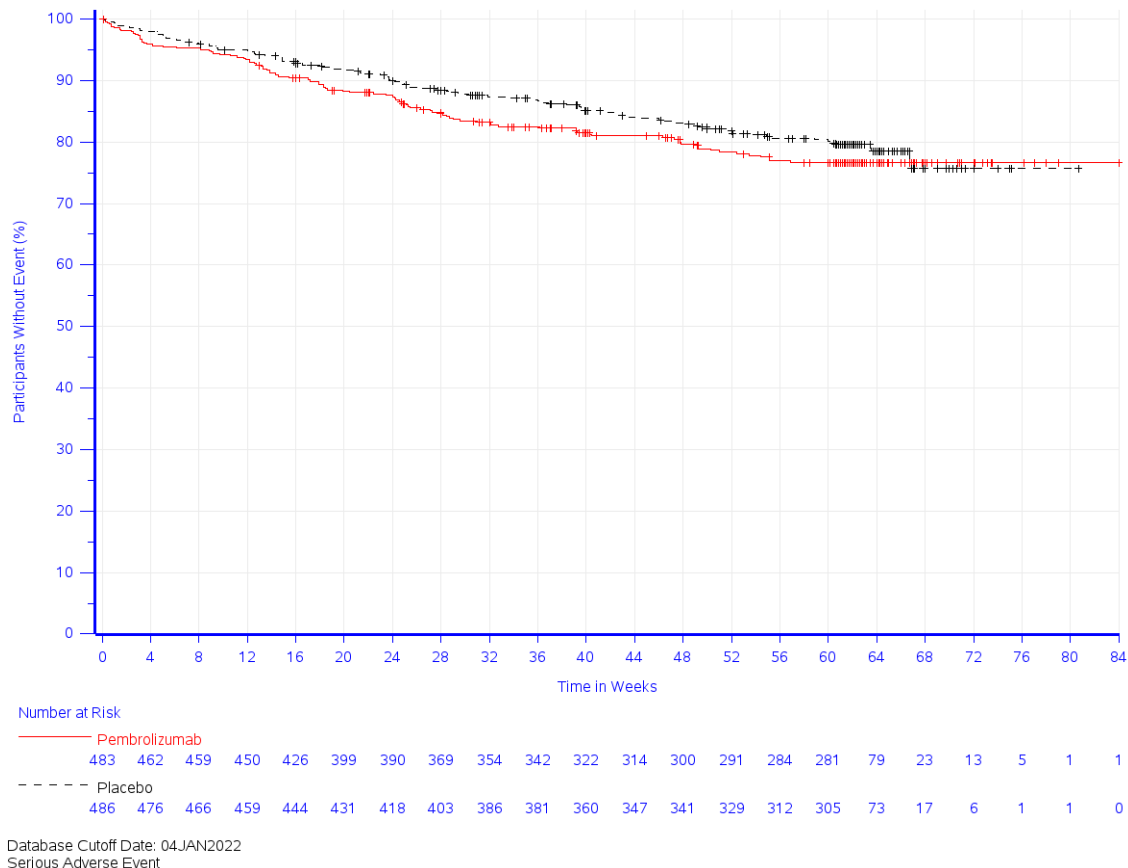


Abbildung 31: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse der Studie KEYNOTE 716

Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)

In der Studie KEYNOTE 716 zeigt sich hinsichtlich der Zeit bis zum ersten Auftreten eines schweren unerwünschten Ereignisses (CTCAE-Grad 3-5) ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 1,57 [1,21; 2,04]; $p < 0,001$) zuungunsten von Pembrolizumab. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wurde bei Patienten, die mit Pembrolizumab behandelt wurden, nicht erreicht. Bei Patienten, die Placebo erhalten haben, lag die mediane Zeit bis zum Ereignis bei 81,1 Wochen (Tabelle 4-58; Abbildung 32).

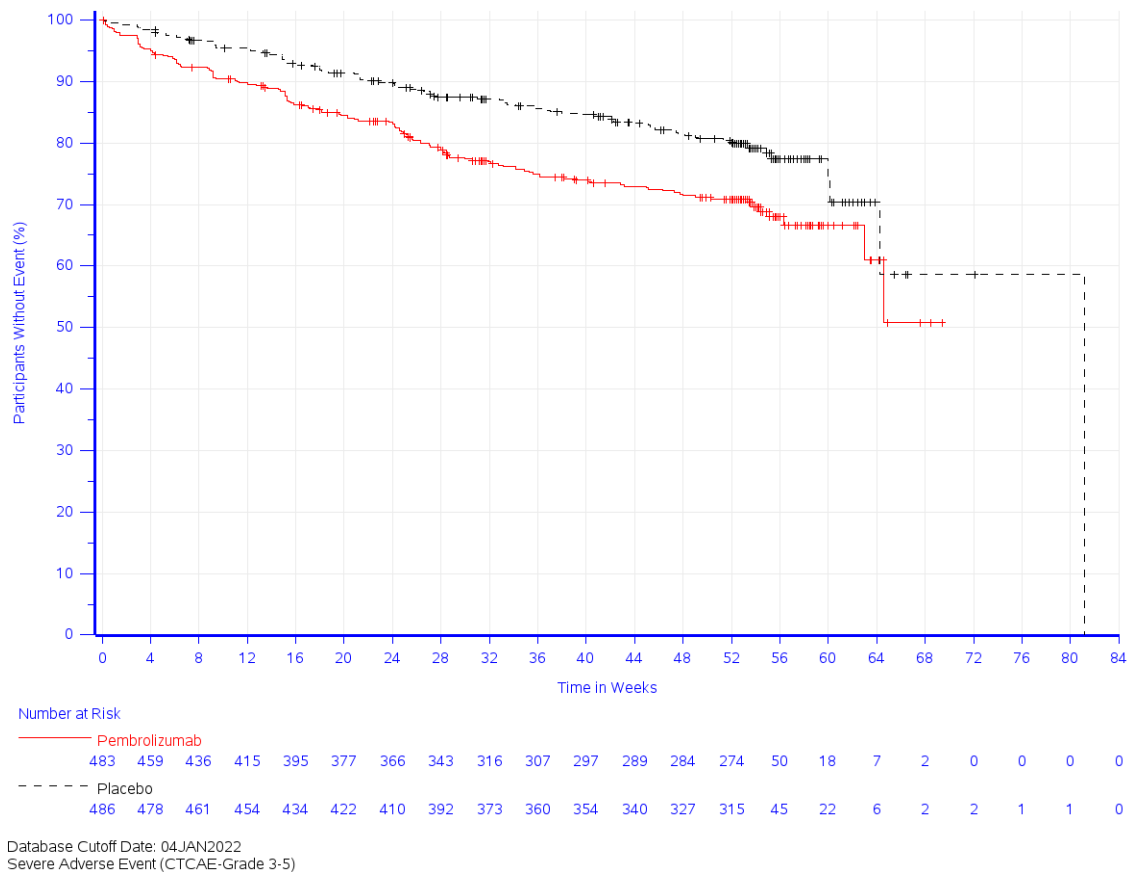


Abbildung 32: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) der Studie KEYNOTE 716

Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse

In der Studie KEYNOTE 716 zeigt sich hinsichtlich der Zeit bis zum ersten Auftreten eines Therapieabbruchs wegen unerwünschter Ereignisse ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 4,18 [2,61; 6,69]; $p < 0,001$) zuungunsten von Pembrolizumab. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wurde in beiden Behandlungsarmen nicht erreicht (Tabelle 4-58; Abbildung 33).

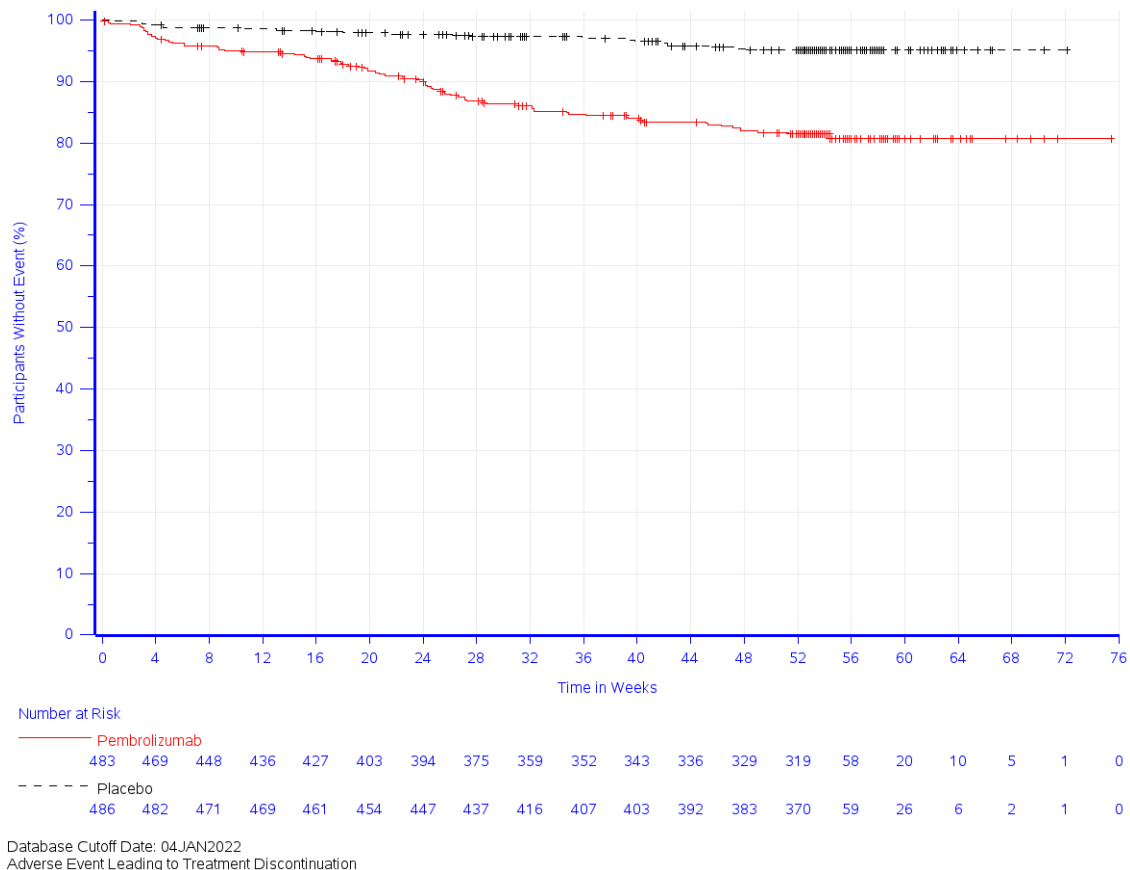


Abbildung 33: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse der Studie KEYNOTE 716

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

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

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

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

Tabelle 4-59: Operationalisierung des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT)

Studie	Operationalisierung
KEYNOTE 716	Folgende Endpunkte werden unter dem Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT) zusammengefasst: • Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) • Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) • Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) • Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (SOC und PT) Die Operationalisierung der einzelnen Endpunkte der Endpunktkategorie Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT) entspricht der in Tabelle 4-56 beschriebenen Vorgehensweise. Die endpunktspezifische Darstellungssystematik der SOC und PT ist in Tabelle 4-7 aufgeschlüsselt. Patienten ohne unerwünschte Ereignisse werden 30 Tage bzw. ohne schwerwiegende unerwünschte Ereignisse 90 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation, oder dem Wechsel in Teil II der Studie, oder dem Zeitpunkt des letzten Studienkontakts, oder dem Zeitpunkt des Datenschnitts, oder dem Todeszeitpunkt zensiert, je nachdem, was zuerst eintritt. Für die Auswertungen wurde der 2. Datenschnitt (21.06.2021, Interimsanalyse II) verwendet. Die Auswertungen der Interimsanalyse I (04.12.2020) befinden sich ergänzend in Anhang 4-G. Alle Auswertungen erfolgen auf Grundlage der APaT-Population und wurden gemäß Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA, Version 24.1) kodiert. Die MedDRA Begriffe ‚Progression einer Neubildung‘, ‚Progression einer bösartigen Neubildung‘ und ‚Progression einer Erkrankung‘ wurden ausgeschlossen.
APaT: All-Participants-as-Treated; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT: Preferred Term; SOC: Systemorganklasse	

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

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

Tabelle 4-60: 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 716						
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 Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben APaT: All-Participants-as-Treated; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ITT: Intention-To-Treat; PT: Preferred Term; SOC: Systemorganklasse						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. Die Auswertung des Endpunkts erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hat stattgefunden. Der Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT) wurde innerhalb der APaT-Population ausgewertet. Diese umfasst alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren, liegen nicht vor. Auch gibt es keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

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

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

Im Folgenden werden die Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT) ergänzend dargestellt. Die Systematik zur Darstellung des Endpunkts im Dossier richtet sich nach dem in Tabelle 4-7 beschriebenen Vorgehen.

Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT)

Tabelle 4-61: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 716 ^a	Pembrolizumab (N ^b = 483)		Placebo (N ^b =486)		Pembrolizumab vs. Placebo		
Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) ^c	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Wochen [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio ^e [95 %-KI]	p-Wert ^{e,f}	Adjus- tierter p-Wert ^g
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	40 (8,3)	Nicht erreicht [-; -]	31 (6,4)	Nicht erreicht [-; -]	1,41 [0,88; 2,25]	0,153	0,330
Anaemie	16 (3,3)	Nicht erreicht [-; -]	12 (2,5)	Nicht erreicht [-; -]	1,42 [0,67; 3,00]	0,358	n.s.
Herzerkrankungen	30 (6,2)	Nicht erreicht [-; -]	29 (6,0)	Nicht erreicht [-; -]	1,14 [0,68; 1,90]	0,618	0,755
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	23 (4,8)	Nicht erreicht [-; -]	25 (5,1)	Nicht erreicht [-; -]	0,98 [0,55; 1,72]	0,937	0,937
Vertigo	9 (1,9)	Nicht erreicht [-; -]	16 (3,3)	Nicht erreicht [-; -]	0,59 [0,26; 1,34]	0,206	n.s.
Endokrine Erkrankungen	127 (26,3)	Nicht erreicht [-; -]	24 (4,9)	Nicht erreicht [-; -]	6,38 [4,12; 9,87]	< 0,001	< 0,001
Nebenniereninsuffizienz	13 (2,7)	Nicht erreicht [-; -]	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	< 0,001	< 0,001
Hyperthyreose	50 (10,4)	Nicht erreicht [-; -]	3 (0,6)	Nicht erreicht [-; -]	18,07 [5,64; 57,91]	< 0,001	< 0,001
Hypothyreose	82 (17,0)	Nicht erreicht [-; -]	17 (3,5)	Nicht erreicht [-; -]	5,56 [3,30; 9,38]	< 0,001	< 0,001
Augenerkrankungen	55 (11,4)	Nicht erreicht [-; -]	30 (6,2)	Nicht erreicht [-; -]	2,05 [1,31; 3,19]	0,002	0,007
Trockenes Auge	14 (2,9)	Nicht erreicht [-; -]	6 (1,2)	Nicht erreicht [-; -]	2,58 [0,99; 6,73]	0,052	n.s.
Sehen verschwommen	11 (2,3)	Nicht erreicht [-; -]	3 (0,6)	Nicht erreicht [-; -]	4,00 [1,11; 14,33]	0,033	n.s.
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	270 (55,9)	28,3 [24,0; 36,6]	197 (40,5)	Nicht erreicht [-; -]	1,58 [1,31; 1,90]	< 0,001	< 0,001
Abdominalschmerz	30 (6,2)	Nicht erreicht [-; -]	24 (4,9)	Nicht erreicht [-; -]	1,36 [0,80; 2,33]	0,259	0,429
Schmerzen Oberbauch	16 (3,3)	Nicht erreicht [-; -]	16 (3,3)	Nicht erreicht [-; -]	1,07 [0,53; 2,14]	0,853	0,926
Kolitis	15 (3,1)	Nicht erreicht [-; -]	5 (1,0)	Nicht erreicht [-; -]	3,30 [1,20; 9,09]	0,021	0,052
Verstopfung	40 (8,3)	Nicht erreicht [-; -]	41 (8,4)	Nicht erreicht [-; -]	1,03 [0,67; 1,59]	0,893	0,942
Diarrhoe	136 (28,2)	Nicht erreicht [-; -]	100 (20,6)	Nicht erreicht [-; -]	1,51 [1,16; 1,95]	0,002	0,008

Studie: KEYNOTE 716 ^a	Pembrolizumab (N ^b = 483)		Placebo (N ^b =486)		Pembrolizumab vs. Placebo		
Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) ^c	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Wochen [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio ^e [95 %-KI]	p-Wert ^{e,f}	Adjus- tierter p-Wert ^g
Mundtrockenheit	32 (6,6)	Nicht erreicht [-; -]	9 (1,9)	Nicht erreicht [-; -]	3,88 [1,85; 8,14]	< 0,001	0,002
Dyspepsie	13 (2,7)	Nicht erreicht [-; -]	10 (2,1)	Nicht erreicht [-; -]	1,43 [0,63; 3,25]	0,399	0,547
Gastroesophageale Refluxerkrankung	7 (1,4)	Nicht erreicht [-; -]	15 (3,1)	Nicht erreicht [-; -]	0,50 [0,20; 1,23]	0,130	0,236
Übelkeit	67 (13,9)	Nicht erreicht [-; -]	56 (11,5)	Nicht erreicht [-; -]	1,27 [0,89; 1,82]	0,182	0,314
Stomatitis	17 (3,5)	Nicht erreicht [-; -]	3 (0,6)	Nicht erreicht [-; -]	6,15 [1,80; 20,98]	0,004	0,013
Erbrechen	32 (6,6)	Nicht erreicht [-; -]	16 (3,3)	Nicht erreicht [-; -]	2,16 [1,18; 3,94]	0,012	0,033
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	232 (48,0)	43,9 [31,4; -]	219 (45,1)	61,0 [41,9; -]	1,14 [0,95; 1,37]	0,167	0,330
Asthenie	55 (11,4)	Nicht erreicht [-; -]	52 (10,7)	Nicht erreicht [-; -]	1,12 [0,76; 1,63]	0,569	n.s.
Schüttelfrost	10 (2,1)	Nicht erreicht [-; -]	7 (1,4)	Nicht erreicht [-; -]	1,56 [0,59; 4,09]	0,369	n.s.
Erschöpfung	142 (29,4)	Nicht erreicht [-; -]	126 (25,9)	Nicht erreicht [-; -]	1,20 [0,95; 1,53]	0,131	n.s.
Grippeähnliche Erkrankung	12 (2,5)	Nicht erreicht [-; -]	11 (2,3)	Nicht erreicht [-; -]	1,17 [0,52; 2,65]	0,708	n.s.
Oedem peripher	28 (5,8)	Nicht erreicht [-; -]	23 (4,7)	Nicht erreicht [-; -]	1,32 [0,76; 2,29]	0,328	n.s.
Fieber	33 (6,8)	Nicht erreicht [-; -]	26 (5,3)	Nicht erreicht [-; -]	1,40 [0,84; 2,34]	0,200	n.s.
Leber- und Gallenerkrankungen	20 (4,1)	Nicht erreicht [-; -]	15 (3,1)	Nicht erreicht [64,1; -]	1,41 [0,72; 2,75]	0,316	0,497
Erkrankungen des Immunsystems	10 (2,1)	Nicht erreicht [-; -]	9 (1,9)	Nicht erreicht [-; -]	1,21 [0,49; 2,98]	0,677	0,776
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	173 (35,8)	Nicht erreicht [58,3; -]	168 (34,6)	Nicht erreicht [-; -]	1,16 [0,94; 1,43]	0,180	0,330
Bronchitis	5 (1,0)	Nicht erreicht [-; -]	11 (2,3)	Nicht erreicht [-; -]	0,49 [0,17; 1,42]	0,191	n.s.
Nasopharyngitis	21 (4,3)	Nicht erreicht [-; -]	30 (6,2)	Nicht erreicht [-; -]	0,75 [0,43; 1,31]	0,312	n.s.
Rhinitis	11 (2,3)	Nicht erreicht [-; -]	8 (1,6)	Nicht erreicht [-; -]	1,48 [0,60; 3,69]	0,397	n.s.
Infektion der oberen Atemwege	19 (3,9)	Nicht erreicht [-; -]	19 (3,9)	Nicht erreicht [-; -]	1,08 [0,57; 2,04]	0,810	n.s.
Harnwegsinfektion	18 (3,7)	Nicht erreicht [-; -]	21 (4,3)	Nicht erreicht [-; -]	0,93 [0,50; 1,75]	0,831	n.s.
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	53 (11,0)	Nicht erreicht [-; -]	60 (12,3)	66,7 [66,7; -]	0,95 [0,65; 1,37]	0,767	0,804
Sturz	12 (2,5)	Nicht erreicht [-; -]	10 (2,1)	Nicht erreicht [-; -]	1,34 [0,58; 3,11]	0,491	n.s.
Untersuchungen	160 (33,1)	66,0 [63,0; -]	146 (30,0)	Nicht erreicht [-; -]	1,21 [0,96; 1,51]	0,101	0,279

Studie: KEYNOTE 716 ^a	Pembrolizumab (N ^b = 483)		Placebo (N ^b =486)		Pembrolizumab vs. Placebo		
Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) ^c	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Wochen [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio ^e [95 %-KI]	p-Wert ^{e,f}	Adjus- tierter p-Wert ^g
Alaninaminotransferase erhöht	57 (11,8)	Nicht erreicht [-; -]	29 (6,0)	Nicht erreicht [-; -]	2,18 [1,39; 3,41]	< 0,001	0,003
Amylase erhöht	10 (2,1)	Nicht erreicht [-; -]	11 (2,3)	Nicht erreicht [-; -]	0,98 [0,41; 2,30]	0,954	0,969
Aspartataminotransferase erhöht	38 (7,9)	Nicht erreicht [66,0; -]	20 (4,1)	Nicht erreicht [-; -]	2,09 [1,21; 3,58]	0,008	0,023
Alkalische Phosphatase im Blut erhöht	15 (3,1)	Nicht erreicht [-; -]	7 (1,4)	Nicht erreicht [-; -]	2,30 [0,94; 5,64]	0,069	0,145
Bilirubin im Blut erhöht	5 (1,0)	Nicht erreicht [-; -]	16 (3,3)	Nicht erreicht [-; -]	0,33 [0,12; 0,90]	0,031	0,069
Kreatinphosphokinase im Blut erhöht	12 (2,5)	Nicht erreicht [-; -]	8 (1,6)	Nicht erreicht [-; -]	1,63 [0,66; 3,98]	0,286	0,454
Kreatinin im Blut erhöht	15 (3,1)	Nicht erreicht [-; -]	12 (2,5)	Nicht erreicht [-; -]	1,37 [0,64; 2,92]	0,421	0,547
Thyreotropin im Blut erhöht	13 (2,7)	Nicht erreicht [-; -]	12 (2,5)	Nicht erreicht [-; -]	1,19 [0,54; 2,60]	0,669	0,771
Lipase erhöht	16 (3,3)	Nicht erreicht [-; -]	13 (2,7)	Nicht erreicht [-; -]	1,34 [0,64; 2,79]	0,432	0,547
Gewicht erniedrigt	14 (2,9)	Nicht erreicht [-; -]	5 (1,0)	Nicht erreicht [-; -]	3,08 [1,11; 8,55]	0,031	0,069
Gewicht erhöht	3 (0,6)	Nicht erreicht [-; -]	10 (2,1)	Nicht erreicht [-; -]	0,33 [0,09; 1,20]	0,091	0,183
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	98 (20,3)	Nicht erreicht [-; -]	86 (17,7)	Nicht erreicht [-; -]	1,24 [0,93; 1,66]	0,144	0,330
Appetit vermindert	27 (5,6)	Nicht erreicht [-; -]	12 (2,5)	Nicht erreicht [-; -]	2,41 [1,22; 4,76]	0,011	n.s.
Hyperglykaemie	15 (3,1)	Nicht erreicht [-; -]	28 (5,8)	Nicht erreicht [-; -]	0,57 [0,31; 1,07]	0,083	n.s.
Hypophosphataemie	12 (2,5)	Nicht erreicht [-; -]	16 (3,3)	Nicht erreicht [-; -]	0,82 [0,39; 1,73]	0,600	n.s.
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	218 (45,1)	51,4 [37,1; -]	183 (37,7)	Nicht erreicht [60,1; -]	1,38 [1,13; 1,68]	0,001	0,007
Arthralgie	115 (23,8)	Nicht erreicht [-; -]	84 (17,3)	Nicht erreicht [-; -]	1,55 [1,17; 2,06]	0,002	0,008
Rueckenschmerzen	41 (8,5)	Nicht erreicht [-; -]	38 (7,8)	Nicht erreicht [-; -]	1,18 [0,76; 1,83]	0,469	0,575
Myalgie	50 (10,4)	Nicht erreicht [-; -]	28 (5,8)	Nicht erreicht [-; -]	1,97 [1,24; 3,13]	0,004	0,013
Nackenschmerzen	12 (2,5)	Nicht erreicht [-; -]	9 (1,9)	Nicht erreicht [-; -]	1,48 [0,62; 3,51]	0,376	0,547
Schmerz in einer Extremität	28 (5,8)	Nicht erreicht [-; -]	28 (5,8)	Nicht erreicht [-; -]	1,10 [0,65; 1,86]	0,713	0,797
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)	65 (13,5)	Nicht erreicht [-; -]	67 (13,8)	70,1 [70,1; -]	1,07 [0,76; 1,50]	0,706	0,776
Basalzellkarzinom	17 (3,5)	Nicht erreicht [-; -]	26 (5,3)	Nicht erreicht [-; -]	0,70 [0,38; 1,30]	0,259	n.s.
Seborrhoische Keratose	13 (2,7)	Nicht erreicht [-; -]	6 (1,2)	Nicht erreicht [-; -]	2,35 [0,89; 6,17]	0,084	n.s.

Studie: KEYNOTE 716 ^a	Pembrolizumab (N ^b = 483)		Placebo (N ^b =486)		Pembrolizumab vs. Placebo		
Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) ^c	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Wochen [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio ^e [95 %-KI]	p-Wert ^{e,f}	Adjus- tierter p-Wert ^g
Plattenepithelkarzinom der Haut	7 (1,4)	Nicht erreicht [-; -]	14 (2,9)	Nicht erreicht [-; -]	0,54 [0,22; 1,34]	0,185	n.s.
Erkrankungen des Nervensystems	145 (30,0)	Nicht erreicht [60,7; -]	120 (24,7)	Nicht erreicht [-; -]	1,31 [1,03; 1,67]	0,029	0,092
Schwindelgefuehl	33 (6,8)	Nicht erreicht [-; -]	27 (5,6)	Nicht erreicht [-; -]	1,32 [0,79; 2,19]	0,290	n.s.
Dysgeusie	11 (2,3)	Nicht erreicht [-; -]	6 (1,2)	Nicht erreicht [-; -]	1,94 [0,72; 5,25]	0,191	n.s.
Kopfschmerzen	83 (17,2)	Nicht erreicht [-; -]	55 (11,3)	Nicht erreicht [-; -]	1,64 [1,17; 2,31]	0,004	n.s.
Paraesthesie	23 (4,8)	Nicht erreicht [-; -]	18 (3,7)	Nicht erreicht [-; -]	1,38 [0,74; 2,56]	0,307	n.s.
Psychiatrische Erkrankungen	41 (8,5)	Nicht erreicht [-; -]	36 (7,4)	Nicht erreicht [63,6; -]	1,21 [0,77; 1,90]	0,401	0,587
Schlaflosigkeit	20 (4,1)	Nicht erreicht [-; -]	21 (4,3)	Nicht erreicht [-; -]	1,01 [0,55; 1,87]	0,968	n.s.
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	50 (10,4)	Nicht erreicht [-; -]	30 (6,2)	Nicht erreicht [-; -]	1,86 [1,18; 2,92]	0,007	0,027
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	33 (6,8)	Nicht erreicht [-; -]	31 (6,4)	Nicht erreicht [-; -]	1,16 [0,71; 1,89]	0,553	0,715
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	121 (25,1)	Nicht erreicht [-; -]	114 (23,5)	Nicht erreicht [-; -]	1,14 [0,88; 1,47]	0,315	0,497
Husten	61 (12,6)	Nicht erreicht [-; -]	57 (11,7)	Nicht erreicht [-; -]	1,15 [0,80; 1,66]	0,436	n.s.
Dyspnoe	23 (4,8)	Nicht erreicht [-; -]	27 (5,6)	Nicht erreicht [-; -]	0,92 [0,53; 1,61]	0,770	n.s.
Verstopfte Nase	16 (3,3)	Nicht erreicht [-; -]	12 (2,5)	Nicht erreicht [-; -]	1,42 [0,67; 3,01]	0,355	n.s.
Schmerzen im Oropharynx	13 (2,7)	Nicht erreicht [-; -]	8 (1,6)	Nicht erreicht [-; -]	1,75 [0,72; 4,22]	0,214	n.s.
Pneumonitis	10 (2,1)	Nicht erreicht [-; -]	4 (0,8)	Nicht erreicht [-; -]	2,75 [0,86; 8,76]	0,088	n.s.
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	278 (57,6)	24,1 [17,4; 30,1]	194 (39,9)	Nicht erreicht [-; -]	1,87 [1,56; 2,25]	< 0,001	< 0,001
Keratosi s actinica	18 (3,7)	Nicht erreicht [-; -]	16 (3,3)	Nicht erreicht [-; -]	1,22 [0,62; 2,40]	0,558	0,662
Trockene Haut	19 (3,9)	Nicht erreicht [-; -]	21 (4,3)	Nicht erreicht [-; -]	0,99 [0,53; 1,84]	0,969	0,969
Ekzem	13 (2,7)	Nicht erreicht [-; -]	10 (2,1)	Nicht erreicht [-; -]	1,41 [0,62; 3,22]	0,413	0,547
Erythem	13 (2,7)	Nicht erreicht [-; -]	9 (1,9)	Nicht erreicht [-; -]	1,55 [0,66; 3,63]	0,312	0,474
Juckreiz	134 (27,7)	Nicht erreicht [-; -]	63 (13,0)	Nicht erreicht [-; -]	2,47 [1,83; 3,33]	< 0,001	< 0,001
Ausschlag	91 (18,8)	Nicht erreicht [-; -]	42 (8,6)	Nicht erreicht [-; -]	2,44 [1,69; 3,52]	< 0,001	< 0,001
Ausschlag makulo-papuloes	42 (8,7)	Nicht erreicht [-; -]	11 (2,3)	Nicht erreicht [-; -]	4,16 [2,14; 8,08]	< 0,001	< 0,001

Studie: KEYNOTE 716 ^a	Pembrolizumab (N ^b = 483)		Placebo (N ^b =486)		Pembrolizumab vs. Placebo		
Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) ^c	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Wochen [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio ^e [95 %-KI]	p-Wert ^{e,f}	Adjus- tierter p-Wert ^g
Hautlaesion	17 (3,5)	Nicht erreicht [-; -]	10 (2,1)	Nicht erreicht [-; -]	1,87 [0,86; 4,09]	0,115	0,219
Gefäßerkrankungen	74 (15,3)	Nicht erreicht [-; -]	72 (14,8)	Nicht erreicht [-; -]	1,11 [0,80; 1,53]	0,533	0,715
Hitzewallung	11 (2,3)	Nicht erreicht [-; -]	12 (2,5)	Nicht erreicht [-; -]	0,96 [0,42; 2,17]	0,915	n.s.
Hypertonie	43 (8,9)	Nicht erreicht [-; -]	43 (8,8)	Nicht erreicht [-; -]	1,08 [0,70; 1,64]	0,737	n.s.
Hypotonie	10 (2,1)	Nicht erreicht [-; -]	3 (0,6)	Nicht erreicht [-; -]	3,66 [1,01; 13,32]	0,049	n.s.

a: Datenschnitt: 04. Januar 2022
b: Anzahl der Patienten: All-Participants-as-Treated Population
c: Eine Systemorganklasse oder ein spezifisches unerwünschtes Ereignis werden dargestellt, wenn Ereignisse bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm oder Ereignisse bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm auftreten
d: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten
e: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate (Wald-Konfidenzintervall)
f: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme)
g: Adjustierter p-Wert für Unerwünschte Ereignisse auf SOC-Ebene anhand der FDR Methodik, bzw. auf Ebene der PT anhand der Double FDR (dFDR) Methodik. Nicht Signifikant (n.s.) wird für PT berichtet, wenn die übergeordnete SOC das Kriterium für den p-Wert im ersten Schritt der dFDR Methode nicht erfüllt. Der adjustierte p-Wert kann Hinweise auf falsch-positive (signifikante) Ergebnisse des nominalen p-Wertes geben und kann somit den Einfluss des multiplen Testens kontrollieren.
FDR: False Discovery Rate; KI: Konfidenzintervall; n.a.: not applicable (nicht anwendbar); n.s.: nicht signifikant (adjustierter p-Wert $\geq 0,05$); PT: Preferred Terms; SOC: Systemorganklasse

In der Studie KEYNOTE 716 zeigt sich für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) in der SOC Endokrine Erkrankungen (Abbildung 34) zwischen den Studienarmen ein signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 6,38 [4,12; 9,87]; $p < 0,001$; $p_{\text{adj}} < 0,001$) zuungunsten von Pembrolizumab. Innerhalb der SOC zeigt sich ein signifikanter Unterschied hinsichtlich folgender PT (Tabelle 4-61):

- Nebenniereninsuffizienz (HR [95 %-KI]: n.a. [n.a.; n.a.]; $p < 0,001$; $p_{\text{adj}} < 0,001$) (Abbildung 35)
- Hyperthyreose (HR [95 %-KI]: 18,07 [5,64; 57,91]; $p < 0,001$; $p_{\text{adj}} < 0,001$) (Abbildung 36)
- Hypothyreose (HR [95 %-KI]: 5,56 [3,30; 9,38]; $p < 0,001$; $p_{\text{adj}} < 0,001$) (Abbildung 37)

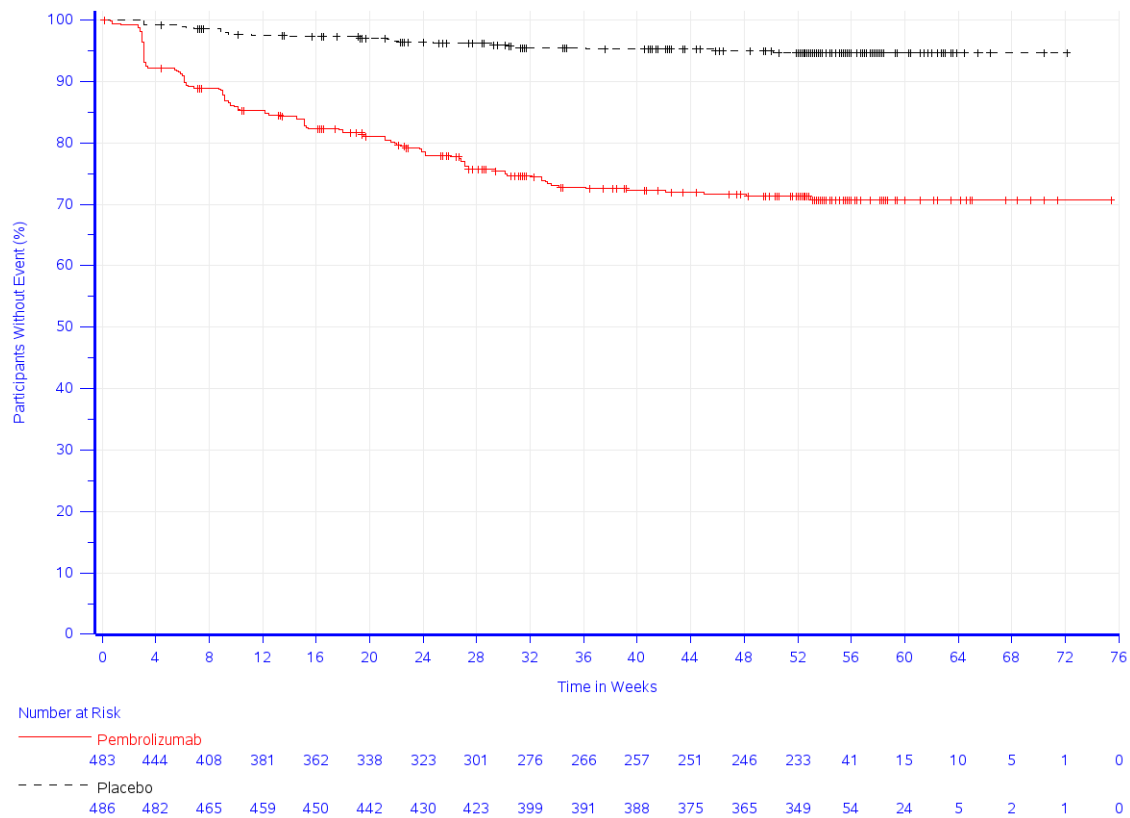


Abbildung 34: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Endokrine Erkrankungen für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 716

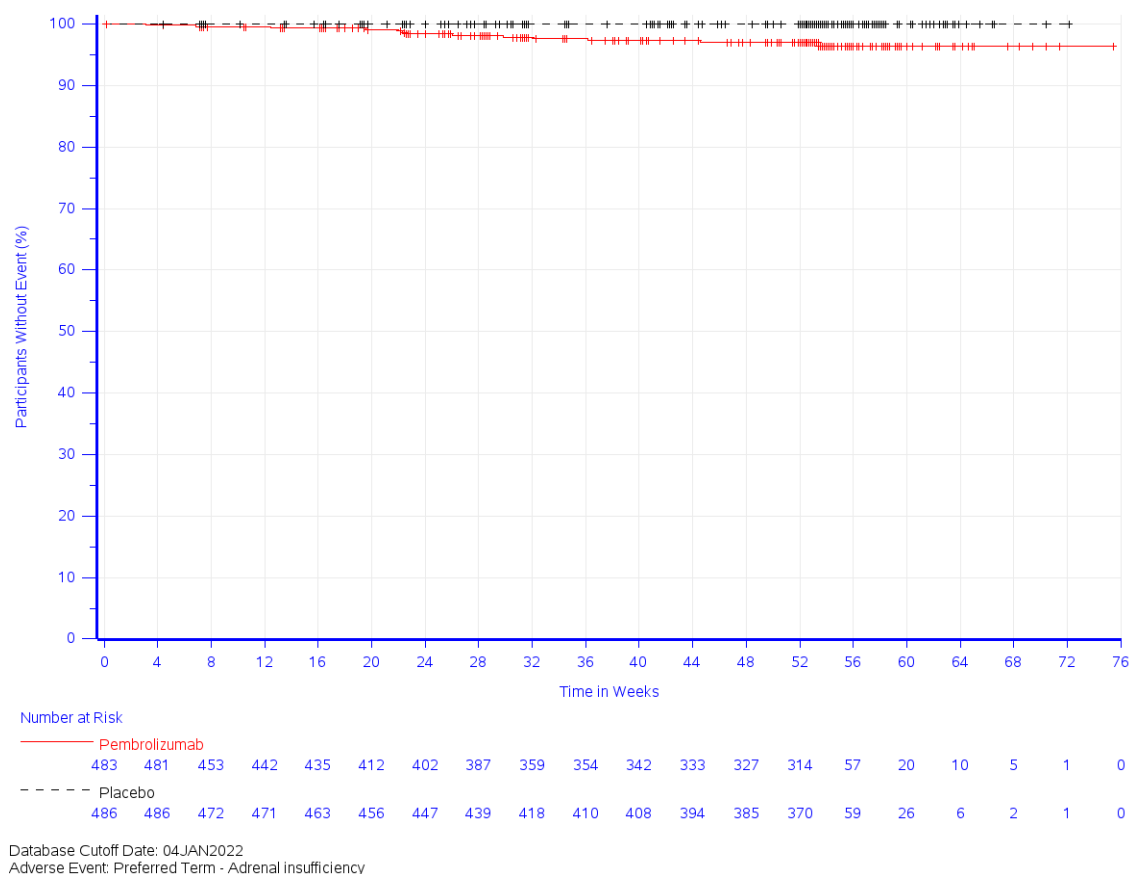


Abbildung 35: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Nebenniereninsuffizienz für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 716

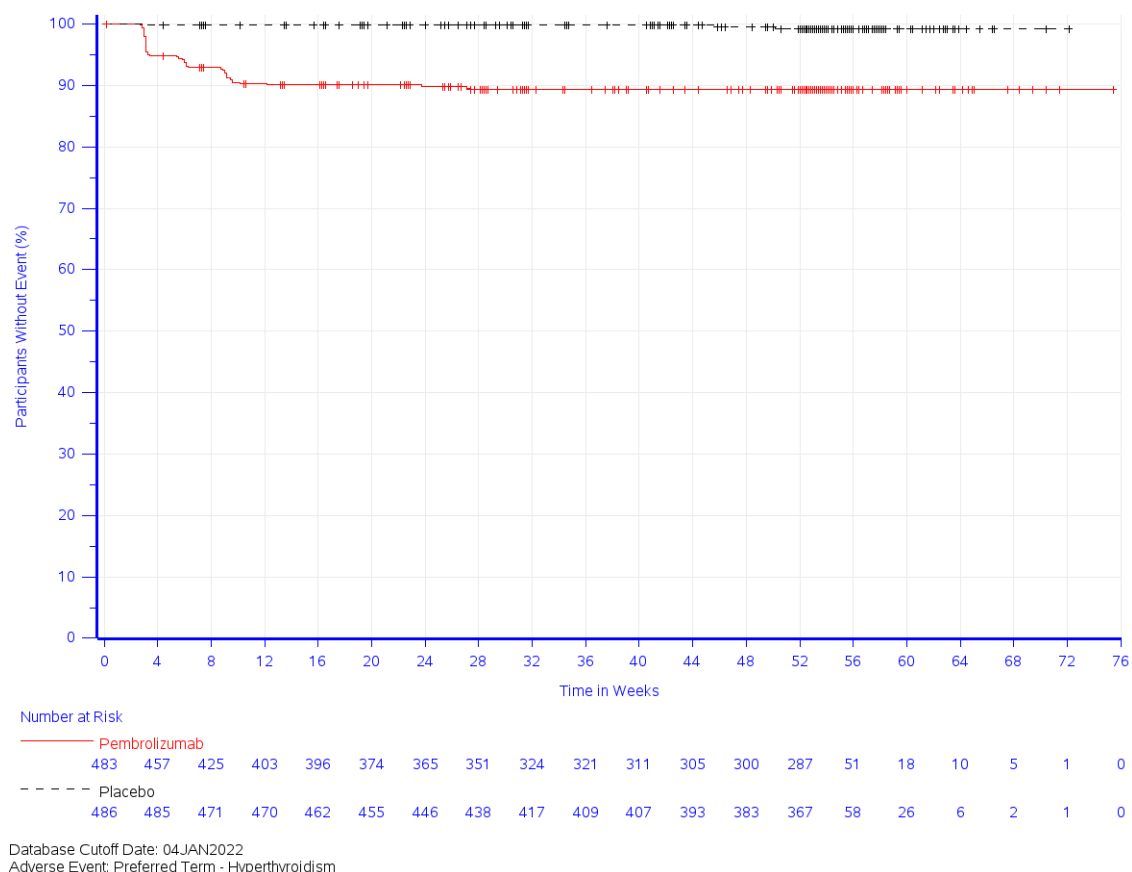


Abbildung 36: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Hyperthyreose für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 716

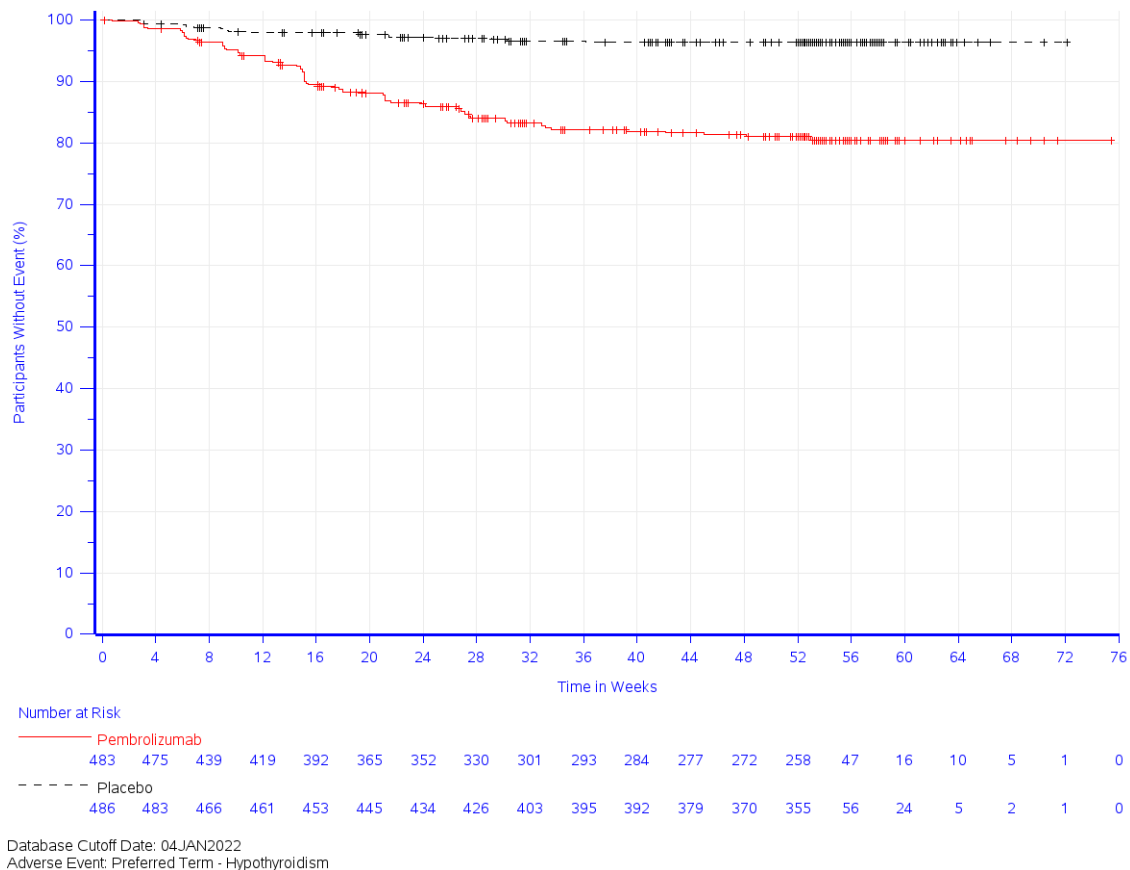


Abbildung 37: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Hypothyreose für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 716

In der Studie KEYNOTE 716 zeigt sich für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) in der SOC Augenerkrankungen (Abbildung 38) zwischen den Studienarmen ein signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 2,05 [1,31; 3,19]; $p = 0,002$; $p_{\text{adj}} = 0,007$) zuungunsten von Pembrolizumab. Innerhalb der SOC zeigt sich ein signifikanter Unterschied hinsichtlich folgendem PT (Tabelle 4-61):

- Sehen verschwommen (HR [95 %-KI]: 4,00 [1,11; 14,33]; $p = 0,033$; $p_{\text{adj}} = \text{n.s.}$) (Abbildung 39)

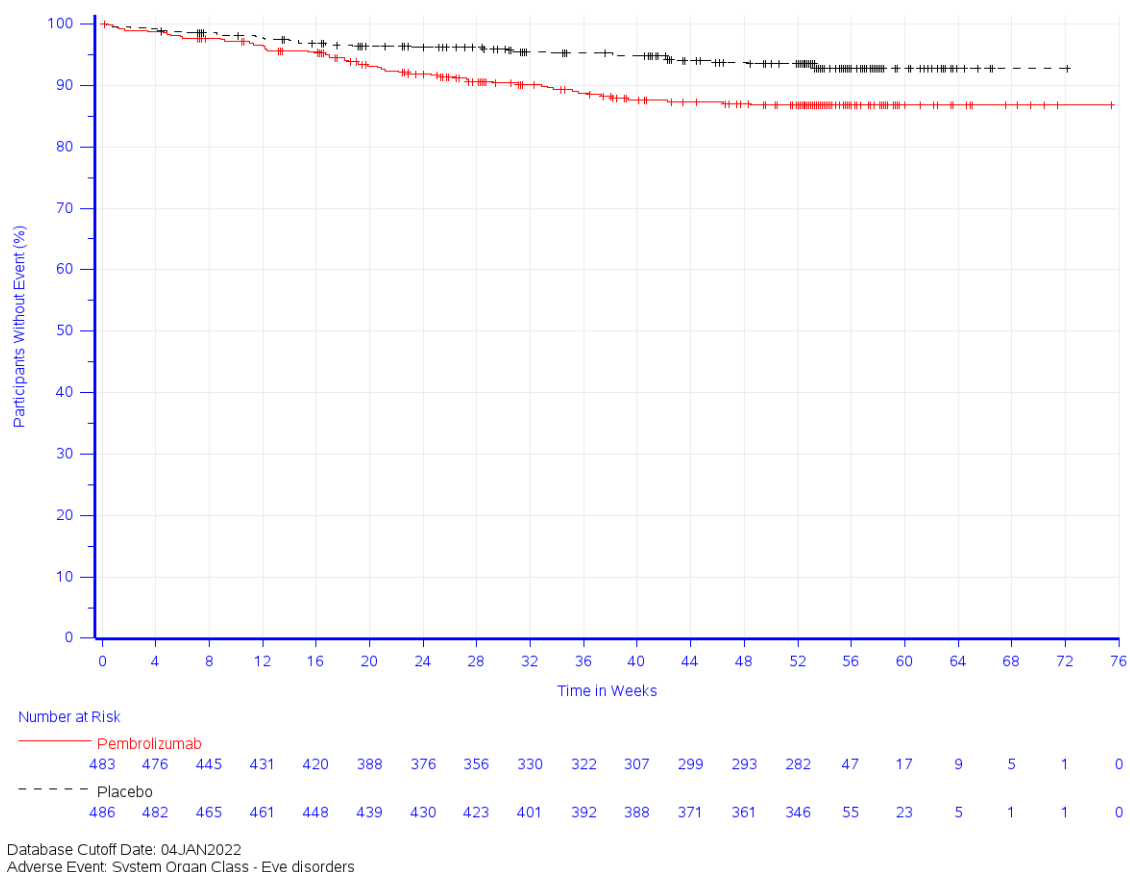


Abbildung 38: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Augenerkrankungen für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 716

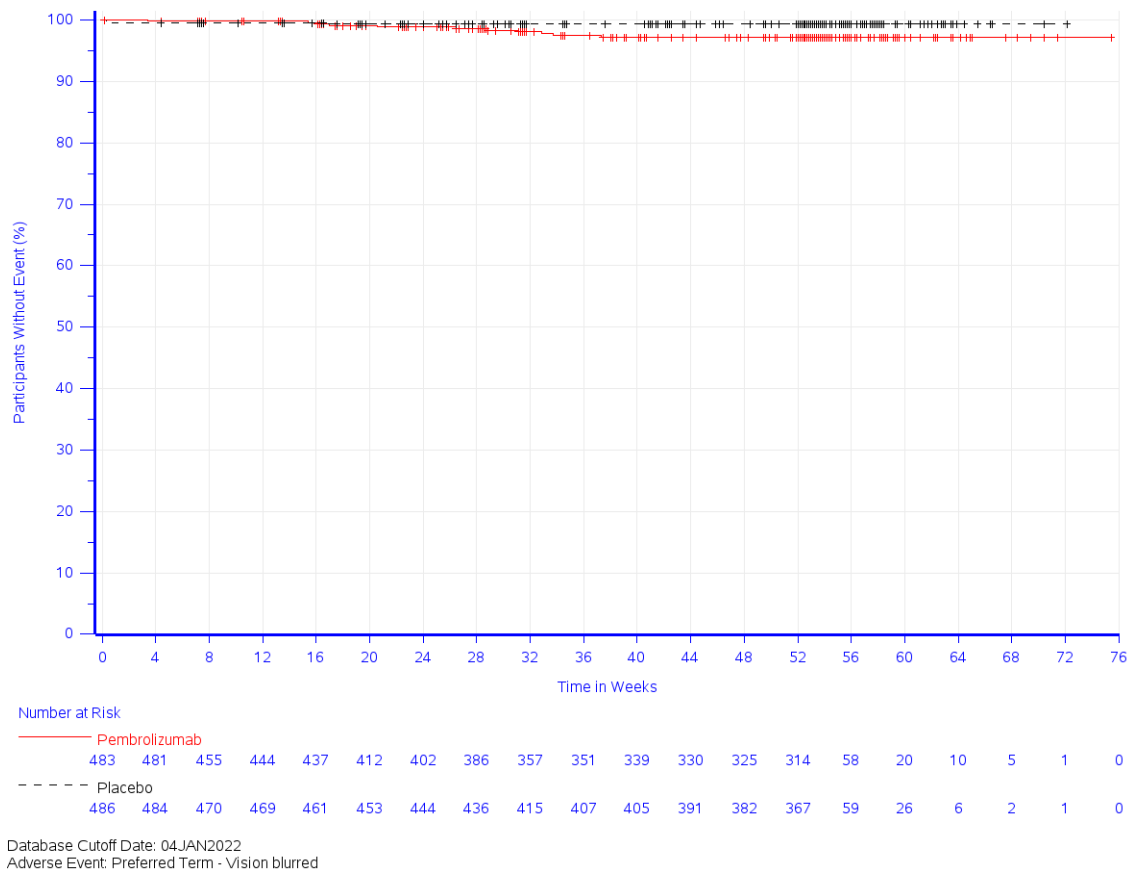


Abbildung 39: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Sehen verschwommen für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 716

In der Studie KEYNOTE 716 zeigt sich für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) in der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (Abbildung 40) zwischen den Studienarmen ein signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 1,58 [1,31; 1,90]; $p < 0,001$; $p_{\text{adj}} < 0,001$) zuungunsten von Pembrolizumab. Innerhalb der SOC zeigt sich ein signifikanter Unterschied hinsichtlich folgender PT (Tabelle 4-61):

- Kolitis (HR [95 %-KI]: 3,30 [1,20; 9,09]; $p = 0,021$; $p_{\text{adj}} = 0,052$) (Abbildung 41)
- Diarrhoe (HR [95 %-KI]: 1,51 [1,16; 1,95]; $p = 0,002$; $p_{\text{adj}} = 0,008$) (Abbildung 42)
- Mundtrockenheit (HR [95 %-KI]: 3,88 [1,85; 8,14]; $p < 0,001$; $p_{\text{adj}} = 0,002$) (Abbildung 43)
- Stomatitis (HR [95 %-KI]: 6,15 [1,80; 20,98]; $p = 0,004$; $p_{\text{adj}} = 0,013$) (Abbildung 44)
- Erbrechen (HR [95 %-KI]: 2,16 [1,18; 3,94]; $p = 0,012$; $p_{\text{adj}} = 0,033$) (Abbildung 45)

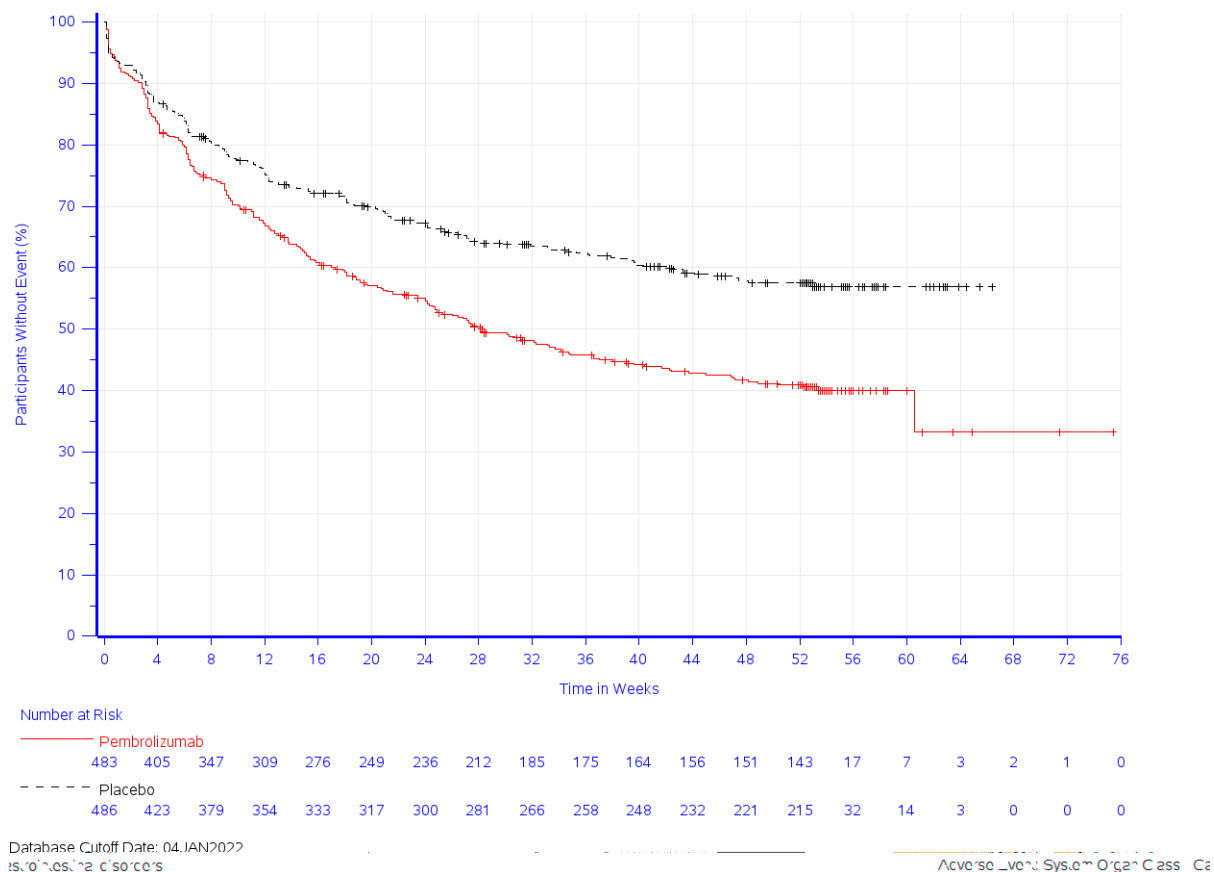


Abbildung 40: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 716

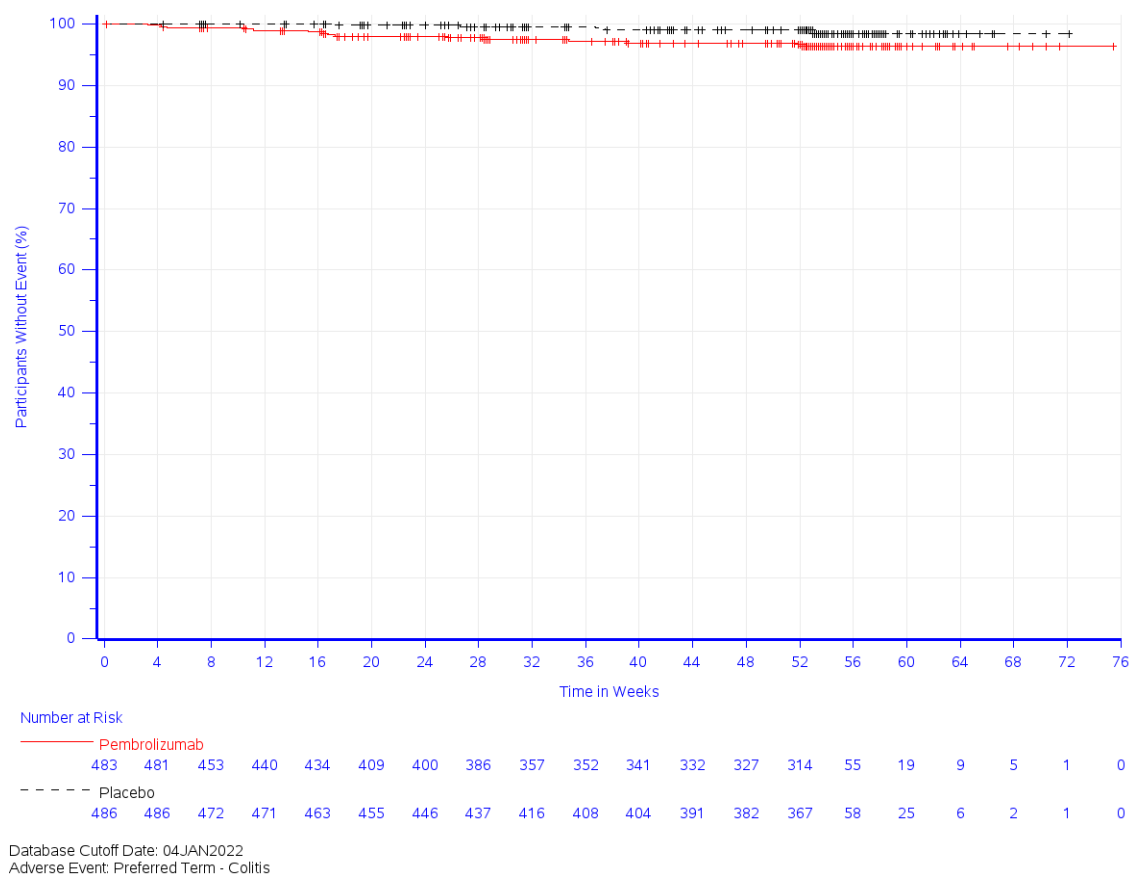


Abbildung 41: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Kolitis für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 716

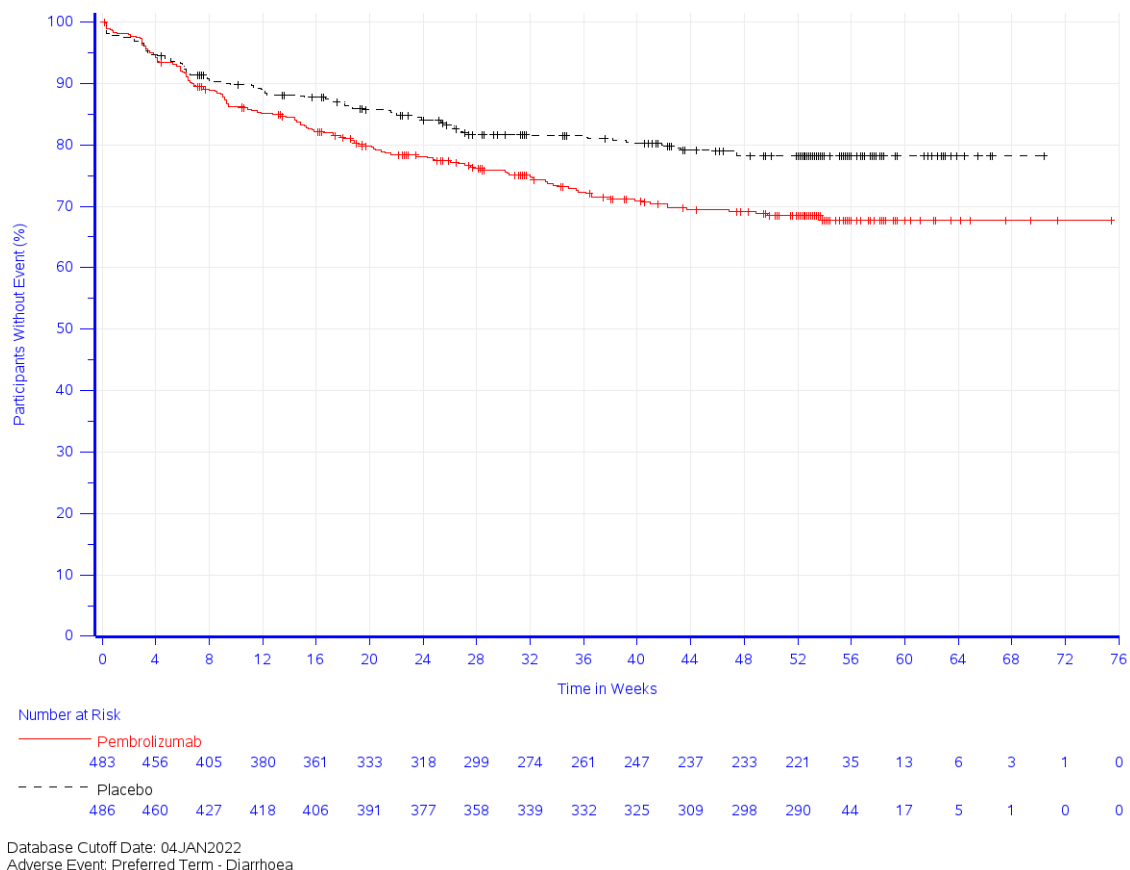


Abbildung 42: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Diarrhoe für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 716

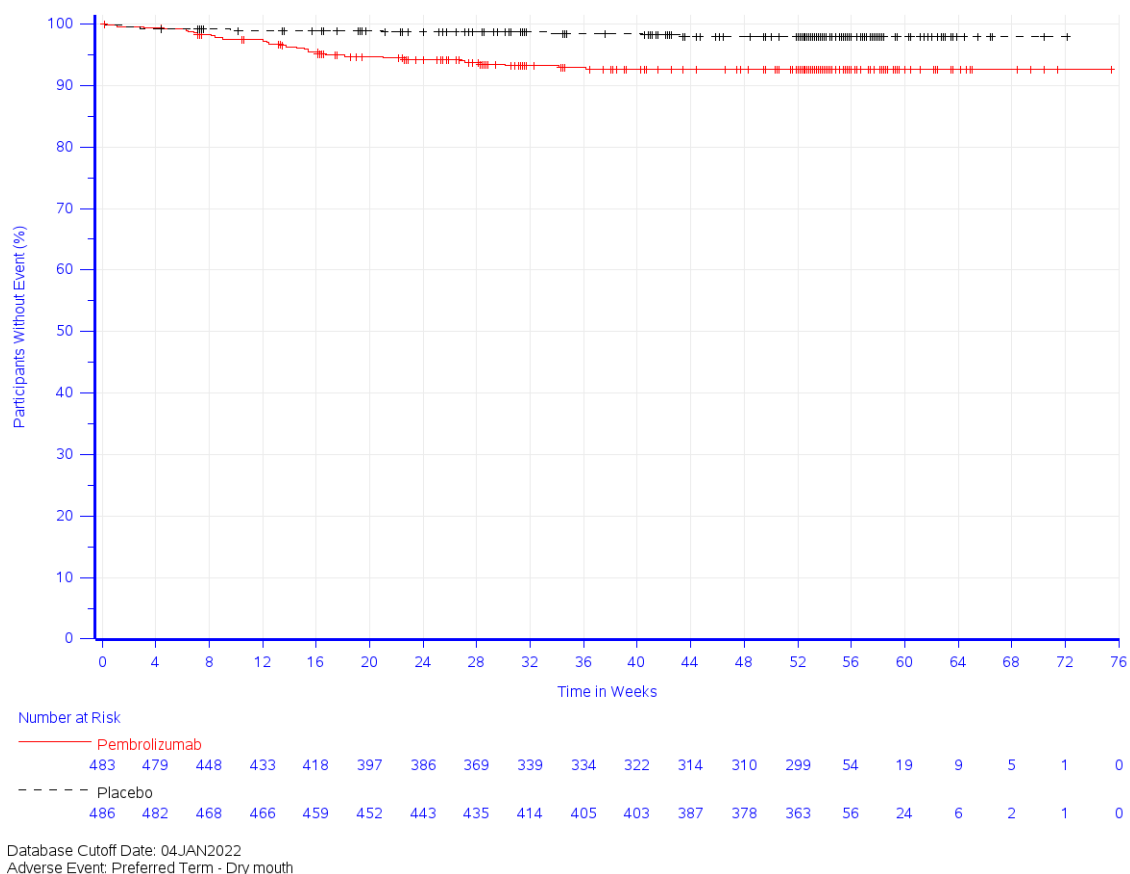


Abbildung 43: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Mundtrockenheit für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 716

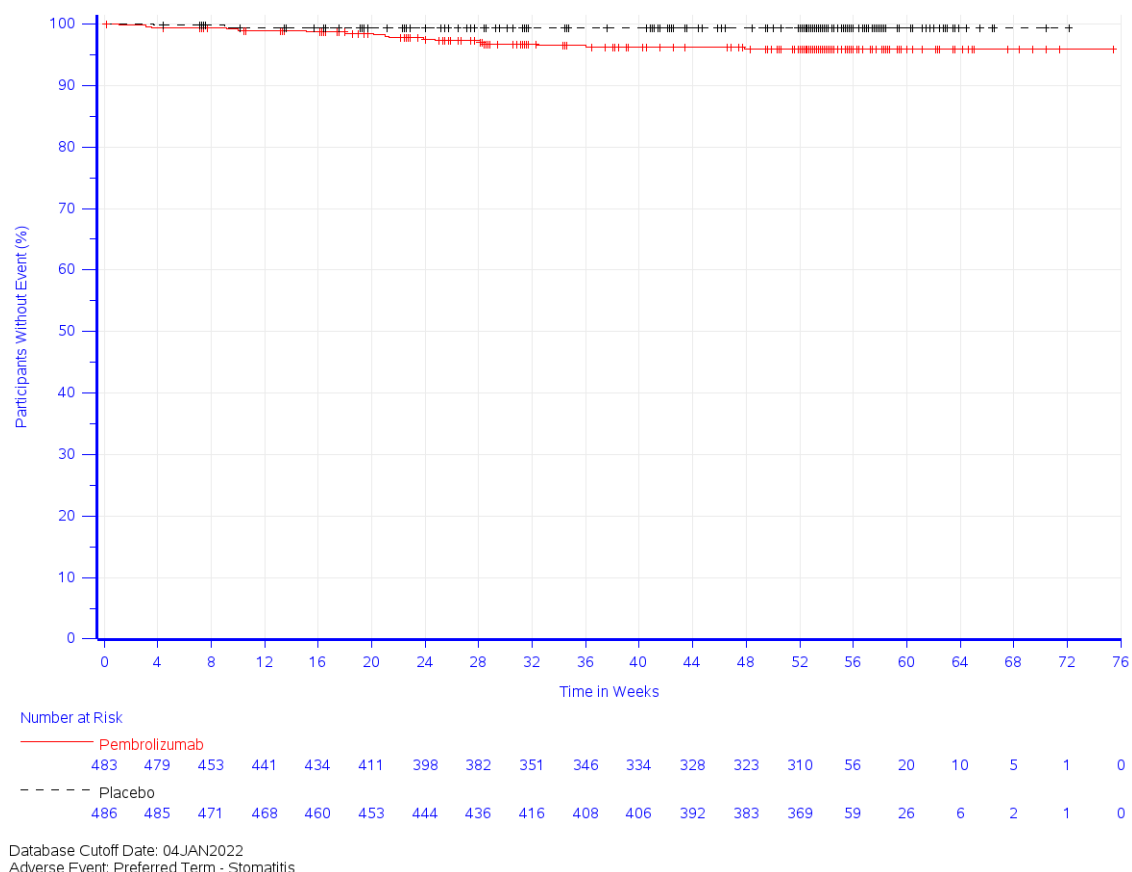


Abbildung 44: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Stomatitis für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 716

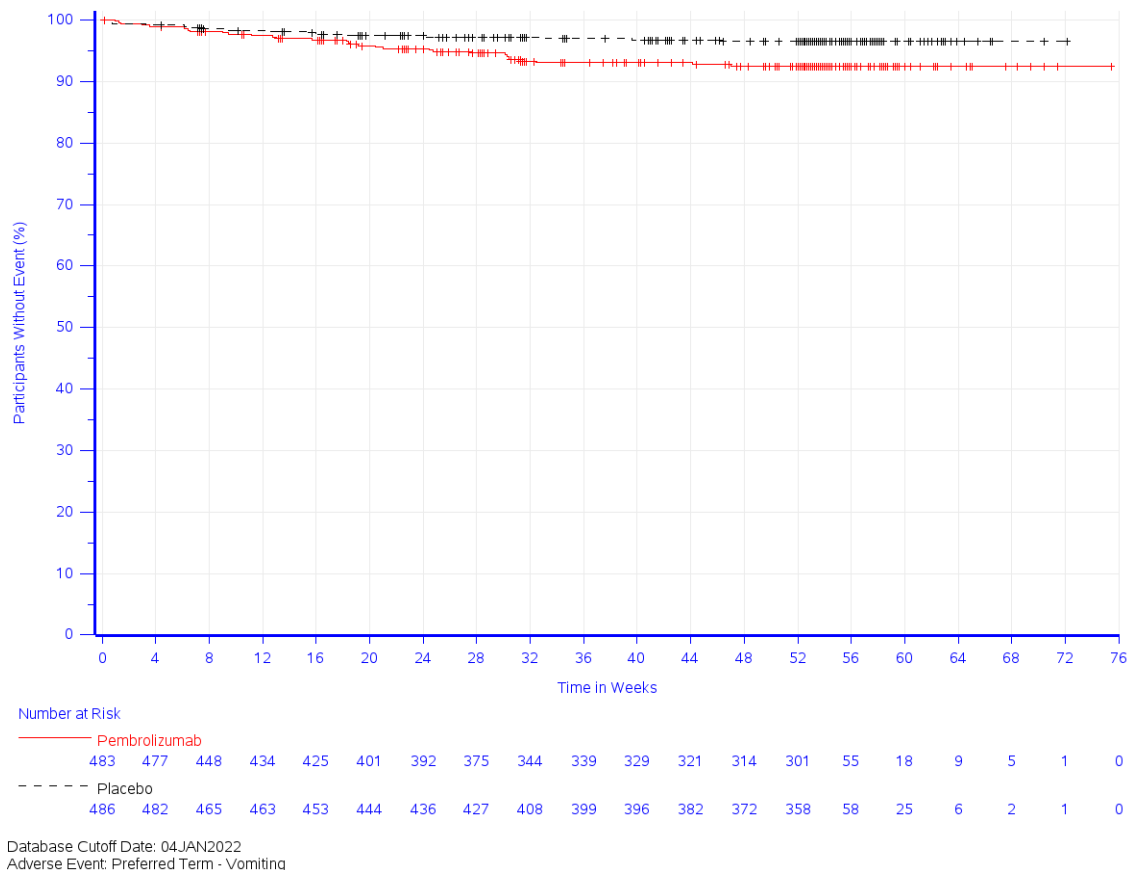


Abbildung 45: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Erbrechen für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 716

In der Studie KEYNOTE 716 zeigt sich für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) in der SOC Untersuchungen zwischen den Studienarmen kein signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 1,21 [0,96; 1,51]; $p = 0,101$; $p_{\text{adj}} = 0,279$). Innerhalb der SOC zeigt sich ein signifikanter Unterschied hinsichtlich folgender PT (Tabelle 4-61):

- Alaninaminotransferase erhöht (HR [95 %-KI]: 2,18 [1,39; 3,41]; $p < 0,001$; $p_{\text{adj}} = 0,003$) (Abbildung 46)
- Aspartataminotransferase erhöht (HR [95 %-KI]: 2,09 [1,21; 3,58]; $p = 0,008$; $p_{\text{adj}} = 0,023$) (Abbildung 47)
- Bilirubin im Blut erhöht (HR [95 %-KI]: 0,33 [0,12; 0,90]; $p = 0,031$; $p_{\text{adj}} = 0,069$) (Abbildung 48)
- Gewicht erniedrigt (HR [95 %-KI]: 3,08 [1,11; 8,55]; $p = 0,031$; $p_{\text{adj}} = 0,069$) (Abbildung 49)

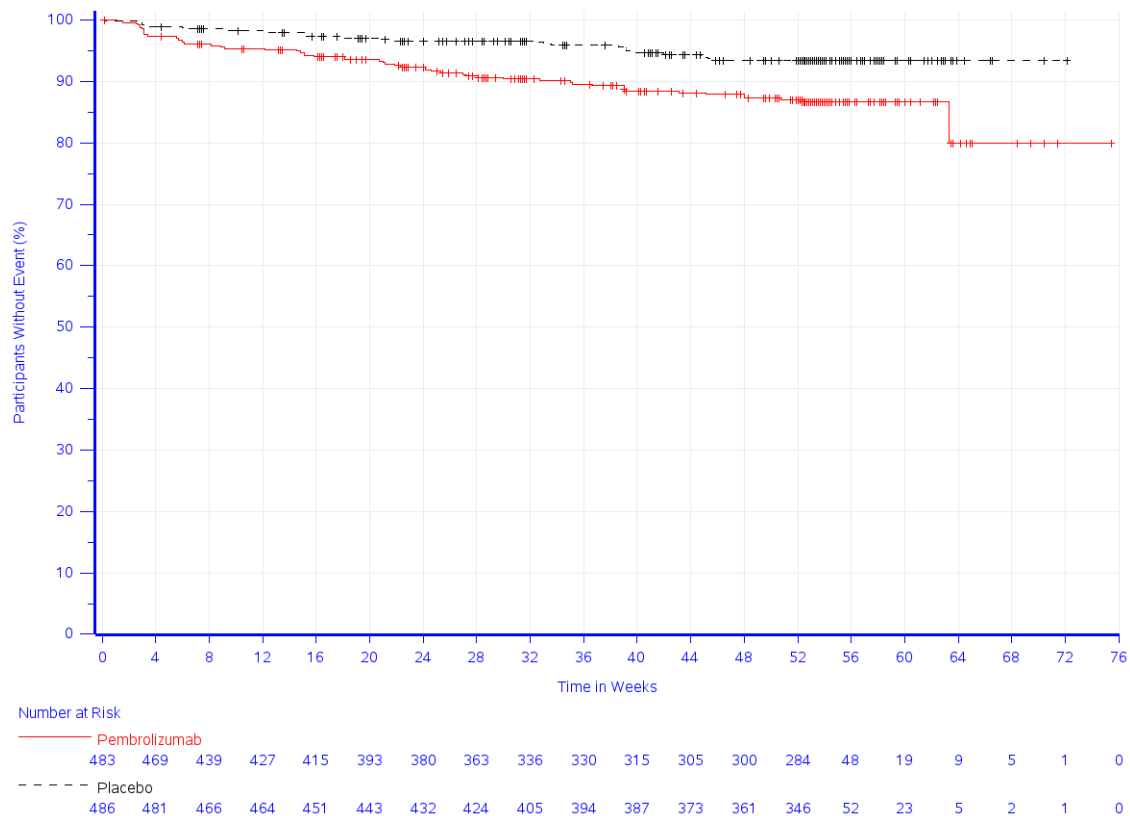


Abbildung 46: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Alaninaminotransferase erhöht für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 716

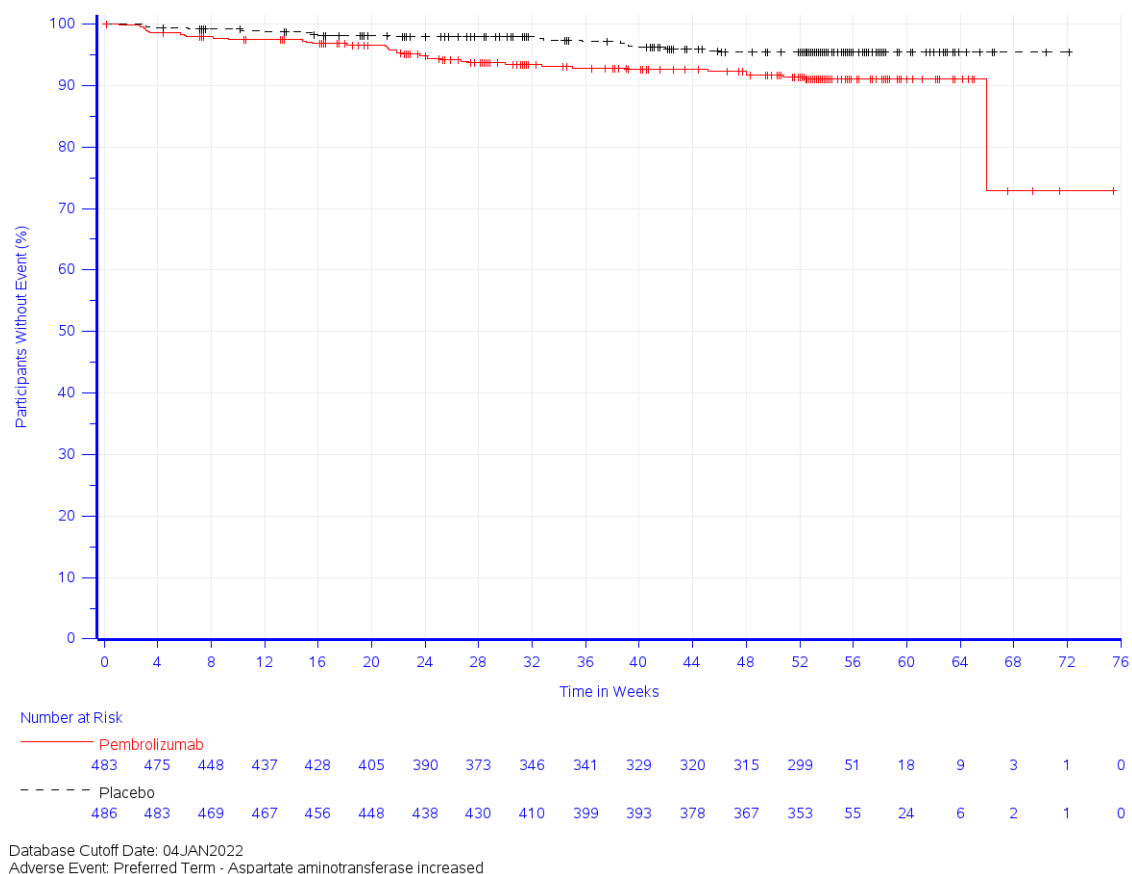


Abbildung 47: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Aspartataminotransferase erhöht für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 716

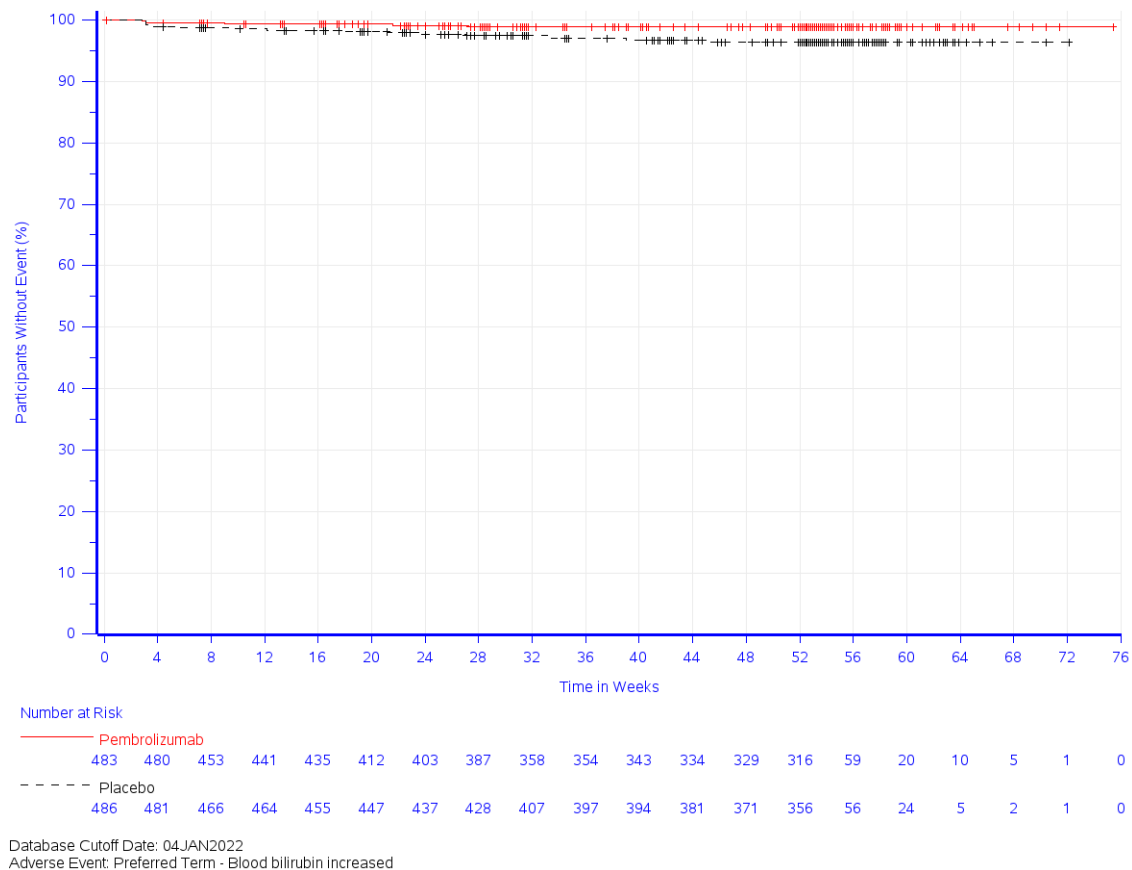


Abbildung 48: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Bilirubin im Blut erhöht für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 716



Abbildung 49: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Gewicht erniedrigt für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 716

In der Studie KEYNOTE 716 zeigt sich für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) in der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen zwischen den Studienarmen kein signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 1,24 [0,93; 1,66]; $p = 0,144$; $p_{\text{adj}} = 0,330$). Innerhalb der SOC zeigt sich ein signifikanter Unterschied hinsichtlich folgendem PT (Tabelle 4-61):

- Appetit vermindert (HR [95 %-KI]: 2,41 [1,22; 4,76]; $p = 0,011$; $p_{\text{adj}} = \text{n.s.}$) (Abbildung 50)

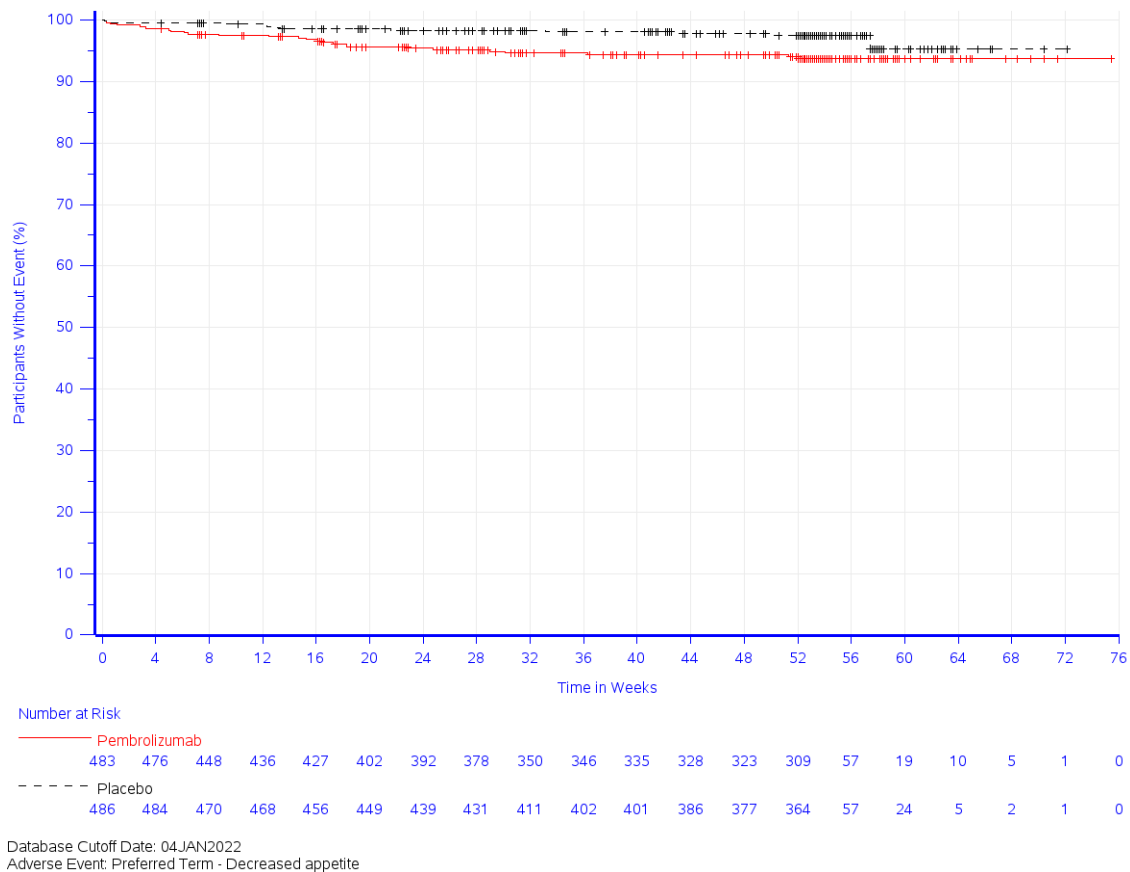


Abbildung 50: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Appetit vermindert für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 716

In der Studie KEYNOTE 716 zeigt sich für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) in der SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (Abbildung 51) zwischen den Studienarmen ein signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 1,38 [1,13; 1,68]; $p = 0,001$; $p_{\text{adj}} = 0,007$) zuungunsten von Pembrolizumab. Innerhalb der SOC zeigt sich ein signifikanter Unterschied hinsichtlich folgender PT (Tabelle 4-61):

- Arthralgie (HR [95 %-KI]: 1,55 [1,17; 2,06]; $p = 0,002$; $p_{\text{adj}} = 0,008$) (Abbildung 52)
- Myalgie (HR [95 %-KI]: 1,97 [1,24; 3,13]; $p = 0,004$; $p_{\text{adj}} = 0,013$) (Abbildung 53)

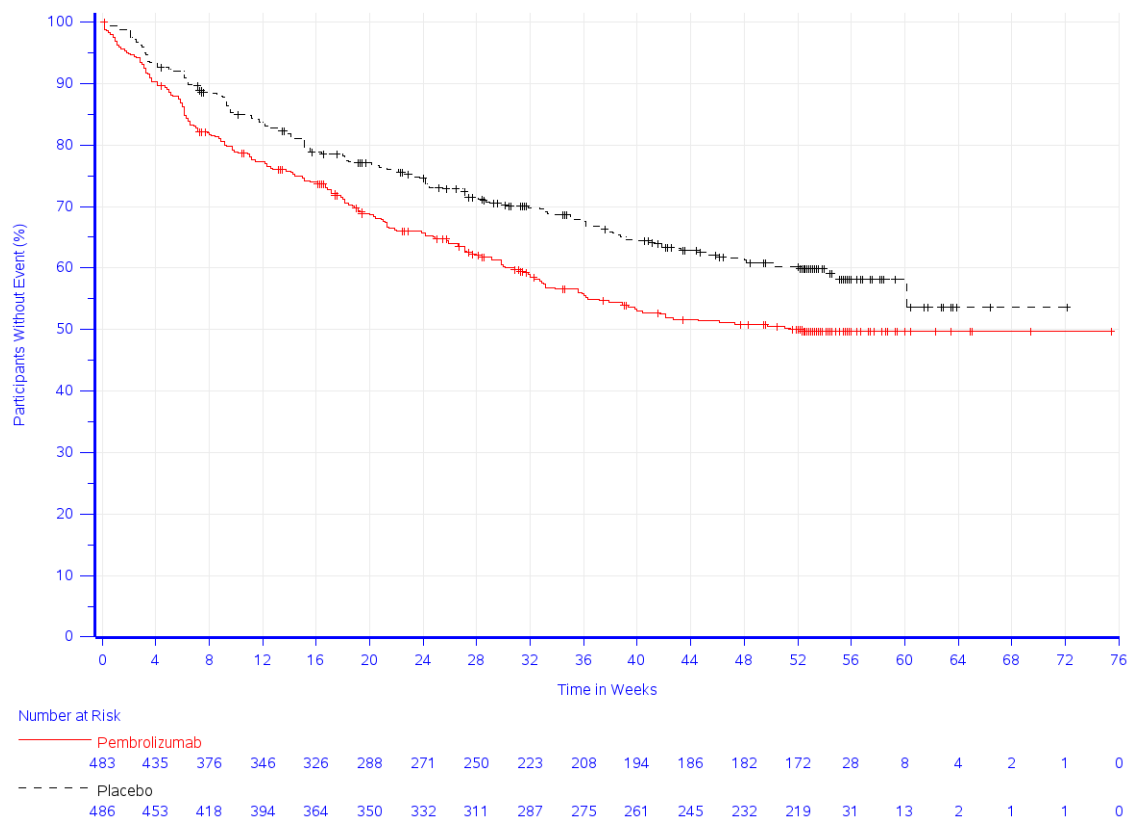


Abbildung 51: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 716

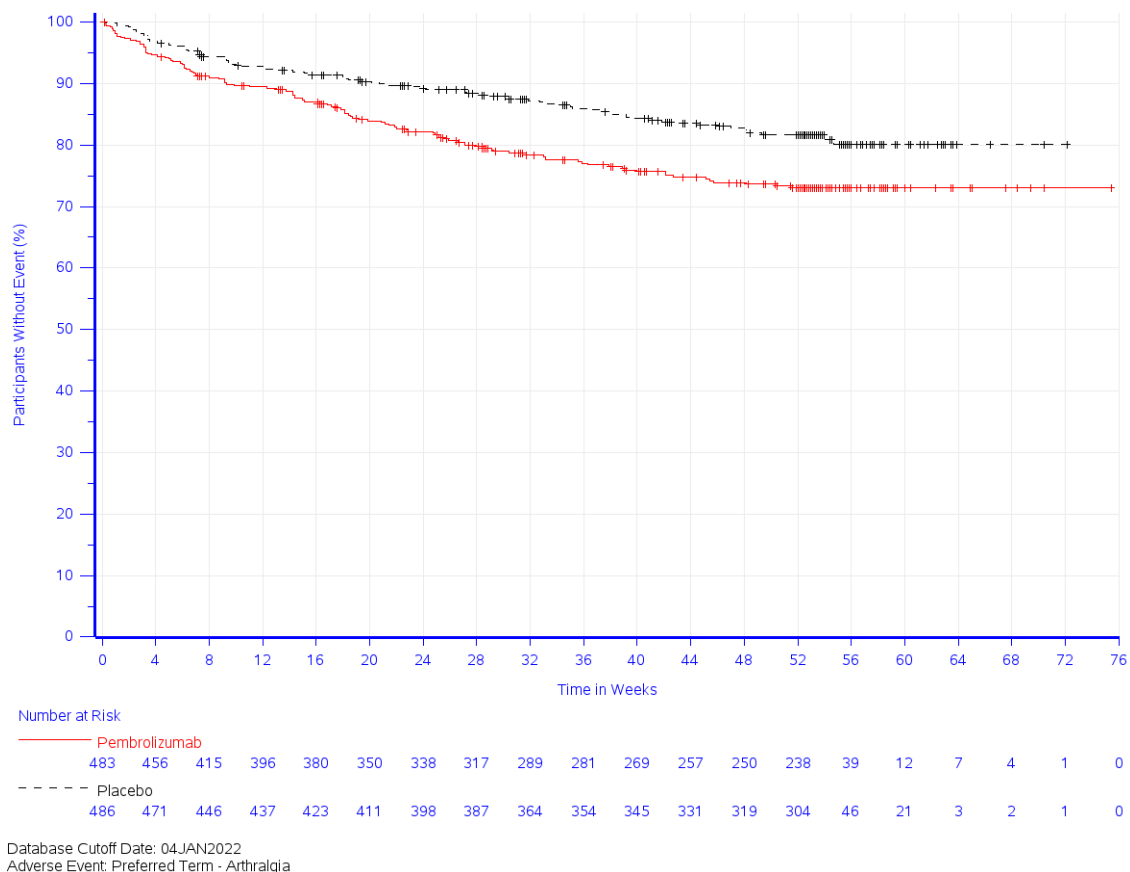


Abbildung 52: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Arthralgie für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 716

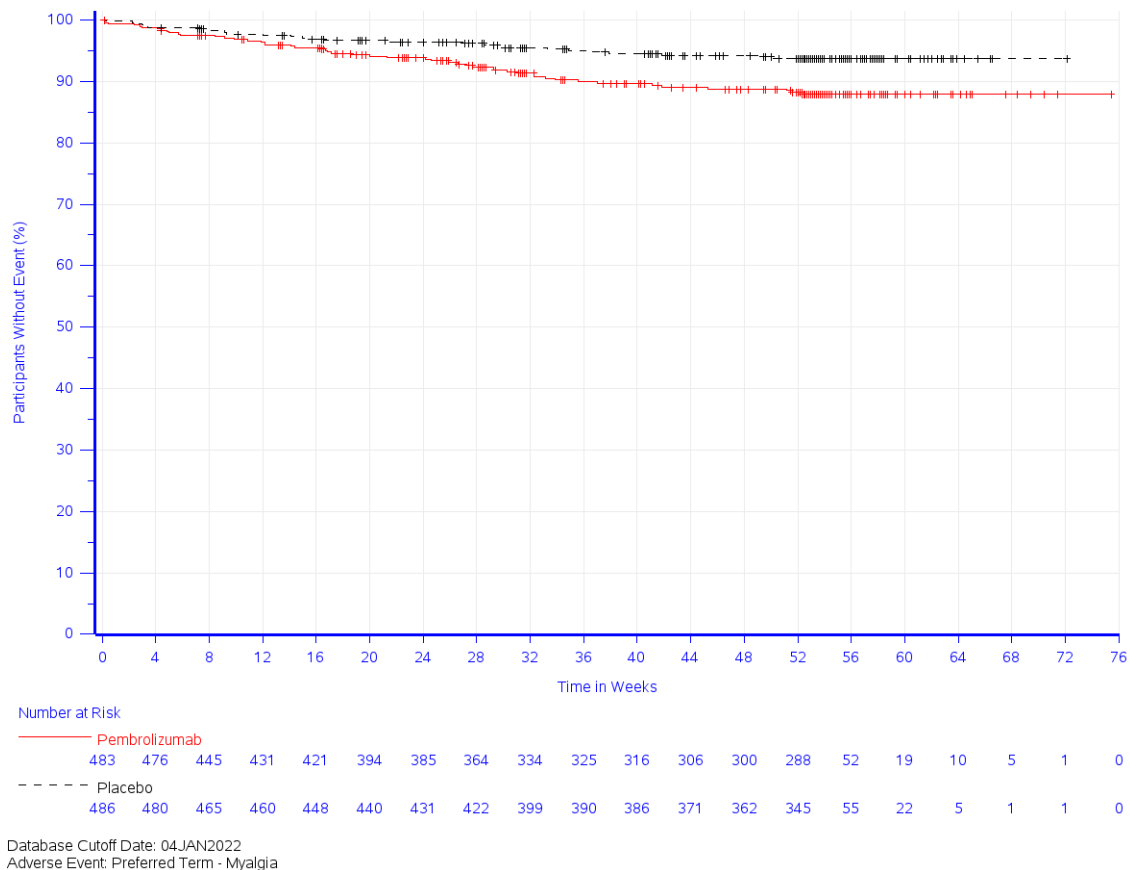


Abbildung 53: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Myalgie für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 716

In der Studie KEYNOTE 716 zeigt sich für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) in der SOC Erkrankungen des Nervensystems (Abbildung 54) zwischen den Studienarmen ein signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 1,31 [1,03; 1,67]; $p = 0,029$; $p_{\text{adj}} = 0,092$) zuungunsten von Pembrolizumab. Innerhalb der SOC zeigt sich ein signifikanter Unterschied hinsichtlich folgender PT (Tabelle 4-61):

- Kopfschmerzen (HR [95 %-KI]: 1,64 [1,17; 2,31]; $p = 0,004$; $p_{\text{adj}} = \text{n.s.}$) (Abbildung 55)

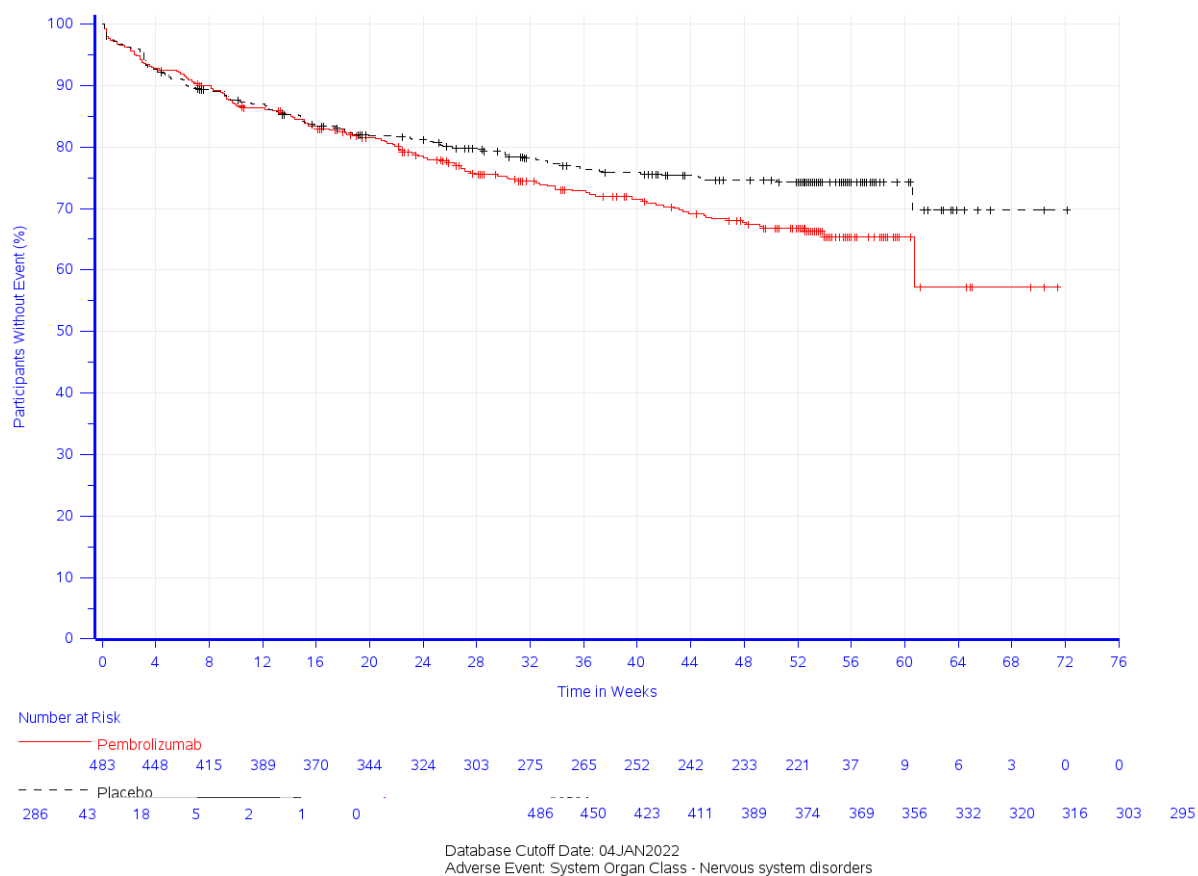


Abbildung 54: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Erkrankungen des Nervensystems für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 716

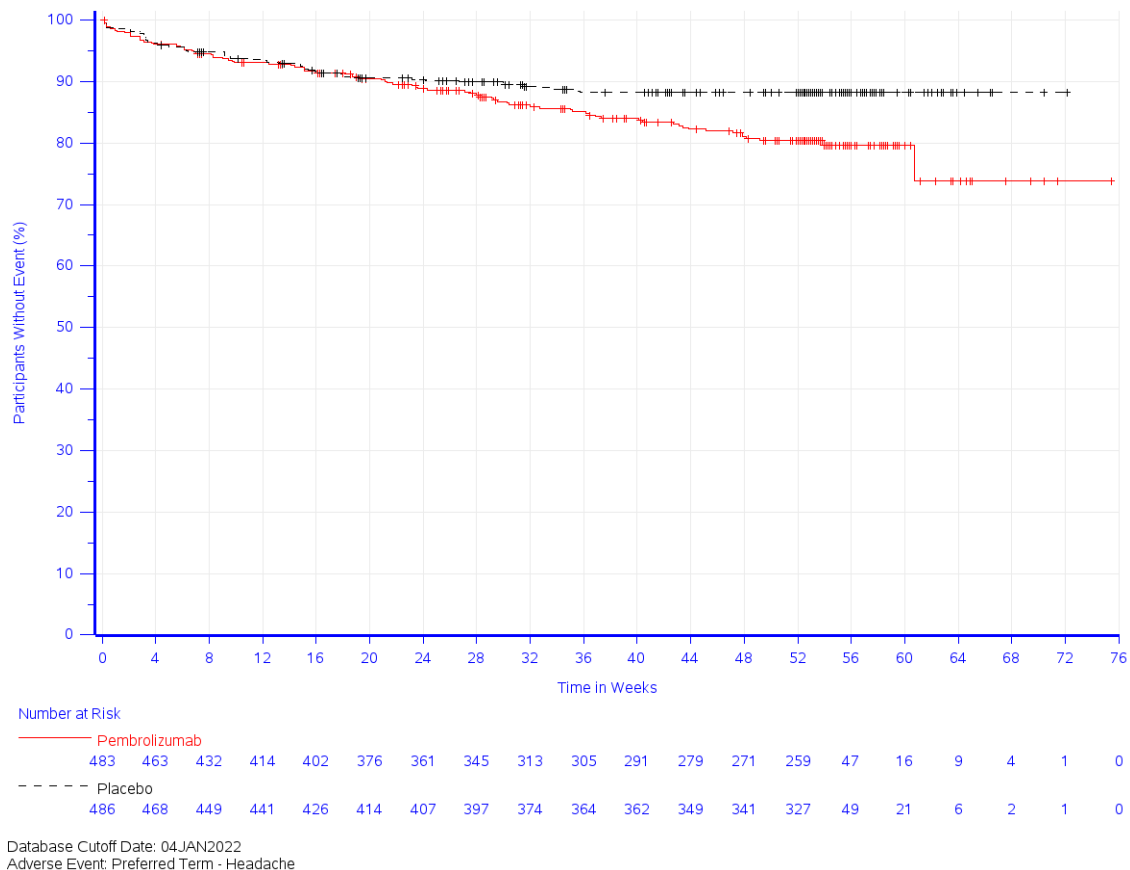


Abbildung 55: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Kopfschmerzen für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 716

In der Studie KEYNOTE 716 zeigt sich für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) in der SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege (Abbildung 54) zwischen den Studienarmen ein signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 1,86 [1,18; 2,92]; $p = 0,007$; $p_{\text{adj}} = 0,027$) zuungunsten von Pembrolizumab. Innerhalb der SOC zeigt sich kein signifikanter Unterschied hinsichtlich einzelner PT (Tabelle 4-61).

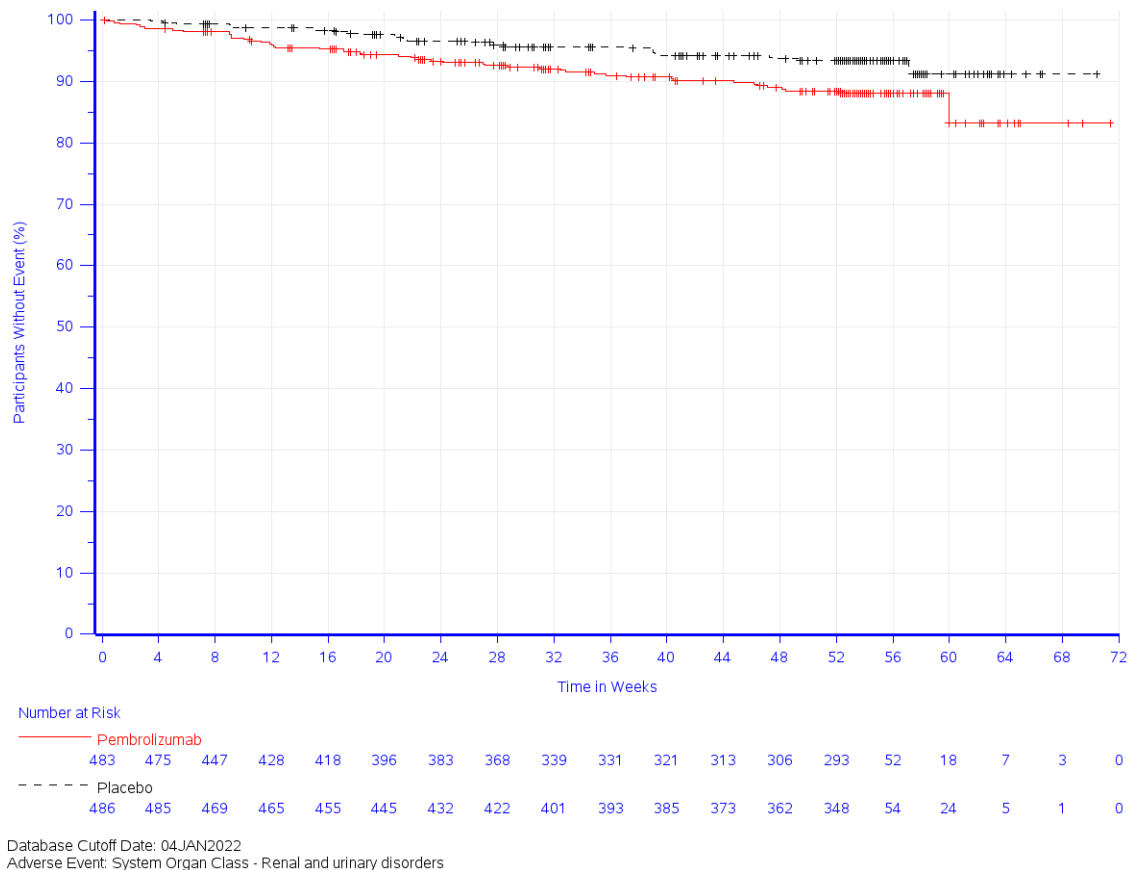


Abbildung 56: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 716

In der Studie KEYNOTE 716 zeigt sich für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) in der SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (Abbildung 57) zwischen den Studienarmen ein signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 1,87 [1,56; 2,25]; $p < 0,001$; $p_{\text{adj}} < 0,001$) zuungunsten von Pembrolizumab. Innerhalb der SOC zeigt sich ein signifikanter Unterschied hinsichtlich folgender PT (Tabelle 4-61):

- Juckreiz (HR [95 %-KI]: 2,47 [1,83; 3,33]; $p < 0,001$; $p_{\text{adj}} < 0,001$) (Abbildung 58)
- Ausschlag (HR [95 %-KI]: 2,44 [1,69; 3,52]; $p < 0,001$; $p_{\text{adj}} < 0,001$) (Abbildung 59)
- Ausschlag makulo-papuloes (HR [95 %-KI]: 4,16 [2,14; 8,08]; $p < 0,001$; $p_{\text{adj}} < 0,001$) (Abbildung 60)

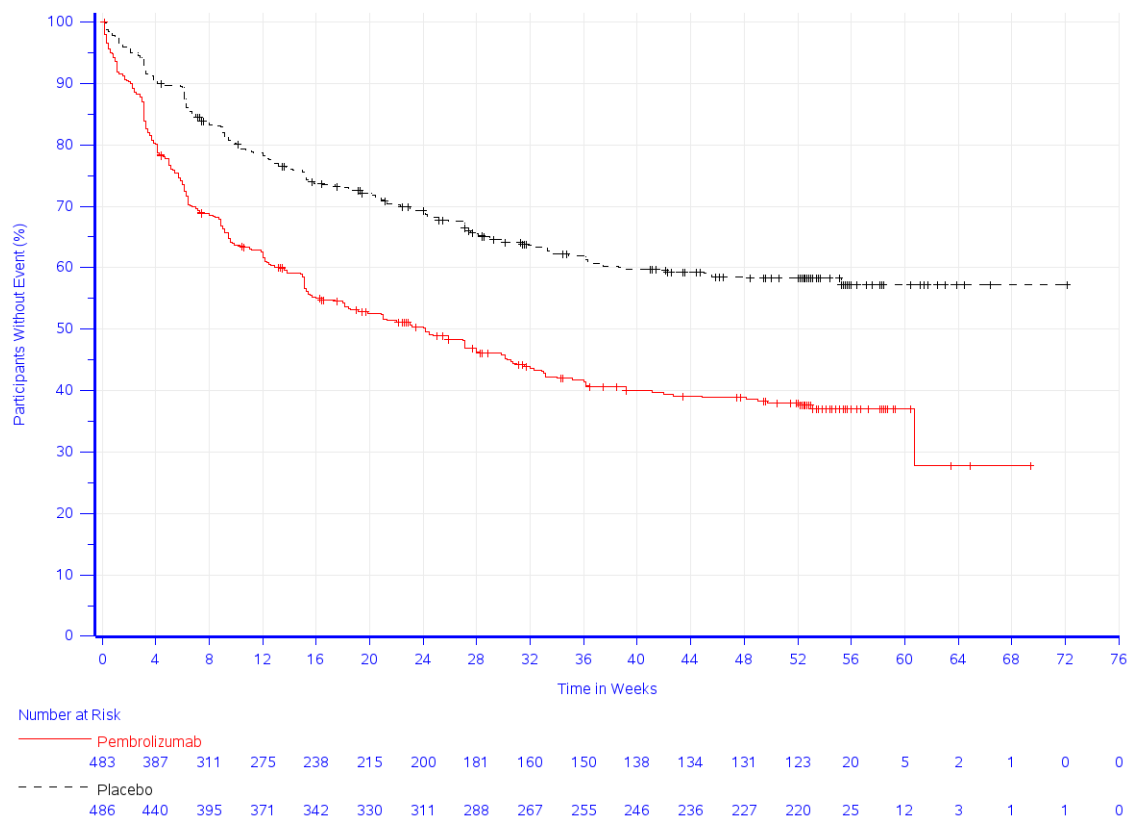


Abbildung 57: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 716

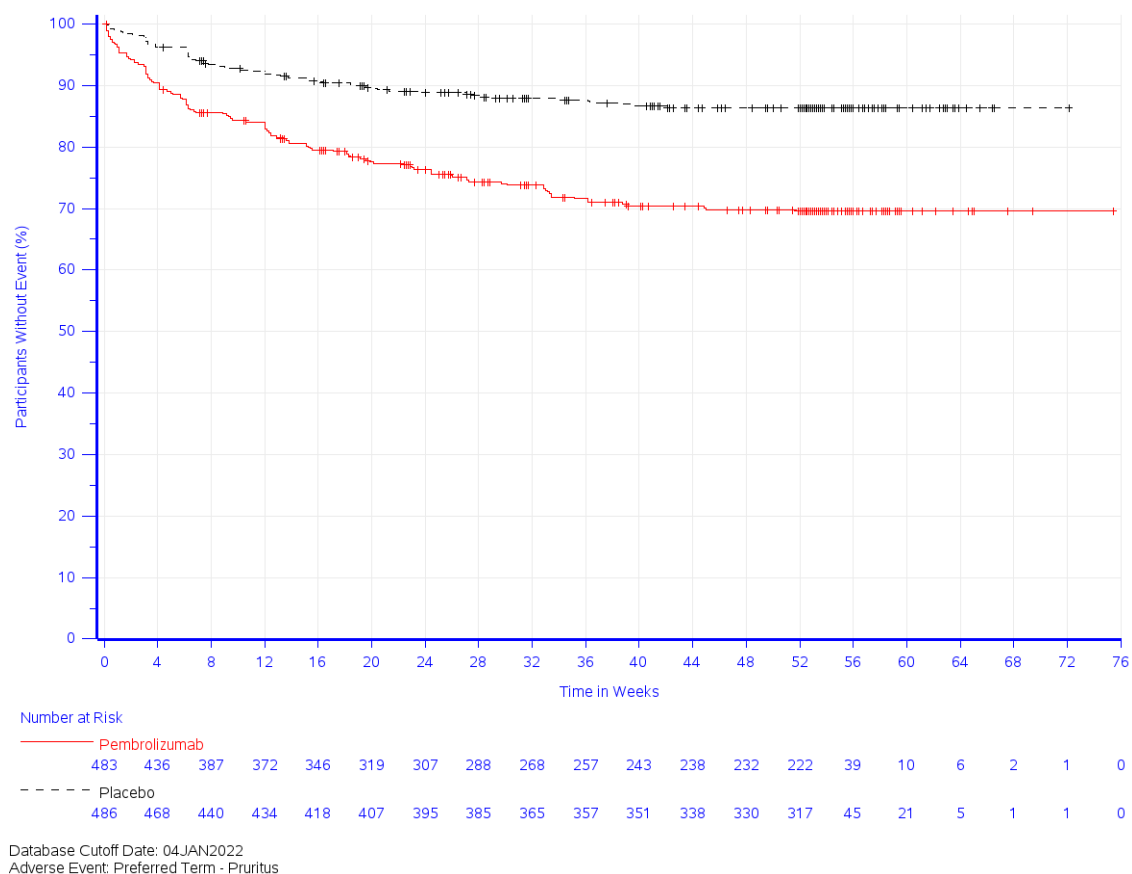


Abbildung 58: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Juckreiz für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 716

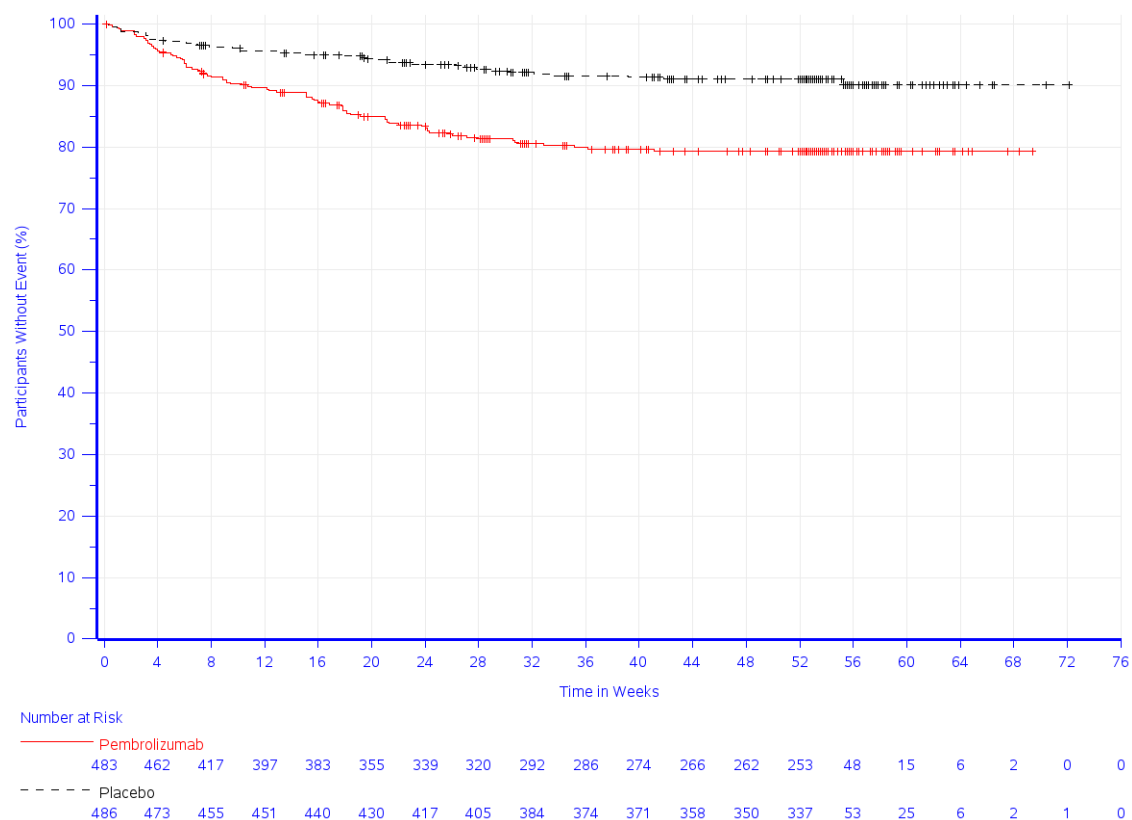
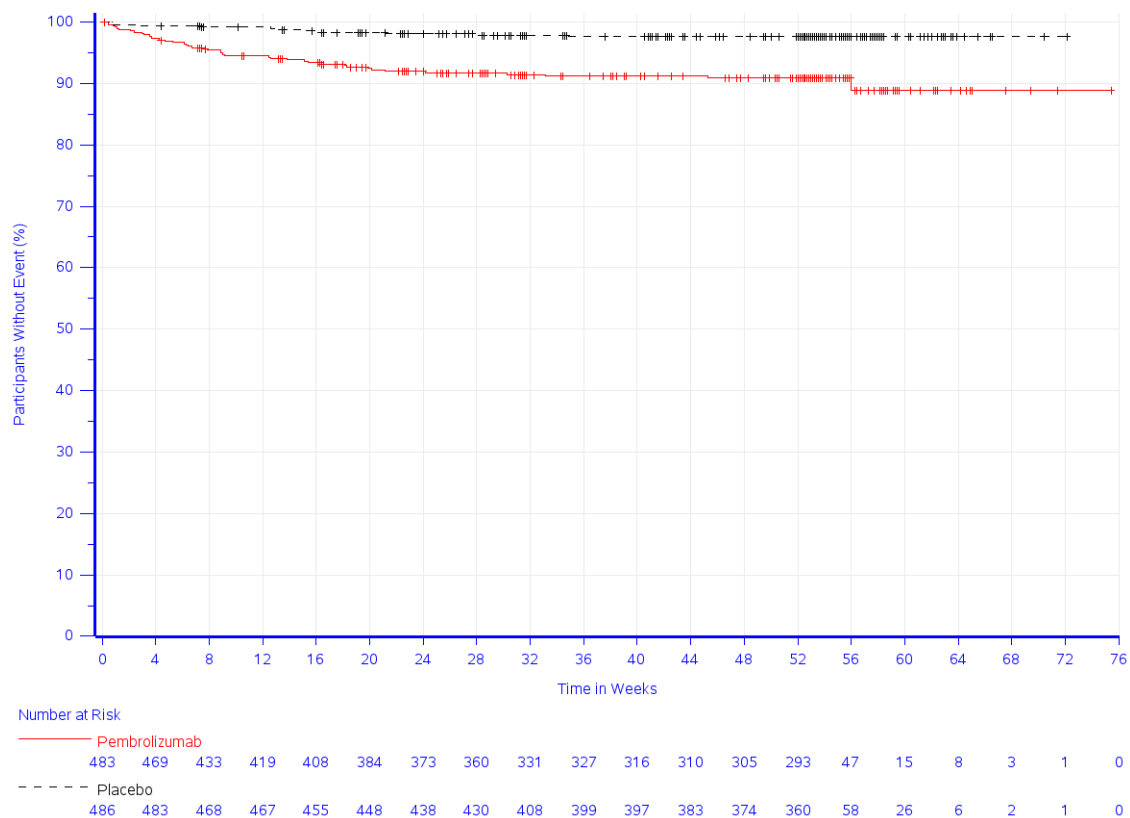


Abbildung 59: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Ausschlag für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 716



Database Cutoff Date: 04.JAN2022

Adverse Event: Preferred Term - Rash maculo-papular

Abbildung 60: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Ausschlag makulo-papuloes für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 716

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT)

Tabelle 4-62: Ergebnisse für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 716 ^a	Pembrolizumab (N ^b = 483)		Placebo (N ^b =486)		Pembrolizumab vs. Placebo		
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) ^c	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Wochen [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio ^e [95 %-KI]	p-Wert ^{e,f}	Adjustierter p-Wert ^g
Endokrine Erkrankungen	10 (2,1)	Nicht erreicht [-; -]	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0,001	0,004
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	13 (2,7)	Nicht erreicht [-; -]	1 (0,2)	Nicht erreicht [-; -]	14,05 [1,84; 107,44]	0,011	0,022
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	14 (2,9)	Nicht erreicht [-; -]	10 (2,1)	Nicht erreicht [-; -]	1,49 [0,66; 3,36]	0,333	0,333
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)	34 (7,0)	Nicht erreicht [-; -]	53 (10,9)	Nicht erreicht [-; -]	0,67 [0,44; 1,03]	0,070	0,093
Basalzellkarzinom	17 (3,5)	Nicht erreicht [-; -]	25 (5,1)	Nicht erreicht [-; -]	0,71 [0,38; 1,32]	0,278	n.s.
Plattenepithelkarzinom der Haut	7 (1,4)	Nicht erreicht [-; -]	14 (2,9)	Nicht erreicht [-; -]	0,53 [0,21; 1,31]	0,167	n.s.

a: Datenschnitt: 04. Januar 2022
b: Anzahl der Patienten: All-Participants-as-Treated Population
c: Eine Systemorganklasse oder ein spezifisches unerwünschtes Ereignis werden dargestellt, wenn Ereignisse bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm der Ereignisse bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm auftreten
d: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten
e: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate (Wald-Konfidenzintervall)
f: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme)
g: Adjustierter p-Wert für Unerwünschte Ereignisse auf SOC-Ebene anhand der FDR Methodik, bzw. auf Ebene der PT anhand der Double FDR (dFDR) Methodik. Nicht Signifikant (n.s.) wird für PT berichtet, wenn die übergeordnete SOC das Kriterium für den p-Wert im ersten Schritt der dFDR Methode nicht erfüllt. Der adjustierte p-Wert kann Hinweise auf falsch-positive (signifikante) Ergebnisse des nominalen p-Wertes geben und kann somit den Einfluss des multiplen Testens kontrollieren.
FDR: False Discovery Rate; KI: Konfidenzintervall; n.a.: not applicable (nicht anwendbar); n.s.: nicht signifikant (adjustierter p-Wert $\geq 0,05$); PT: Preferred Terms; SOC: Systemorganklasse

In der Studie KEYNOTE 716 zeigt sich für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) in der SOC Endokrine Erkrankungen (Abbildung 61) zwischen den Studienarmen ein signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: n.a. [n.a.; n.a.]; $p = 0,001$; $p_{\text{adj}} = 0,004$) zuungunsten von Pembrolizumab. Innerhalb der SOC zeigt sich kein signifikanter Unterschied hinsichtlich einzelner PT (Tabelle 4-62).

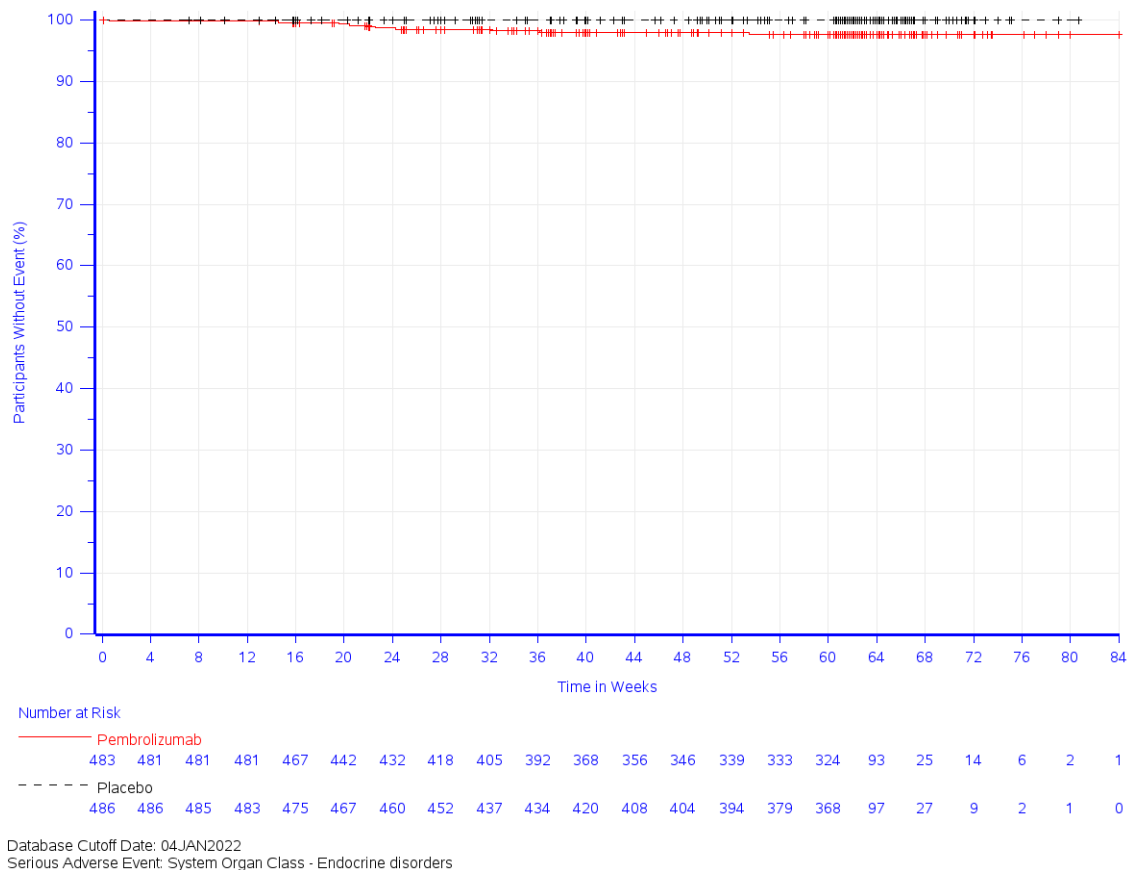


Abbildung 61: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Endokrine Erkrankungen für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 716

In der Studie KEYNOTE 716 zeigt sich für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) in der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (Abbildung 62) zwischen den Studienarmen ein signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 14,05 [1,84; 107,44]; $p = 0,011$; $p_{\text{adj}} = 0,022$) zuungunsten von Pembrolizumab. Innerhalb der SOC zeigt sich kein signifikanter Unterschied hinsichtlich einzelner PT (Tabelle 4-62).



Database Cutoff Date: 04.JAN2022

Serious Adverse Event: System Organ Class - Gastrointestinal disorders

Abbildung 62: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 716

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

Tabelle 4-63: Ergebnisse für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 716 ^a	Pembrolizumab (N ^b = 483)		Placebo (N ^b =486)		Pembrolizumab vs. Placebo		
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) ^c	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Wochen [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio ^e [95 %-KI]	p-Wert ^{e,f}	Adjustierter p-Wert ^g
Endokrine Erkrankungen	10 (2,1)	Nicht erreicht [-; -]	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0,001	0,008
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	23 (4,8)	Nicht erreicht [-; -]	1 (0,2)	Nicht erreicht [-; -]	25,34 [3,42; 187,69]	0,002	0,008
Leber- und Gallenerkrankungen	11 (2,3)	Nicht erreicht [-; -]	2 (0,4)	Nicht erreicht [-; -]	5,83 [1,29; 26,32]	0,022	0,054
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	14 (2,9)	Nicht erreicht [-; -]	10 (2,1)	Nicht erreicht [-; -]	1,52 [0,67; 3,41]	0,316	0,425
Untersuchungen	21 (4,3)	Nicht erreicht [-; -]	18 (3,7)	81,1 [-; -]	1,33 [0,70; 2,52]	0,382	0,425
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	12 (2,5)	Nicht erreicht [-; -]	9 (1,9)	Nicht erreicht [-; -]	1,48 [0,62; 3,52]	0,371	0,425
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	13 (2,7)	Nicht erreicht [-; -]	6 (1,2)	Nicht erreicht [-; -]	2,36 [0,89; 6,20]	0,083	0,165
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)	5 (1,0)	Nicht erreicht [-; -]	10 (2,1)	Nicht erreicht [-; -]	0,56 [0,19; 1,64]	0,290	0,425
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	15 (3,1)	Nicht erreicht [-; -]	3 (0,6)	Nicht erreicht [-; -]	5,41 [1,57; 18,70]	0,008	0,025
Gefäßerkrankungen	17 (3,5)	Nicht erreicht [-; -]	19 (3,9)	Nicht erreicht [-; -]	0,93 [0,48; 1,79]	0,830	0,830
Hypertonie	16 (3,3)	Nicht erreicht [-; -]	17 (3,5)	Nicht erreicht [-; -]	0,97 [0,49; 1,93]	0,937	n.s.
a: Datenschnitt: 04. Januar 2022 b: Anzahl der Patienten: All-Participants-as-Treated Population c: Eine Systemorganklasse oder ein spezifisches unerwünschtes Ereignis werden dargestellt, wenn Ereignisse bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm der Ereignisse bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm auftreten d: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten e: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate (Wald-Konfidenzintervall) f: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme) g: Adjustierter p-Wert für Unerwünschte Ereignisse auf SOC-Ebene anhand der FDR Methodik, bzw. auf Ebene der PT anhand der Double FDR (dFDR) Methodik. Nicht Signifikant (n.s.) wird für PT berichtet, wenn die übergeordnete SOC das Kriterium für den p-Wert im ersten Schritt der dFDR Methode nicht erfüllt. Der adjustierte p-Wert kann Hinweise auf falsch-positive (signifikante) Ergebnisse des nominalen p-Wertes geben und kann somit den Einfluss des multiplen Testens kontrollieren. CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; FDR: False Discovery Rate; KI: Konfidenzintervall; n.a.: not applicable (nicht anwendbar); n.s.: nicht signifikant (adjustierter p-Wert $\geq 0,05$); PT: Preferred Terms; SOC: Systemorganklasse							

In der Studie KEYNOTE 716 zeigt sich für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) in der SOC Endokrine Erkrankungen (Abbildung 64) zwischen den Studienarmen ein signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: n.a. [n.a.; n.a.]; $p = 0,001$; $p_{\text{adj}} = 0,008$) zuungunsten von Pembrolizumab. Innerhalb der SOC zeigt sich kein signifikanter Unterschied hinsichtlich einzelner PT (Tabelle 4-63).

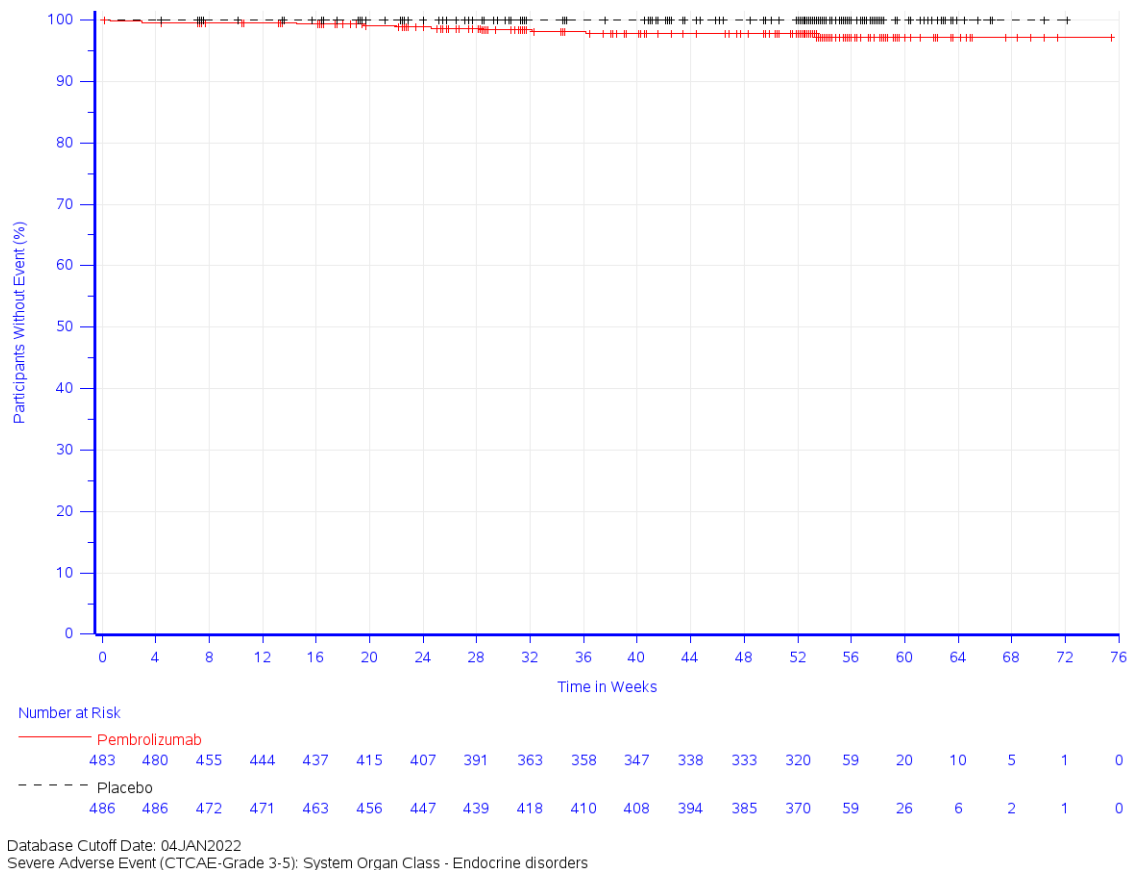


Abbildung 63: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Endokrine Erkrankungen für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 716

In der Studie KEYNOTE 716 zeigt sich für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) in der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (Abbildung 64) zwischen den Studienarmen ein signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 25,34 [3,42; 187,69]; $p = 0,002$; $p_{\text{adj}} = 0,008$) zuungunsten von Pembrolizumab. Innerhalb der SOC zeigt sich kein signifikanter Unterschied hinsichtlich einzelner PT (Tabelle 4-63).



Abbildung 64: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 716

In der Studie KEYNOTE 716 zeigt sich für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) in der SOC Leber- und Gallenerkrankungen (Abbildung 65) zwischen den Studienarmen ein signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 5,83 [1,29; 26,32]; $p = 0,022$; $p_{\text{adj}} = 0,054$) zuungunsten von Pembrolizumab. Innerhalb der SOC zeigt sich kein signifikanter Unterschied hinsichtlich einzelner PT (Tabelle 4-63).



Database Cutoff Date: 04.JAN2022

Severe Adverse Event (CTCAE-Grade 3-5): System Organ Class - Hepatobiliary disorders

Abbildung 65: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Leber- und Gallenerkrankungen für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 716

In der Studie KEYNOTE 716 zeigt sich für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) in der SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (Abbildung 66) zwischen den Studienarmen ein signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 5,41 [1,57; 18,70]; $p = 0,008$; $p_{\text{adj}} = 0,025$) zuungunsten von Pembrolizumab. Innerhalb der SOC zeigt sich kein signifikanter Unterschied hinsichtlich einzelner PT (Tabelle 4-63).



Database Cutoff Date: 04.JAN2022

Severe Adverse Event (CTCAE-Grade 3-5): System Organ Class - Skin and subcutaneous tissue disorders

Abbildung 66: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 716

Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (SOC und PT)

Tabelle 4-64: Ergebnisse für den Endpunkt Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (SOC und PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 716 ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	
	Pembrolizumab (N ^c = 483)	Placebo (N ^c = 486)
Therapieabbruch wegen Unerwünschter Ereignisse (SOC und PT)^b		
Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis	83 (17,2)	22 (4,5)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	1 (0,2)	0 (0,0)
Immunthrombozytopenie	1 (0,2)	0 (0,0)
Herzerkrankungen	1 (0,2)	3 (0,6)
Autoimmunmyokarditis	0 (0,0)	1 (0,2)
Kardiomyopathie	1 (0,2)	0 (0,0)
Mitralklappeninsuffizienz	0 (0,0)	1 (0,2)
Tachykardie	0 (0,0)	1 (0,2)
Endokrine Erkrankungen	10 (2,1)	0 (0,0)
Nebenniereninsuffizienz	3 (0,6)	0 (0,0)
Hyperthyreose	1 (0,2)	0 (0,0)
Hypophysitis	2 (0,4)	0 (0,0)
Hypopituitarismus	2 (0,4)	0 (0,0)
Hypothyreose	2 (0,4)	0 (0,0)
Augenerkrankungen	1 (0,2)	0 (0,0)
Makulaablosung	1 (0,2)	0 (0,0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	13 (2,7)	2 (0,4)
Autoimmune Kolitis	1 (0,2)	0 (0,0)
Chronische Gastritis	1 (0,2)	0 (0,0)
Kolitis	5 (1,0)	0 (0,0)
Kolitis ulcerosa	1 (0,2)	0 (0,0)
Diarrhoe	2 (0,4)	2 (0,4)
Immunvermittelte Enterokolitis	1 (0,2)	0 (0,0)
Gaumenoedem	1 (0,2)	0 (0,0)
Pankreatitis	1 (0,2)	0 (0,0)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	1 (0,2)	2 (0,4)
Asthenie	0 (0,0)	1 (0,2)
Unwohlsein	0 (0,0)	1 (0,2)
Oedem peripher	1 (0,2)	0 (0,0)
Leber- und Gallenerkrankungen	10 (2,1)	2 (0,4)
autoimmune Hepatitis	6 (1,2)	2 (0,4)
Hepatitis	2 (0,4)	0 (0,0)
Lebertoxizität	2 (0,4)	0 (0,0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	1 (0,2)	2 (0,4)
COVID-19-Lungenentzündung	0 (0,0)	1 (0,2)
Pneumonie	0 (0,0)	1 (0,2)
Rhinitis	1 (0,2)	0 (0,0)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	1 (0,2)	0 (0,0)
Infusionsbedingte Reaktion	1 (0,2)	0 (0,0)
Untersuchungen	6 (1,2)	3 (0,6)
Alaninaminotransferase erhöht	3 (0,6)	1 (0,2)
Aspartataminotransferase erhöht	1 (0,2)	1 (0,2)
Kreatinin im Blut erhöht	1 (0,2)	0 (0,0)
Gamma-Glutamyltransferase erhöht	1 (0,2)	1 (0,2)
Griffstärke abgeschwächt	0 (0,0)	1 (0,2)
Lipase erhöht	1 (0,2)	0 (0,0)
Gewicht erniedrigt	0 (0,0)	1 (0,2)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	1 (0,2)	0 (0,0)
Diabetes mellitus Typ 1	1 (0,2)	0 (0,0)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	15 (3,1)	1 (0,2)
Arthralgie	4 (0,8)	0 (0,0)
Arthritis	2 (0,4)	0 (0,0)

Studie: KEYNOTE 716 ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	
	Pembrolizumab (N ^c = 483)	Placebo (N ^c = 486)
Therapieabbruch wegen Unerwünschter Ereignisse (SOC und PT) ^b		
Immunvermittelte Arthritis	1 (0,2)	1 (0,2)
Myalgie	1 (0,2)	0 (0,0)
Myopathie	1 (0,2)	0 (0,0)
Myositis	2 (0,4)	0 (0,0)
Osteoarthrose	1 (0,2)	0 (0,0)
Polyarthritis	2 (0,4)	0 (0,0)
Tendonitis	1 (0,2)	0 (0,0)
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)	4 (0,8)	3 (0,6)
Brustkrebs	1 (0,2)	0 (0,0)
Neubildung der Lunge boesartig	0 (0,0)	1 (0,2)
Boesartiges Melanom	1 (0,2)	0 (0,0)
Prostatakarzinom	1 (0,2)	1 (0,2)
Karzinomrezidiv	1 (0,2)	1 (0,2)
Erkrankungen des Nervensystems	2 (0,4)	4 (0,8)
Myasthenia gravis	1 (0,2)	0 (0,0)
Myelitis transversa	1 (0,2)	0 (0,0)
Neuralgische Schulteramyotrophie	0 (0,0)	1 (0,2)
Periphere Neuropathie	0 (0,0)	1 (0,2)
Periphere sensorische Neuropathie	0 (0,0)	1 (0,2)
Polyneuropathie	0 (0,0)	1 (0,2)
Psychiatrische Erkrankungen	0 (0,0)	2 (0,4)
Vollendeter Suizid	0 (0,0)	1 (0,2)
Manie	0 (0,0)	1 (0,2)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	6 (1,2)	0 (0,0)
Akute Nierenschädigung	1 (0,2)	0 (0,0)
Autoimmune Nephritis	2 (0,4)	0 (0,0)
Nephritis	1 (0,2)	0 (0,0)
Nierenfunktionsbeeinträchtigung	1 (0,2)	0 (0,0)
Tubulo-interstitielle Nephritis	1 (0,2)	0 (0,0)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	1 (0,2)	0 (0,0)
Roetung im Genitalbereich	1 (0,2)	0 (0,0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	7 (1,4)	0 (0,0)
Akute respiratorische Insuffizienz	1 (0,2)	0 (0,0)
Dyspnoe	1 (0,2)	0 (0,0)
Immunvermittelte Lungenerkrankung	1 (0,2)	0 (0,0)
Lungenerkrankung	1 (0,2)	0 (0,0)
Pneumonitis	1 (0,2)	0 (0,0)
Lungensarkoidose	2 (0,4)	0 (0,0)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	6 (1,2)	0 (0,0)
Dermatitis bulloes	1 (0,2)	0 (0,0)
Lichen planus	1 (0,2)	0 (0,0)
Juckreiz	1 (0,2)	0 (0,0)
Ausschlag	3 (0,6)	0 (0,0)
Hautfissuren	1 (0,2)	0 (0,0)
a: Datenschnitt: 04. Januar 2022		
b: Eine SOC oder ein spezifisches unerwünschtes Ereignis erscheint nur, wenn die Inzidenz in einer oder mehreren Behandlungsgruppen > 0 % ist		
c: Anzahl der Patienten: All-Participants-as-Treated Population		
PT: Preferred Terms; SOC: Systemorganklasse		

In der Studie KEYNOTE 716 zeigt sich hinsichtlich der Häufigkeit der Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse (SOC und PT) ein Unterschied. Die Inzidenzen betragen im Interventionsarm 17,2 % und im Kontrollarm 4,5 %. Die häufigsten SOC, auf deren Basis die Unterschiede beruhen, sind unter anderem Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und

Knochenerkrankungen (3,1 % vs. 0,2 %) sowie Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (2,7 % vs. 0,4 %) (Tabelle 4-64).

Fazit zu den Nebenwirkungen

In der Gesamtschau zeigen sich, wie bei einer Placebo-kontrollierten Studie zu erwarten, Effekte bei den unerwünschten Ereignissen zuungunsten von Pembrolizumab. Insgesamt sind die beobachteten unerwünschten Ereignisse als vorübergehend einzustufen bzw. mittels präventiver und symptomlindernder Maßnahmen, die den Onkologen wohl vertraut sind, gut behandelbar. Zudem ist festzuhalten, dass das Verträglichkeitsprofil von Pembrolizumab im vorliegenden Anwendungsgebiet konsistent mit den bisherigen Erkenntnissen aus früheren Pembrolizumab-Studien ist. Das bei Patienten in der Studie KEYNOTE 716 beobachtete Sicherheitsprofil von Pembrolizumab stimmt in der Gesamtschau mit dem (bereits in der Fachinformation ausgewiesenen) Sicherheitsprofil von Pembrolizumab überein und es wurden keine neuen Sicherheitssignale beobachtet. Diese abschließende Bewertung umfasst auch die Subgruppenanalysen der Endpunktkategorie Nebenwirkungen.

4.3.1.3.1.3.3 Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI) - RCT

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

Tabelle 4-65: Operationalisierung des Endpunkts Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI)

Studie	Operationalisierung
KEYNOTE 716	Folgende Endpunkte werden unter dem Endpunkt Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI) zusammengefasst: • Schwerwiegende AEOSI • Schwere AEOSI (CTCAE-Grad 3-5) <u>Schwerwiegende AEOSI</u> Die Zeit bis zum Auftreten eines schwerwiegenden AEOSI ist definiert als die Zeit von der ersten Dosis der Studienmedikation bis zum Auftreten des ersten schwerwiegenden AEOSI. <u>Schwere AEOSI (CTCAE-Grad 3-5)</u> Die Zeit bis zum Auftreten eines schweren AEOSI (CTCAE-Grad 3-5) ist definiert als die Zeit von der ersten Dosis der Studienmedikation bis zum Auftreten des ersten schweren AEOSI nach CTCAE-Grad 3-5 (Version 4.03). Patienten ohne unerwünschte Ereignisse werden 30 Tage bzw. ohne schwerwiegende unerwünschte Ereignisse 90 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation, oder dem Wechsel in Teil II der Studie, oder dem Zeitpunkt des letzten Studienkontakts, oder dem Zeitpunkt des Datenschnitts, oder dem Todeszeitpunkt zensiert, je nachdem, was zuerst eintritt. Die AEOSI wurden anhand einer prädefinierten Liste von PT ermittelt. Diese Liste wird kontinuierlich anhand wachsender Sicherheitsdaten zu Pembrolizumab aktualisiert. Eine Auflistung dieser PT liegt dem Anhang 4-G bei. In der Studie wurde für die Auswertung der AEOSI die Version 19 der Liste verwendet. Für die Auswertungen wurde der 3. Datenschnitt (04.01.2022, Interimsanalyse III) verwendet. Alle Auswertungen erfolgen auf Grundlage der APaT-Population und wurden gemäß Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA, Version 24.1) kodiert. Die MedDRA Begriffe ‚Progression einer Neubildung‘, ‚Progression einer bösartigen Neubildung‘ und ‚Progression einer Erkrankung‘ wurden ausgeschlossen. AEOSI: Adverse Events of Special Interest; APaT: All-Participants-as-Treated; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT: Preferred Term; SOC: Systemorganklasse

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 4-66: 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 716						
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 Patienten, 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						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. Die Auswertung des Endpunkts erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hat stattgefunden. Der Endpunkt Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI) wurde innerhalb der APaT-Population ausgewertet. Diese umfasst alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren, liegen nicht vor. Auch gibt es keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

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

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt 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 4-67: Ergebnisse für den Endpunkt Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 716 ^a	Pembrolizumab			Placebo			Pembrolizumab vs. Placebo	
	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Wochen [95 %-KI]	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] ^d	p-Wert ^{d,e}
Schwerwiegende AEOSI	483	36 (7,5)	Nicht erreicht [-; -]	486	4 (0,8)	Nicht erreicht [-; -]	9,66 [3,44; 27,15]	< 0,001
Schwere AEOSI (CTCAE-Grad 3-5)	483	51 (10,6)	Nicht erreicht [-; -]	486	6 (1,2)	Nicht erreicht [-; -]	9,27 [3,98; 21,59]	< 0,001

a: Datenschnitt: 04. Januar 2022
b: Anzahl der Patienten: All-Participants-as-Treated Population
c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten
d: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate (Wald-Konfidenzintervall)
e: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme)
AEOSI: Adverse Event of Special Interest; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; KI: Konfidenzintervall

Schwerwiegende AEOSI

In der Studie KEYNOTE 716 zeigt sich hinsichtlich der Zeit bis zum ersten Auftreten eines schwerwiegenden AEOSI ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 9,66 [3,44; 27,15]; $p < 0,001$) zuungunsten von Pembrolizumab. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wurde in beiden Studienarmen nicht erreicht (Tabelle 4-67; Abbildung 67).

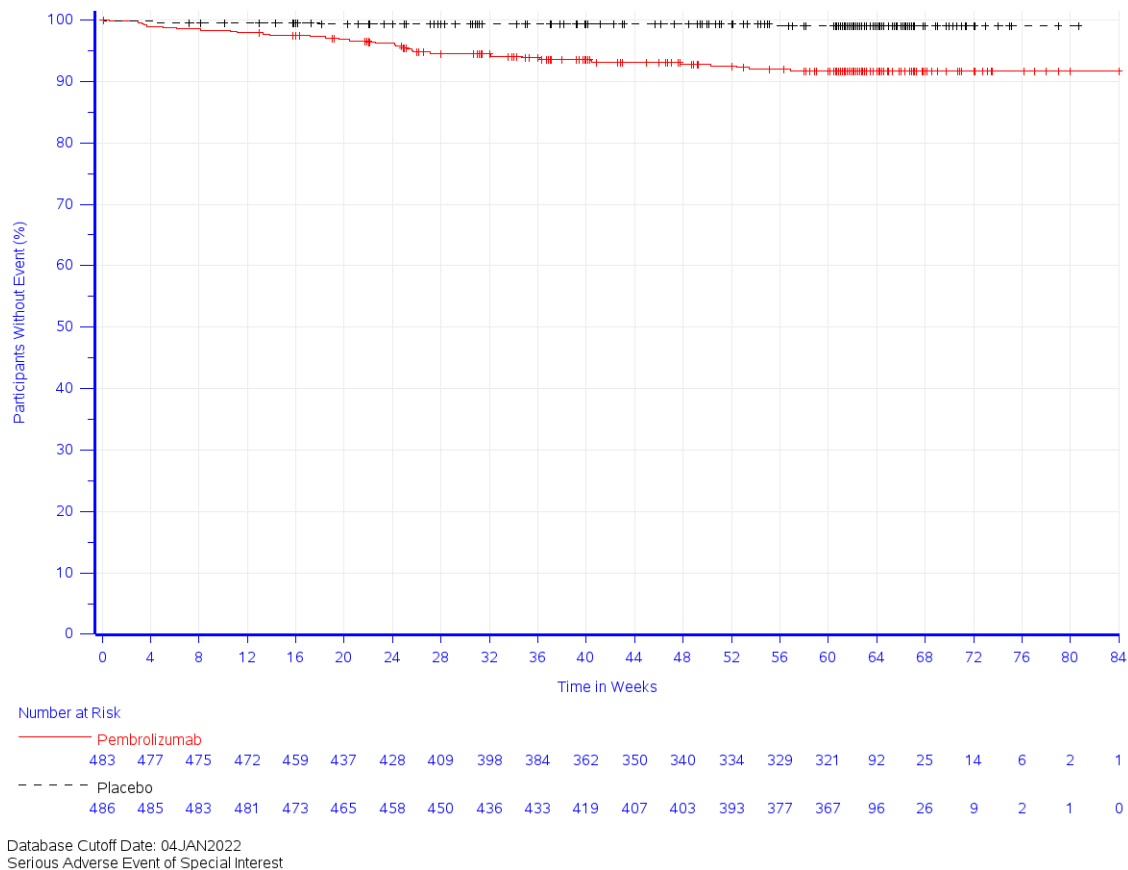


Abbildung 67: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schwerwiegende AEOSI der Studie KEYNOTE 716

Schwere AEOSI (CTCAE-Grad 3-5)

In der Studie KEYNOTE 716 zeigt sich hinsichtlich der Zeit bis zum ersten Auftreten eines schweren AEOSI (CTCAE-Grad 3-5) ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 9,27 [3,98; 21,59]; $p < 0,001$) zuungunsten von Pembrolizumab. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wurde in beiden Studienarmen nicht erreicht (Tabelle 4-67; Abbildung 68).

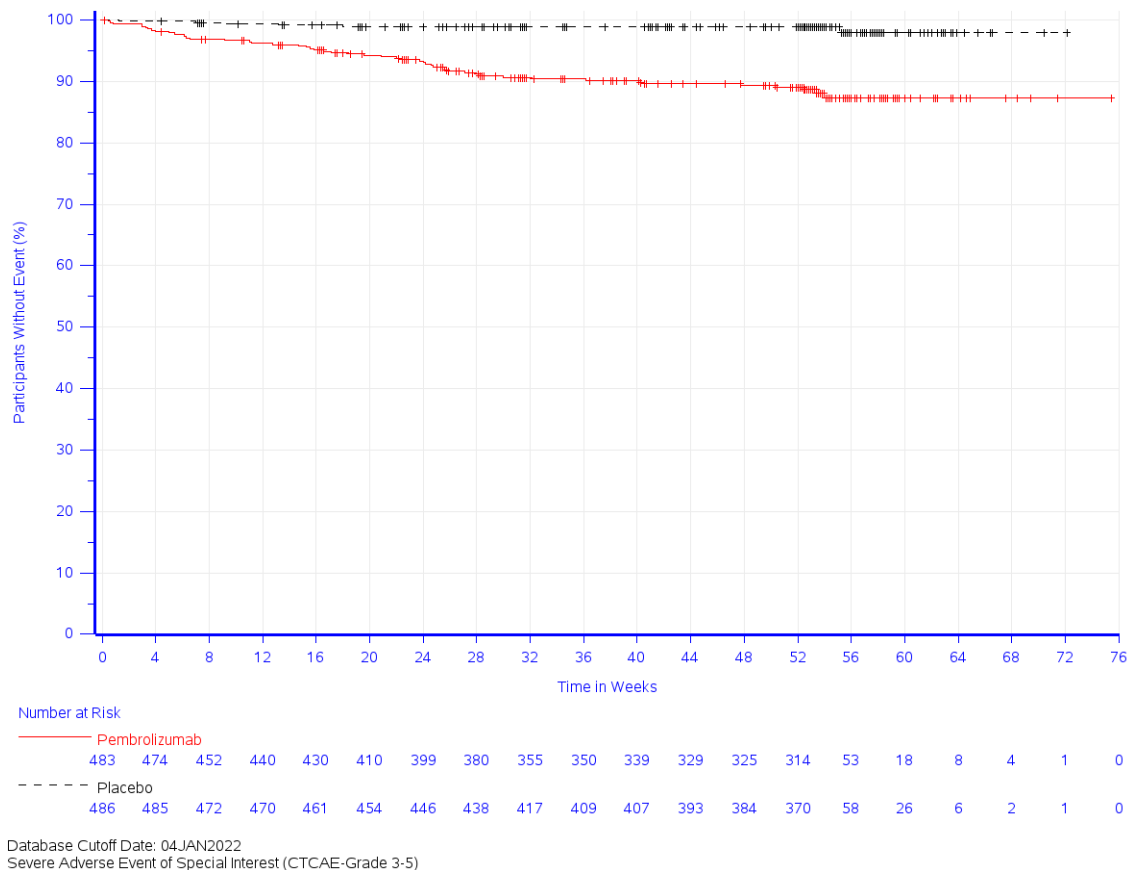


Abbildung 68: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schwere AEOSI (CTCAE-Grad 3-5) der Studie KEYNOTE 716

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

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

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.¹⁷

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.

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

Tabelle 4-68: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

Endpunktkategorie Endpunkt	Geschlecht (Männlich vs. Weiblich)	Alter (Jahre) (< 65 vs. ≥ 65)	T-Klassifikation (IIB T3b vs. IIB T4a vs. IIC T4b)	Region (WHO Stratum A ^a vs. Rest der Welt)	ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1)	Abstammung (nicht-weiß vs. weiß)
KEYNOTE 716						
Morbidität						
Rezidivfreies Überleben	●	●	●	●	●	●
Fernmetastasenfreies Überleben	○	○	○	○	○	n.d.
Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod	○	○	○	○	○	n.d.
Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand	○	○	○	○	○	n.d.
Ergänzende Morbiditätsendpunkte ^b	○	○	○	○	○	n.d.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität						
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	○	○	○	○	○	n.d.
Nebenwirkungen						
Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten ^c	○	○	○	○	○	n.d.

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

Endpunktkategorie Endpunkt	Geschlecht (Männlich vs. Weiblich)	Alter (Jahre) (< 65 vs. ≥ 65)	T-Klassifikation (IIB T3b vs. IIB T4a vs. IIC T4b)	Region (WHO Stratum A ^a vs. Rest der Welt)	ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1)	Abstammung (nicht-weiß vs. weiß)
KEYNOTE 716						
Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT) ^d	○ ^e	○ ^e	○ ^e	○ ^e	○ ^e	n.d.
Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI) ^f	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse. n.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt a: WHO Stratum A umfasst die folgenden Länder: Australien, Belgien, Deutschland, Frankreich, Italien, Japan, Kanada, Schweiz, Spanien und Vereinigtes Königreich b: Ergänzende Morbiditätsendpunkte: Progressions-/Rezidivfreie Überleben 2 (PRFS2) c: 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 d: 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 e: Für SOC / PT werden Subgruppen dargestellt, falls folgende Kriterien erfüllt sind: - Jeweilige SOC / PT überschreitet Inzidenzgrenzen (siehe Abschnitt 4.2.5.5) UND - Signifikanter Unterschied der jeweiligen SOC / PT bei Betrachtung der Zielpopulation f: Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI): Schwerwiegende AEOSI und Schwere AEOSI (CTCAE-Grad 3-5). Der Endpunkt wird ergänzend dargestellt, auf Subgruppenanalysen wird verzichtet AEOSI: Adverse Events of Special Interest; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; PRFS2: Progressions-/Rezidivfreies Überleben 2; PT: Preferred Terms; SOC: Systemorganklasse						

Für die Studie KEYNOTE 716 wurden umfangreiche Subgruppenanalysen durchgeführt. Eine detaillierte Übersicht über das Vorgehen zur Auswahl der Endpunkte und der zugehörigen Subgruppenmerkmale ist Abschnitt 4.2.5.5 zu entnehmen. Die Matrix der Subgruppenanalysen ist in Tabelle 4-68 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 256 Testungen durchgeführt (vgl. Tabelle 4-69). Bei einer angenommenen Irrtumswahrscheinlichkeit von $\alpha = 5\%$ ist demnach statistisch mit etwa 13 falsch positiven Ergebnissen in den Interaktionstestungen zu rechnen, tatsächlich beobachtet wurden 14 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 40,4% 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 4-69: Berechnungen zum Problem der Multiplizität im Zusammenhang mit Subgruppenanalysen

Anzahl insgesamt durchgeführter Testungen^a	256
Anzahl tatsächlich beobachteter positiver Interaktionstests ($\alpha = 0,05$)	14
Anzahl statistisch zu erwartender falsch positiver Interaktionstests bei $\alpha = 0,05$	13
Wahrscheinlichkeit zur Beobachtung von mindestens 14 falsch positiven Interaktionstests^b	40,4%
Wahrscheinlichkeit zur Beobachtung von keinem falsch positiven Interaktionstest^b	$< 0,1\%$
a: Morbidität: 13 Endpunkte mit jeweils 5 Subgruppen (bzw. 6 Subgruppen für den Endpunkt Rezidivfreies Überleben) = 66 Testungen Gesundheitsbezogene Lebensqualität: 6 Endpunkte mit jeweils 5 Subgruppen = 30 Testungen Nebenwirkungen: 38 Endpunkte mit jeweils 5 Subgruppen abzüglich 30 „n.c.“ = 160 Testungen b: Grundannahmen: Interaktionstests sind vollständig unabhängig, es besteht keine tatsächliche Effektmodifikation 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 4-70 bis Tabelle 4-77 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 4-70 bis Tabelle 4-77) zeigen in einer Übersicht die Ergebnisse sämtlicher Interaktionstests, die für Subgruppenanalysen der Endpunkte aus der Studie KEYNOTE 716 durchgeführt wurden.

Insgesamt wurden 14 positive Interaktionstests beobachtet:

- Subgruppe Geschlecht (Männlich vs. Weiblich):
Positiver Interaktionstest bei den unerwünschten Ereignissen (gegliedert nach SOC und PT) für den PT Ausschlag makulo-papuloes (SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes) ($p = 0,011$).
- Subgruppe Alter (Jahre) (< 65 vs. ≥ 65):
Positiver Interaktionstest bei der Krankheitssymptomatik für die Symptomskala Verstopfung anhand des EORTC QLQ-C30 ($p = 0,021$), bei den Schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad 3-5) ($p = 0,005$), bei den unerwünschten Ereignissen (gegliedert nach SOC und PT) für den PT Hyperthyreose (SOC Endokrine Erkrankungen) ($p = 0,021$), dem PT Erbrechen (SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts) ($p = 0,015$), dem PT Bilirubin im Blut erhöht (SOC Untersuchungen) ($p = 0,021$).
- Subgruppe T-Klassifikation (IIB T3b vs. IIB T4a vs. IIC T4b):
Positiver Interaktionstest bei der Krankheitssymptomatik für die Symptomskala Atemnot (Dyspnoe) anhand des EORTC QLQ-C30 ($p = 0,042$), bei der gesundheitsbezogenen Lebensqualität für die Funktionsskala Emotionale Funktion anhand des EORTC QLQ-C30 ($p = 0,028$).
- Subgruppe Region (WHO Stratum A vs. Rest der Welt):
Positiver Interaktionstest bei den Schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad 3-5) ($p = 0,006$), bei den unerwünschten Ereignissen (gegliedert nach SOC und

PT) für den PT Arthralgie (SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen) ($p = 0,018$).

- Subgruppe ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1):

Positiver Interaktionstest bei der gesundheitsbezogenen Lebensqualität für die Funktionsskala Kognitive Funktion anhand des EORTC QLQ-C30 ($p = 0,014$), bei Therapieabbruch wegen unerwünschten Ereignissen ($p = 0,028$), bei den Schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (gegliedert nach SOC und PT) für die SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts ($p = 0,007$), bei den Schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad 3-5) (gegliedert nach SOC und PT) für die SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts ($p = 0,018$).

Morbidität**Rezidivfreies Überleben, Fernmetastasenfreies Überleben, Progressions-/Rezidivfreies Überleben 2 und Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod**

Tabelle 4-70: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie KEYNOTE 716 für die Morbiditätsendpunkte Rezidivfreies Überleben (INV, Hauptanalyse), Fernmetastasenfreies Überleben (INV, Hauptanalyse) und Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod

KEYNOTE 716 ^a	P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe ^b					
	Geschlecht (Männlich vs. Weiblich)	Alter (Jahre) (< 65 vs. ≥ 65)	T-Klassifikation (IIB T3b vs. IIB T4a vs. IIC T4b)	Region (WHO Stratum A ^c vs. Rest der Welt)	ECOG- Leistungsstatus (0 vs. 1)	Abstammung (nicht-weiß vs. weiß)
Morbiditätsendpunkte						
Rezidivfreies Überleben (INV, Hauptanalyse)	0,255	0,628	0,447	0,426	0,546	0,272
Fernmetastasenfreies Überleben (INV, Hauptanalyse)	0,417	0,188	0,535	0,503	0,202	
Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod	0,741	0,391	0,171	0,613	0,715	
a: Datenschnitt: 04. Januar 2022						
b: Cox-Regressions-Modell mit Efron's Methode des tie handling mit Behandlung als Kovariate und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert anhand Likelihood Ratio Test)						
c: WHO Stratum A umfasst die folgenden Länder: Australien, Belgien, Deutschland, Frankreich, Italien, Japan, Kanada, Schweiz, Spanien und Vereinigtes Königreich						
ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; INV: Prüfarzt (Investigator); WHO: World Health Organization						

Tabelle 4-71: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie KEYNOTE 716 für den Morbiditätsendpunkt Progressions-/Rezidivfreies Überleben 2 (INV) (Datenschnitt 21.06.2021)

KEYNOTE 716 ^a	P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe ^b				
	Geschlecht (Männlich vs. Weiblich)	Alter (Jahre) (< 65 vs. ≥ 65)	T-Klassifikation (IIB T3b vs. IIB T4a vs. IIC T4b)	Region (WHO Stratum A ^c vs. Rest der Welt)	ECOG- Leistungsstatus (0 vs. 1)
Morbiditätsendpunkte					
Progressions-/Rezidivfreies Überleben 2 (INV)	0,836	0,923	0,969	0,663	0,440
a: Datenschnitt: 21. Juni 2021					
b: Cox-Regressions-Modell mit Efron's Methode des tie handling mit Behandlung als Kovariate und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert anhand Likelihood Ratio Test)					
c: WHO Stratum A umfasst die folgenden Länder: Australien, Belgien, Deutschland, Frankreich, Italien, Japan, Kanada, Schweiz, Spanien und Vereinigtes Königreich					
ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; INV: Prüfarzt (Investigator); WHO: World Health Organization					

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

Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand

Tabelle 4-72: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie KEYNOTE 716 für die Endpunkte Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30) und Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Studie: KEYNOTE 716 ^a	P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe ^b				
	Geschlecht (Männlich vs. Weiblich)	Alter (Jahre) (< 65 vs. ≥ 65)	T-Klassifikation (IIB T3b vs. IIB T4a vs. IIC T4b)	Region (WHO Stratum A ^c vs. Rest der Welt)	ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1)
EORTC QLQ-C30 Symptomskalen					
Erschöpfung	0,461	0,465	0,682	0,098	0,575
Übelkeit und Erbrechen	0,714	0,977	0,749	0,966	0,261
Schmerzen	0,243	0,384	0,548	0,751	0,234
Dyspnoe	0,981	0,264	0,042^d	0,382	0,463
Schlaflosigkeit	0,439	0,684	0,217	0,532	0,627
Appetitverlust	0,769	0,992	0,915	0,998	0,629
Verstopfung	0,131	0,021^d	0,426	0,175	0,434
Diarrhö	0,134	0,796	0,133	0,238	0,286
EQ-5D					
EQ-5D VAS	0,924	0,696	0,703	0,839	0,270
a: Datenschnitt: 04. Januar 2022 b: MMRM: Änderung zu Baseline mit Behandlung, Subgruppe, Erhebungszeitpunkt und Wert zu Baseline als Kovariablen und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe. Die Zeit wurde als kontinuierliche Variable im Modell verwendet. Für das Modell wurde die „Spatial Power“ Kovarianzmatrix verwendet c: WHO Stratum A umfasst die folgenden Länder: Australien, Belgien, Deutschland, Frankreich, Italien, Japan, Kanada, Schweiz, Spanien und Vereinigtes Königreich d: p-Wert des Interaktionstests kleiner als 0,05 ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Core 30; EQ-5D: European Quality of Life 5 Dimensions; MMRM: Mixed-Effect Model Repeated Measures; VAS: Visuelle Analogskala; WHO: World Health Organization					

Gesundheitsbezogene Lebensqualität***Gesundheitsbezogene Lebensqualität***

Tabelle 4-73: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie KEYNOTE 716 für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)

Studie: KEYNOTE 716 ^a	P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe ^b				
	Geschlecht (Männlich vs. Weiblich)	Alter (Jahre) (< 65 vs. ≥ 65)	T-Klassifikation (IIB T3b vs. IIB T4a vs. IIC T4b)	Region (WHO Stratum A ^c vs. Rest der Welt)	ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1)
EORTC QLQ-C30 Globaler Gesundheitsstatus					
Globaler Gesundheitsstatus	0,196	0,966	0,475	0,502	0,737
EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen					
Körperliche Funktion	0,159	0,357	0,270	0,300	0,614
Rollenfunktion	0,175	0,236	0,670	0,618	0,457
Emotionale Funktion	0,696	0,498	0,028^d	0,564	0,073
Kognitive Funktion	0,213	0,394	0,936	0,779	0,014^d
Soziale Funktion	0,470	0,129	0,328	0,457	0,284
a: Datenschnitt: 04. Januar 2022 b: MMRM: Änderung zu Baseline mit Behandlung, Subgruppe, Erhebungszeitpunkt und Wert zu Baseline als Kovariablen und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe. Die Zeit wurde als kontinuierliche Variable im Modell verwendet. Für das Modell wurde die „Spatial Power“ Kovarianzmatrix verwendet c: WHO Stratum A umfasst die folgenden Länder: Australien, Belgien, Deutschland, Frankreich, Italien, Japan, Kanada, Schweiz, Spanien und Vereinigtes Königreich d: p-Wert des Interaktionstests kleiner als 0,05 ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Core 30; MMRM: Mixed-Effect Model Repeated Measures; WHO: World Health Organization					

Nebenwirkungen***Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten***

Tabelle 4-74: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie KEYNOTE 716 für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten

Studie: KEYNOTE 716 ^a	P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe ^b				
	Geschlecht (Männlich vs. Weiblich)	Alter (Jahre) (< 65 vs. ≥ 65)	T-Klassifikation (IIB T3b vs. IIB T4a vs. IIC T4b)	Region (WHO Stratum A ^c vs. Rest der Welt)	ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1)
Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten					
Unerwünschte Ereignisse	0,722	0,088	0,102	0,103	0,361
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	0,556	0,362	0,687	0,477	0,683
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)	0,879	0,005^d	0,824	0,006^d	0,426
Therapieabbruch wegen Unerwünschter Ereignisse	0,889	0,795	0,665	0,514	0,028^d
a: Datenschnitt: 04. Januar 2022 b: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung und Subgruppe als Kovariate und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert anhand Likelihood Ratio Test) c: WHO Stratum A umfasst die folgenden Länder: Australien, Belgien, Deutschland, Frankreich, Italien, Japan, Kanada, Schweiz, Spanien und Vereinigtes Königreich d: p-Wert des Interaktionstests kleiner als 0,05 CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; WHO: World Health Organization					

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

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

Tabelle 4-75: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie KEYNOTE 716 für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT)

KEYNOTE 716 ^a	P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe ^b				
	Geschlecht (Männlich vs. Weiblich)	Alter (Jahre) (< 65 vs. ≥ 65)	T-Klassifikation (IIB T3b vs. IIB T4a vs. IIC T4b)	Region (WHO Stratum A ^c vs. Rest der Welt)	ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1)
Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT)^d					
Endokrine Erkrankungen	0,169	0,807	0,901	0,460	0,752
Nebenniereninsuffizienz	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	0,997
Hyperthyreose	0,552	0,021^e	0,990	0,153	0,467
Hypothyreose	0,196	0,772	0,426	0,259	0,969
Augenerkrankungen	0,352	0,186	0,979	0,669	0,885
Sehen verschwommen	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	0,190
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	0,317	0,146	0,247	0,341	0,401
Kolitis	0,812	0,492	n.c.	0,414	0,997
Diarrhoe	0,847	0,841	0,311	0,866	0,829
Mundtrockenheit	0,996	0,950	0,379	0,389	0,476
Stomatitis	0,695	0,599	n.c.	0,433	0,997
Erbrechen	0,937	0,015^e	0,602	0,973	0,188
Untersuchungen	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.
Alaninaminotransferase erhöht	0,729	0,699	0,907	0,519	0,773
Aspartataminotransferase erhöht	0,467	0,525	0,946	0,679	0,100
Bilirubin im Blut erhöht	0,854	0,021^e	n.c.	0,634	0,374
Gewicht erniedrigt	0,059	0,562	n.c.	0,124	0,997
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.
Appetit vermindert	0,866	0,327	0,264	0,096	0,111
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	0,949	0,226	0,108	0,069	0,643
Arthralgie	0,587	0,521	0,815	0,018^e	0,838
Myalgie	0,498	0,687	0,345	0,463	0,260
Erkrankungen des Nervensystems	0,442	0,378	0,644	0,355	0,200
Kopfschmerzen	0,172	0,153	0,492	0,160	0,189
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	0,360	0,387	0,968	0,120	0,872
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	0,640	0,572	0,074	0,281	0,949
Juckreiz	0,153	0,865	0,705	0,144	0,590
Ausschlag	0,554	0,753	0,347	0,940	0,862
Ausschlag makulo-papuloes	0,011^e	0,131	0,231	0,068	0,147

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

KEYNOTE 716 ^a	P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe ^b				
	Geschlecht (Männlich vs. Weiblich)	Alter (Jahre) (< 65 vs. ≥ 65)	T-Klassifikation (IIB T3b vs. IIB T4a vs. IIC T4b)	Region (WHO Stratum A ^c vs. Rest der Welt)	ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1)
Gefäßkrankungen Hypotonie	n.p. 0,656	n.p. n.c.	n.p. n.c.	n.p. 0,230	n.p. 0,454
a: Datenschnitt: 04. Januar 2022 b: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung und Subgruppe als Kovariate und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert anhand Likelihood Ratio Test) c: WHO Stratum A umfasst die folgenden Länder: Australien, Belgien, Deutschland, Frankreich, Italien, Japan, Kanada, Schweiz, Spanien und Vereinigtes Königreich d: Eine Systemorganklasse oder ein spezifisches unerwünschtes Ereignis wird dargestellt, wenn Ereignisse bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm ODER Ereignisse bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm auftreten und ein signifikanter Unterschied bei Betrachtung der Zielpopulation vorliegt ($p < 0,05$) e: p-Wert des Interaktionstests kleiner als 0,05 ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; n.c.: not calculated (nicht berechnet). Mindestens 10 Patienten in jeder Subgruppe und mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppen notwendig; n.p.: not performed (nicht durchgeführt). Kein signifikanter Unterschied bei Betrachtung der Zielpopulation; PT: Preferred Terms; SOC: Systemorganklasse; WHO: World Health Organization					

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

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT)

Tabelle 4-76: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie KEYNOTE 716 für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT)

KEYNOTE 716 ^a	P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe ^b				
	Geschlecht (Männlich vs. Weiblich)	Alter (Jahre) (< 65 vs. ≥ 65)	T-Klassifikation (IIB T3b vs. IIB T4a vs. IIC T4b)	Region (WHO Stratum A ^c vs. Rest der Welt)	ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1)
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT)^d					
Endokrine Erkrankungen	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	0,997
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	0,390	n.c.	n.c.	n.c.	0,007^e
a: Datenschnitt: 04. Januar 2022 b: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung und Subgruppe als Kovariate und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert anhand Likelihood Ratio Test) c: WHO Stratum A umfasst die folgenden Länder: Australien, Belgien, Deutschland, Frankreich, Italien, Japan, Kanada, Schweiz, Spanien und Vereinigtes Königreich d: Eine Systemorganklasse oder ein spezifisches unerwünschtes Ereignis wird dargestellt, wenn Ereignisse bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm ODER Ereignisse bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm auftreten und ein signifikanter Unterschied bei Betrachtung der Zielpopulation vorliegt (p < 0,05) e: p-Wert des Interaktionstests kleiner als 0,05 ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; n.c.: not calculated (nicht berechnet). Mindestens 10 Patienten in jeder Subgruppe und mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppen notwendig; PT: Preferred Terms; SOC: Systemorganklasse; WHO: World Health Organization					

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

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

Tabelle 4-77: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie KEYNOTE 716 für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT)

KEYNOTE 716 ^a	P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe ^b				
	Geschlecht (Männlich vs. Weiblich)	Alter (Jahre) (< 65 vs. ≥ 65)	T-Klassifikation (IIB T3b vs. IIB T4a vs. IIC T4b)	Region (WHO Stratum A ^c vs. Rest der Welt)	ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1)
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT)^d					
Endokrine Erkrankungen	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	0,997
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	0,436	0,221	0,407	0,139	0,018^e
Leber- und Gallenerkrankungen	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	0,550
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	0,064	0,101	n.c.	0,805	0,382
a: Datenschnitt: 04. Januar 2022 b: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung und Subgruppe als Kovariate und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert anhand Likelihood Ratio Test) c: WHO Stratum A umfasst die folgenden Länder: Australien, Belgien, Deutschland, Frankreich, Italien, Japan, Kanada, Schweiz, Spanien und Vereinigtes Königreich d: Eine Systemorganklasse oder ein spezifisches unerwünschtes Ereignis wird dargestellt, wenn Ereignisse bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm ODER Ereignisse bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm auftreten und ein signifikanter Unterschied bei Betrachtung der Zielpopulation vorliegt (p < 0,05) e: p-Wert des Interaktionstests kleiner als 0,05 CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; n.c.: not calculated (nicht berechnet). Mindestens 10 Patienten in jeder Subgruppe und mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppen notwendig; PT: Preferred Terms; SOC: Systemorganklasse; WHO: World Health Organization					

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

Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.

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

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

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

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

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

Morbidität***Rezidivfreies Überleben, Fernmetastasenfreies Überleben, Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod und Progressions-/Rezidivfreies Überleben 2***

Es traten keine positiven Interaktionstests auf.

Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand**EORTC QLQ-C30: Symptomskala Atemnot (Dyspnoe)**

Tabelle 4-78: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) für den Endpunkt Krankheitssymptomatik (MMRM) für die Symptomskala Atemnot (Dyspnoe) des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (KEYNOTE 716)

Studie: KEYNOTE 716 ^a			Pembrolizumab vs. Placebo					p-Wert für Interaktionstest ^g	
EORTC Dyspnoe	QLQ-C30	N ^b	N ^c	Mittelwert zu Baseline (SD) ^d	Mittlere Änderung zu Baseline (SE) ^e	Mittelwert-differenz ^e [95 %-KI]	p-Wert ^e		Standardisierte Mittelwert-differenz ^f [95 %-KI]
T-Klassifikation									
IIB T3b									
Pembrolizumab		199	175	7,05 (16,60)	4,22 (0,94)	1,15	0,385	-	
Placebo		200	184	5,43 (12,83)	3,07 (0,92)	[-1,45; 3,75]			
IIB T4a									
Pembrolizumab		107	99	7,07 (13,70)	8,63 (1,33)	5,93	0,001	0,31	
Placebo		116	108	5,25 (13,02)	2,70 (1,26)	[2,30; 9,55]		[0,12; 0,51]	
IIC T4b									
Pembrolizumab		170	152	7,68 (16,49)	2,59 (1,01)	0,25	0,860	-	
Placebo		169	156	6,84 (16,38)	2,34 (1,01)	[-2,56; 3,07]			
a: Datenschnitt: 04. Januar 2022									
b: Anzahl der Patienten: Full-Analysis-Set Population									
c: Anzahl der Patienten, die in die Analyse eingingen									
d: Der Mittelwert und die Standardabweichung zu Baseline werden basierend auf der Anzahl der Patienten berechnet, für die Daten vorliegen									
e: MMRM: Änderung zu Baseline mit Behandlung, Erhebungszeitpunkt und Wert zu Baseline als Kovariablen. Die Zeit wurde als kontinuierliche Variable im Modell verwendet. Für das Modell wurde die „Spatial Power“ Kovarianzmatrix verwendet									
f: Die standardisierte Mittelwertdifferenz (Hedges' g) wird nur berechnet, wenn das Konfidenzintervall für die Mittelwertdifferenz die Null ausschließt									
g: MMRM: Änderung zu Baseline mit Behandlung, Subgruppe, Erhebungszeitpunkt und Wert zu Baseline als Kovariablen und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe. Die Zeit wurde als kontinuierliche Variable im Modell verwendet. Für das Modell wurde die „Spatial Power“ Kovarianzmatrix verwendet									
EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Core 30; KI: Konfidenzintervall; MMRM: Mixed-Effect Model Repeated Measures; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler									

Für den Endpunkt Krankheitssymptomatik für die Symptomskala Atemnot (Dyspnoe) des EORTC QLQ-C30 lässt sich eine potenzielle Effektmodifikation in der Subgruppe nach T-Klassifikation beobachten.

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von $p = 0,042$ ergibt sich in der Subgruppe IIB T4a ein numerischer Unterschied, der den Nulleffekt der Mittelwertdifferenz im 95 %-KI nicht beinhaltet. Das 95 %-KI zu Hedges' g liegt allerdings nicht vollständig außerhalb des Bereichs von -0,2 bis 0,2, sodass nicht ausgeschlossen werden kann, dass der Effektschätzer in einem irrelevanten Bereich liegt.

EORTC QLQ-C30: Symptomskala Verstopfung

Tabelle 4-79: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) für den Endpunkt Krankheitssymptomatik (MMRM) für die Symptomskala Verstopfung des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (KEYNOTE 716)

Studie: KEYNOTE 716 ^a					Pembrolizumab vs. Placebo			p-Wert für Interaktion stest ^g
EORTC QLQ-C30 Verstopfung	N ^b				N ^c	Mittelwert zu Baseline (SD) ^d	Mittlere Änderung zu Baseline (SE) ^e	
Alter (Jahre)								
< 65								
Pembrolizumab	299	267	5,74 (16,36)	0,24 (0,71)	-1,63	0,105	-	0,021
Placebo	295	270	7,65 (18,60)	1,87 (0,71)	[-3,59; 0,34]			
≥ 65								
Pembrolizumab	184	163	9,00 (18,17)	1,86 (0,90)	2,12	0,090	-	
Placebo	191	179	7,82 (17,34)	-0,26 (0,86)	[-0,33; 4,57]			
a: Datenschnitt: 04. Januar 2022								
b: Anzahl der Patienten: Full-Analysis-Set Population								
c: Anzahl der Patienten, die in die Analyse eingingen								
d: Der Mittelwert und die Standardabweichung zu Baseline werden basierend auf der Anzahl der Patienten berechnet, für die Daten vorliegen								
e: MMRM: Änderung zu Baseline mit Behandlung, Erhebungszeitpunkt und Wert zu Baseline als Kovariablen. Die Zeit wurde als kontinuierliche Variable im Modell verwendet. Für das Modell wurde die „Spatial Power“ Kovarianzmatrix verwendet								
f: Die standardisierte Mittelwertdifferenz (Hedges' g) wird nur berechnet, wenn das Konfidenzintervall für die Mittelwertdifferenz die Null ausschließt								
g: MMRM: Änderung zu Baseline mit Behandlung, Subgruppe, Erhebungszeitpunkt und Wert zu Baseline als Kovariablen und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe. Die Zeit wurde als kontinuierliche Variable im Modell verwendet. Für das Modell wurde die „Spatial Power“ Kovarianzmatrix verwendet								
EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Core 30; KI: Konfidenzintervall; MMRM: Mixed-Effect Model Repeated Measures; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler								

Für den Endpunkt Krankheitssymptomatik für die Symptomskala Verstopfung des EORTC QLQ-C30 lässt sich eine potenzielle Effektmodifikation in der Subgruppe nach Alter (Jahre) beobachten.

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von $p = 0,021$ zeigen sich in der Subgruppe < 65 und ≥ 65 unterschiedlich gerichtete Effekte, die allerdings jeweils den Nulleffekt der Mittelwertdifferenz im 95 %-KI beinhalten.

Im Hinblick auf die Problematik des multiplen Testens, insbesondere im Zusammenhang mit der großen Anzahl an Tests, die für die Subgruppenanalysen durchgeführt werden, wird insgesamt nur von einer scheinbaren Effektmodifikation als Folge eines falsch positiven Interaktionstests für den Endpunkt Krankheitssymptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 für die Symptomskala Atemnot (Dyspnoe) durch das Merkmal T-Klassifikation (IIB T3b vs. IIB T4a vs. IIC T4b) und die Symptomskala Verstopfung durch das Merkmal Alter (Jahre) (< 65 vs. ≥ 65) ausgegangen.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität*EORTC QLQ-C30: Funktionsskala Emotionale Funktion*

Tabelle 4-80: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (MMRM) für die Funktionsskala Emotionale Funktion des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (KEYNOTE 716)

Studie: KEYNOTE 716 ^a				Pembrolizumab vs. Placebo			p-Wert für Interaktion stest ^g
EORTC QLQ-C30 Emotionale Funktion	N ^b	N ^c	Mittelwert zu Baseline (SD) ^d	Mittlere Änderung zu Baseline (SE) ^e	Mittelwert-differenz ^e [95 %-KI]	Standardisierte Mittelwert-differenz ^f [95 %-KI]	
T-Klassifikation							
IIB T3b							
Pembrolizumab	199	175	84,95 (16,61)	-1,14 (0,85)	-2,56	0,032	-0,18
Placebo	200	184	86,32 (15,09)	1,42 (0,83)	[-4,89; -0,22]		[-0,34; -0,02]
IIB T4a							
Pembrolizumab	107	99	84,18 (17,68)	1,97 (1,18)	2,67	0,101	-
Placebo	116	108	83,95 (18,11)	-0,70 (1,12)	[-0,53; 5,86]		
IIC T4b							
Pembrolizumab	170	152	85,03 (19,04)	0,61 (0,99)	-1,95	0,168	-
Placebo	169	156	83,33 (18,53)	2,55 (1,00)	[-4,72; 0,83]		

a: Datenschnitt: 04. Januar 2022

b: Anzahl der Patienten: Full-Analysis-Set Population

c: Anzahl der Patienten, die in die Analyse eingingen

d: Der Mittelwert und die Standardabweichung zu Baseline werden basierend auf der Anzahl der Patienten berechnet, für die Daten vorliegen

e: MMRM: Änderung zu Baseline mit Behandlung, Erhebungszeitpunkt und Wert zu Baseline als Kovariablen. Die Zeit wurde als kontinuierliche Variable im Modell verwendet. Für das Modell wurde die „Spatial Power“ Kovarianzmatrix verwendet

f: Die standardisierte Mittelwertdifferenz (Hedges' g) wird nur berechnet, wenn das Konfidenzintervall für die Mittelwertdifferenz die Null ausschließt

g: MMRM: Änderung zu Baseline mit Behandlung, Subgruppe, Erhebungszeitpunkt und Wert zu Baseline als Kovariablen und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe. Die Zeit wurde als kontinuierliche Variable im Modell verwendet. Für das Modell wurde die „Spatial Power“ Kovarianzmatrix verwendet

EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Core 30; KI: Konfidenzintervall; MMRM: Mixed-Effect Model Repeated Measures; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler

Für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität für die Funktionsskala Emotionale Funktion des EORTC QLQ-C30 lässt sich eine potenzielle Effektmodifikation in der Subgruppe nach T-Klassifikation beobachten.

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von $p = 0,028$ ergibt sich in der Subgruppe IIB T3b ein numerischer Unterschied, der den Nulleffekt der Mittelwertdifferenz im 95 %-KI nicht beinhaltet. Das 95 %-KI zu Hedges' g liegt allerdings nicht vollständig außerhalb des Bereichs von -0,2 bis 0,2, sodass nicht ausgeschlossen werden kann, dass der Effektschätzer in einem irrelevanten Bereich liegt.

EORTC QLQ-C30: Funktionsskala Kognitive Funktion

Tabelle 4-81: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (MMRM) für die Funktionsskala Kognitive Funktion des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (KEYNOTE 716)

Studie: KEYNOTE 716 ^a					Pembrolizumab vs. Placebo			
EORTC QLQ-C30 Kognitive Funktion	N ^b	N ^c	Mittelwert zu Baseline (SD) ^d	Mittlere Änderung zu Baseline (SE) ^e	Mittelwert-differenz ^e [95 %-KI]	p-Wert ^e	Standardisierte Mittelwert-differenz ^f [95 %-KI]	p-Wert für Interaktion stest ^g
ECOG-Leistungsstatus								
0								
Pembrolizumab	450	403	92,97 (12,99)	-3,37 (0,53)	-0,50	0,503	-	0,014
Placebo	449	417	91,77 (14,71)	-2,87 (0,53)	[-1,97; 0,97]			
1								
Pembrolizumab	32	27	90,12 (14,81)	-11,65 (2,61)	-8,69	0,020	-0,51	[-0,93; -0,08]
Placebo	35	31	95,16 (10,71)	-2,96 (2,46)	[-15,93; -1,45]			

a: Datenschnitt: 04. Januar 2022
b: Anzahl der Patienten: Full-Analysis-Set Population
c: Anzahl der Patienten, die in die Analyse eingingen
d: Der Mittelwert und die Standardabweichung zu Baseline werden basierend auf der Anzahl der Patienten berechnet, für die Daten vorliegen
e: MMRM: Änderung zu Baseline mit Behandlung, Erhebungszeitpunkt und Wert zu Baseline als Kovariablen. Die Zeit wurde als kontinuierliche Variable im Modell verwendet. Für das Modell wurde die „Spatial Power“ Kovarianzmatrix verwendet
f: Die standardisierte Mittelwertdifferenz (Hedges' g) wird nur berechnet, wenn das Konfidenzintervall für die Mittelwertdifferenz die Null ausschließt
g: MMRM: Änderung zu Baseline mit Behandlung, Subgruppe, Erhebungszeitpunkt und Wert zu Baseline als Kovariablen und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe. Die Zeit wurde als kontinuierliche Variable im Modell verwendet. Für das Modell wurde die „Spatial Power“ Kovarianzmatrix verwendet
ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Core 30; KI: Konfidenzintervall; MMRM: Mixed-Effect Model Repeated Measures; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler

Für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität für die Funktionsskala Kognitive Funktion des EORTC QLQ-C30 lässt sich eine potenzielle Effektmodifikation in der Subgruppe nach ECOG-Leistungsstatus beobachten.

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von $p = 0,014$ ergibt sich in der Subgruppe ECOG-Leistungsstatus 1 ein numerischer Unterschied, der den Nulleffekt der Mittelwertdifferenz im 95 %-KI nicht beinhaltet. Das 95 %-KI zu Hedges' g liegt allerdings nicht vollständig außerhalb des Bereichs von -0,2 bis 0,2, sodass nicht ausgeschlossen werden kann, dass der Effektschätzer in einem irrelevanten Bereich liegt.

Nebenwirkungen

Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten

Tabelle 4-82: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (KEYNOTE 716)

Studie: KEYNOTE 716 ^a	Pembrolizumab			Placebo			Pembrolizumab vs. Placebo		p-Wert für Inter- aktionstest ^f
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3- 5)	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Wochen [95 %-KI]	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] ^d	p-Wert ^{d,e}	
Alter (Jahre)									
< 65	299	69 (23,1)	Nicht erreicht [64,6; -]	295	63 (21,4)	81,1 [64,3; -]	1,15 [0,82; 1,63]	0,414	0,005
≥ 65	184	68 (37,0)	63,0 [55,1; -]	191	34 (17,8)	Nicht erreicht [-; -]	2,41 [1,59; 3,64]	< 0,001	
Region									
WHO Stratum A ^g	289	84 (29,1)	64,6 [64,6; -]	323	52 (16,1)	81,1 [-; -]	2,10 [1,48; 2,98]	< 0,001	0,006
Rest der Welt	194	53 (27,3)	Nicht erreicht [63,0; -]	163	45 (27,6)	64,3 [64,3; -]	1,00 [0,67; 1,49]	0,987	

a: Datenschnitt: 04. Januar 2022

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

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

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

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

f: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung und Subgruppe als Kovariate und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert anhand Likelihood Ratio Test)

g: WHO Stratum A umfasst die folgenden Länder: Australien, Belgien, Deutschland, Frankreich, Italien, Japan, Kanada, Schweiz, Spanien und Vereinigtes Königreich

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; KI: Konfidenzintervall; WHO: World Health Organization

Für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) lässt sich eine potenzielle Effektmodifikation in der Subgruppe nach Alter (Jahre) und Region beobachten.

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von $p = 0,005$ ergibt sich in der Subgruppe Alter (Jahre) ≥ 65 ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 2,41 [1,59; 3,64]; $p < 0,001$) zuungunsten von Pembrolizumab. In der Subgruppe < 65 ergibt sich kein signifikanter Unterschied zwischen Pembrolizumab und Placebo.

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von $p = 0,006$ ergibt sich in der Subgruppe WHO Stratum A ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 2,10 [1,48; 2,98]; $p < 0,001$) zuungunsten von Pembrolizumab. In der Subgruppe Rest der Welt ergibt sich kein signifikanter Unterschied zwischen Pembrolizumab und Placebo.

Tabelle 4-83: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) für den Endpunkt Therapieabbruch wegen unerwünschten Ereignissen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (KEYNOTE 716)

Studie: KEYNOTE 716 ^a	Pembrolizumab			Placebo			Pembrolizumab vs. Placebo		p-Wert für Inter- aktionstest ^f
Therapieabbruch wegen Unerwünschter Ereignisse	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Wochen [95 %-KI]	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] ^d	p-Wert ^{d,e}	
ECOG-Leistungsstatus									
0	450	80 (17,8)	Nicht erreicht [-; -]	449	18 (4,0)	Nicht erreicht [-; -]	4,91 [2,95; 8,19]	< 0,001	0,028
1	32	3 (9,4)	Nicht erreicht [-; -]	35	4 (11,4)	Nicht erreicht [-; -]	0,83 [0,18; 3,69]	0,802	

a: Datenschnitt: 04. Januar 2022

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

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

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

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

f: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung und Subgruppe als Kovariate und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert anhand Likelihood Ratio Test)

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; KI: Konfidenzintervall

Für den Endpunkt Therapieabbruch wegen unerwünschten Ereignissen lässt sich eine potenzielle Effektmodifikation in der Subgruppe nach ECOG-Leistungsstatus beobachten.

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von $p = 0,028$ ergibt sich in der Subgruppe ECOG-Leistungsstatus 0 ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 4,91 [2,95; 8,19]; $p < 0,001$) zuungunsten von Pembrolizumab. In der Subgruppe ECOG-Leistungsstatus 1 ergibt sich kein signifikanter Unterschied zwischen Pembrolizumab und Placebo.

Im Hinblick auf die Problematik des multiplen Testens, insbesondere im Zusammenhang mit der großen Anzahl an Tests, die für die Subgruppenanalysen durchgeführt werden, wird insgesamt nur von einer scheinbaren Effektmodifikation als Folge eines falsch positiven Interaktionstests für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (Gesamtraten) durch das Merkmal Alter (Jahre) (< 65 vs. ≥ 65), Region (WHO Stratum A vs. Rest der Welt) und ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1) ausgegangen.

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

Tabelle 4-84: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) für PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (KEYNOTE 716)

Studie: KEYNOTE 716 ^a	Pembrolizumab			Placebo			Pembrolizumab vs. Placebo		p-Wert für Inter- aktionstest ^f	
Unerwünschte Ereignisse	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Wochen [95 %-KI]	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] ^d	p-Wert ^{d,e}		
SOC: Endokrine Erkrankungen, PT ^g : Hyperthyreose										
Alter (Jahre)										
< 65	299	31 (10,4)	Nicht erreicht [-; -]	295	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	< 0,001	0,021	
≥ 65	184	19 (10,3)	Nicht erreicht [-; -]	191	3 (1,6)	Nicht erreicht [-; -]	7,14 [2,11; 24,14]	0,002		
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, PT ^g : Erbrechen										
Alter (Jahre)										
< 65	299	18 (6,0)	Nicht erreicht [-; -]	295	14 (4,7)	Nicht erreicht [-; -]	1,34 [0,67; 2,69]	0,412	0,015	
≥ 65	184	14 (7,6)	Nicht erreicht [-; -]	191	2 (1,0)	Nicht erreicht [-; -]	8,03 [1,82; 35,36]	0,006		
SOC: Untersuchungen, PT ^g : Bilirubin im Blut erhöht										
Alter (Jahre)										
< 65	299	1 (0,3)	Nicht erreicht [-; -]	295	12 (4,1)	Nicht erreicht [-; -]	0,08 [0,01; 0,65]	0,017	0,021	
≥ 65	184	4 (2,2)	Nicht erreicht [-; -]	191	4 (2,1)	Nicht erreicht [-; -]	1,17 [0,29; 4,68]	0,825		
SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen, PT ^g : Arthralgie										
Region										
WHO Stratum A ^h	289	73 (25,3)	Nicht erreicht [-; -]	323	47 (14,6)	Nicht erreicht [-; -]	2,02 [1,40; 2,91]	< 0,001	0,018	
Rest der Welt	194	42 (21,6)	Nicht erreicht [-; -]	163	37 (22,7)	Nicht erreicht [-; -]	1,02 [0,66; 1,59]	0,931		
SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes, PT ^g : Ausschlag makulo-papuloes										
Geschlecht										
Männlich	297	18 (6,1)	Nicht erreicht [-; -]	287	9 (3,1)	Nicht erreicht [-; -]	2,07 [0,93; 4,61]	0,075	0,011	
Weiblich	186	24 (12,9)	Nicht erreicht [-; -]	199	2 (1,0)	Nicht erreicht [-; -]	14,18 [3,35; 60,03]	< 0,001		

a: Datenschnitt: 04. Januar 2022

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

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

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

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

Studie: KEYNOTE 716 ^a	Pembrolizumab		Placebo		Pembrolizumab vs. Placebo		p-Wert für Inter- aktionstest ^f
Unerwünschte Ereignisse	Patienten mit Ereignis N ^b n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Wochen [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis N ^b n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] ^d	p-Wert ^{d,e}	

f: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung und Subgruppe als Kovariate und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert anhand Likelihood Ratio Test)

g: Ein spezifisches unerwünschtes Ereignis wird dargestellt, wenn Ereignisse bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm ODER Ereignisse bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm auftreten und ein signifikanter Unterschied bei Betrachtung der Zielpopulation vorliegt (p < 0,05)

h: WHO Stratum A umfasst die folgenden Länder: Australien, Belgien, Deutschland, Frankreich, Italien, Japan, Kanada, Schweiz, Spanien und Vereinigtes Königreich

KI: Konfidenzintervall; n.a.: not applicable (nicht anwendbar); PT: Preferred Terms; SOC: Systemorganklasse; WHO: World Health Organization

Für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT) für den PT Hyperthyreose (SOC Endokrine Erkrankungen) lässt sich eine potenzielle Effektmodifikation in der Subgruppe Alter (Jahre) beobachten.

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von p = 0,021 ergibt sich in den Subgruppen < 65 (HR [95 %-KI]: n.a. [n.a.; n.a.]; p < 0,001) und ≥ 65 (HR [95 %-KI]: 7,14 [2,11; 24,14]; p = 0,002) ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Pembrolizumab.

Für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT) für den PT Erbrechen (SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakt) lässt sich eine potenzielle Effektmodifikation in der Subgruppe Alter (Jahre) beobachten.

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von p = 0,015 ergibt sich in der Subgruppe ≥ 65 (HR [95 %-KI]: 8,03 [1,82; 35,36]; p = 0,006) ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Pembrolizumab. In der Subgruppe < 65 ergibt sich kein signifikanter Unterschied zwischen Pembrolizumab und Placebo.

Für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT) für den PT Bilirubin im Blut erhöht (SOC Untersuchungen) lässt sich eine potenzielle Effektmodifikation in der Subgruppe Alter (Jahre) beobachten.

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von p = 0,021 ergibt sich in der Subgruppe < 65 (HR [95 %-KI]: 0,08 [0,01; 0,65]; p = 0,017) ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab. In der Subgruppe ≥ 65 ergibt sich kein signifikanter Unterschied zwischen Pembrolizumab und Placebo.

Für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT) für den PT Arthralgie (SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen) lässt sich eine potenzielle Effektmodifikation in der Subgruppe nach Region beobachten.

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von $p = 0,018$ ergibt sich in der Subgruppe WHO Stratum A ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 2,02 [1,40; 2,91]; $p < 0,001$) zuungunsten von Pembrolizumab. In der Subgruppe Rest der Welt ergibt sich kein signifikanter Unterschied zwischen Pembrolizumab und Placebo.

Für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT) für den PT Ausschlag makulo-papuloes (SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes) lässt sich eine potenzielle Effektmodifikation in der Subgruppe nach Geschlecht beobachten.

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von $p = 0,011$ ergibt sich in der Subgruppe Weiblich ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 14,18 [3,35; 60,03]; $p < 0,001$) zuungunsten von Pembrolizumab. In der Subgruppe Männlich ergibt sich kein signifikanter Unterschied zwischen Pembrolizumab und Placebo.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT)

Tabelle 4-85: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) für die SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (KEYNOTE 716)

Studie: KEYNOTE 716 ^a	Pembrolizumab			Placebo			Pembrolizumab vs. Placebo		p-Wert für Inter- aktionstest ^f	
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Wochen [95 %-KI]	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] ^d	p-Wert ^{d,e}		
SOC ^g : Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts										
ECOG-Leistungsstatus										
0	450	13 (2,9)	Nicht erreicht [-; -]	449	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	< 0,001	0,007	
1	32	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	35	1 (2,9)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0,346		

a: Datenschnitt: 04. Januar 2022

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

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

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

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

f: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung und Subgruppe als Kovariate und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert anhand Likelihood Ratio Test)

g: Eine Systemorganklasse wird dargestellt, wenn Ereignisse bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm ODER Ereignisse bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm auftreten und ein signifikanter Unterschied bei Betrachtung der Zielpopulation vorliegt (p < 0,05)

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; KI: Konfidenzintervall; n.a.: not applicable (nicht anwendbar); SOC: Systemorganklasse

Für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) für die SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts lässt sich eine potenzielle Effektmodifikation in der Subgruppe nach ECOG-Leistungsstatus beobachten.

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von $p = 0,007$ ergibt sich in der Subgruppe ECOG-Leistungsstatus 0 ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: n.a. [n.a.; n.a.]; $p < 0,001$) zuungunsten von Pembrolizumab. In der Subgruppe ECOG-Leistungsstatus 1 ergibt sich kein signifikanter Unterschied zwischen Pembrolizumab und Placebo.

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

Tabelle 4-86: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) für die SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (KEYNOTE 716)

Studie: KEYNOTE 716 ^a	Pembrolizumab			Placebo			Pembrolizumab vs. Placebo		p-Wert für Inter- aktionstest ^f
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3- 5)	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Wochen [95 %-KI]	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] ^d	p-Wert ^{d,e}	
SOC ^g : Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts									
ECOG-Leistungsstatus									
0	450	22 (4,9)	Nicht erreicht [-; -]	449	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	< 0,001	0,018
1	32	1 (3,1)	Nicht erreicht [-; -]	35	1 (2,9)	Nicht erreicht [-; -]	1,08 [0,07; 17,32]	0,955	

a: Datenschnitt: 04. Januar 2022
b: Anzahl der Patienten: All-Participants-as-Treated Population
c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten
d: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate (Wald-Konfidenzintervall)
e: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme)
f: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung und Subgruppe als Kovariate und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert anhand Likelihood Ratio Test)
g: Eine Systemorganklasse wird dargestellt, wenn Ereignisse bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm ODER Ereignisse bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm auftreten und ein signifikanter Unterschied bei Betrachtung der Zielpopulation vorliegt (p < 0,05)
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; KI: Konfidenzintervall; n.a.: not applicable (nicht anwendbar); SOC: Systemorganklasse

Für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) für die SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts lässt sich eine potenzielle Effektmodifikation in der Subgruppe nach ECOG-Leistungsstatus beobachten.

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von $p = 0,018$ ergibt sich in der Subgruppe ECOG-Leistungsstatus 0 ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: n.a. [n.a.; n.a.]; $p < 0,001$) zuungunsten von Pembrolizumab. In der Subgruppe ECOG-Leistungsstatus 1 ergibt sich kein signifikanter Unterschied zwischen Pembrolizumab und Placebo.

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 den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) für einzelne PT durch das Merkmal Geschlecht (Männlich vs. Weiblich), Alter (Jahre) (< 65 vs. ≥ 65), und Region (WHO Stratum A vs. Rest der Welt), sowie für die Endpunkte Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) und Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) für die SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts durch das Merkmal ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1) ausgegangen.

4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

KEYNOTE 716

Publikationen

Luke JJ., Ascierto PA., Carlino MS., Gershenwald JE., Grob JJ., Hauschild A., et al. KEYNOTE-716: Phase III study of adjuvant pembrolizumab versus placebo in resected high-risk stage II melanoma. *Future Oncol.* 2020;16(3):4429-38 (89).

Luke JJ, Rutkowski P, Queirolo P, Del Vecchio M, Mackiewicz J, Chiarion-Sileni V, et al. Pembrolizumab versus placebo as adjuvant therapy in completely resected stage IIB or IIC melanoma (KEYNOTE-716): a randomised, double-blind, phase 3 trial. *The Lancet.* 2022;399(10336):1718-29 (90).

Studienberichte

Studienbericht KEYNOTE 716 (P716V01MK3475): Adjuvant Therapy with Pembrolizumab versus Placebo in Resected High-risk Stage II Melanoma: A Randomized, Double-blind Phase 3 Study (KEYNOTE 716) (87).

Studienbericht KEYNOTE 716 (P716V02MK3475): Adjuvant Therapy with Pembrolizumab versus Placebo in Resected High-risk Stage II Melanoma: A Randomized, Double-blind Phase 3 Study (KEYNOTE 716) (86).

Studienbericht KEYNOTE 716 (P716V03MK3475): Adjuvant Therapy with Pembrolizumab versus Placebo in Resected High-risk Stage II Melanoma: A Randomized, Double-blind Phase 3 Study (KEYNOTE 716) (88).

Studienregistereinträge

ClinicalTrials.gov

NCT03553836 - Safety and Efficacy of Pembrolizumab Compared to Placebo in Resected High-risk Stage II Melanoma (MK-3475-716/KEYNOTE 716) (83). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03553836>

EU Clinical Trials Register

2018-000669-35 - Adjuvant Therapy with Pembrolizumab versus Placebo in Resected High-risk Stage II Melanoma: A Randomized, Double-blind Phase 3 Study (KEYNOTE 716) (84). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000669-35

ICTRP Portal

NCT03553836 - Safety and Efficacy of Pembrolizumab Compared to Placebo in Resected High-risk Stage II Melanoma (MK-3475-716/KEYNOTE 716) (85). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03553836>

4.3.2 Weitere Unterlagen**4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien**

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn indirekte Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen. Das ist dann möglich, wenn keine direkten Vergleichsstudien für das zu bewertende Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen.

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie***

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

*Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche identifiziert wurden und bewerten Sie darüber hinaus deren Ähnlichkeit. Begründen Sie darauf basierend den Ein- bzw. Ausschluss von Studien für die von Ihnen durchgeführten indirekten Vergleiche. Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der für indirekte Vergleiche herangezogenen Studien. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.***

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus indirekten Vergleichen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-87: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
Nicht zutreffend					

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in drei Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-88: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

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

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-89: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend	

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

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

Tabelle 4-90: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-91: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)
Nicht zutreffend	

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Meta-Analysen dar. Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere inkonsistente Ergebnisse.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.1.3.3.

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.).** Benennen Sie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.**

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

Tabelle 4-92: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

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

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus nicht randomisierten vergleichenden Studien beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-93: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
Nicht zutreffend					

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Tabelle 4-94: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend	

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

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

Tabelle 4-95: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.1.3.3.**

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.

Generell sollte die Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens von Arzneimitteln auf RCT basieren, da diese die höchste Ergebnissicherheit aufweisen. Bei Studien mit besonders schutzbedürftigen Patienten, wie den pädiatrischen Patienten, unterliegt das Studiendesign einigen Limitationen.

Für Kinder und Jugendliche ab 12 Jahren und Erwachsenen mit einem Melanom in den Tumorstadien IIB oder IIC nach vollständiger Resektion wurde eine RCT identifiziert, welche unter Abschnitt 4.3.1 dargestellt wird, weshalb keine Suche nach weiteren Untersuchungen durchgeführt wurde.

Im Folgenden werden daher ausschließlich Kinder und Jugendliche ab 12 Jahren mit einem Melanom im Tumorstadium III nach vollständiger Resektion betrachtet. Für diese Patientenpopulation wurde keine RCT identifiziert. Für die Beantwortung der Fragestellung wurde daher in Ergänzung zur Recherche nach RCT auch nach pädiatrischen/adoleszenten RCT, nicht randomisierten kontrollierten Studien, einarmigen Studien, Beobachtungsstudien und prospektiven Studien ohne Einschränkung der Vergleichstherapie gesucht, um Evidenz der besten verfügbaren Evidenzstufe zu Pembrolizumab im zu bewertenden Anwendungsgebiet zu identifizieren. Jedoch wurde auch hier keine Studie identifiziert. Die in Modul 4B identifizierte Studie KEYNOTE 051 ist neben der KEYNOTE 716 die einzige weitere relevante Studie zu Pembrolizumab bei Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren mit einem Melanom, jedoch im Anwendungsgebiet B der vorliegenden Nutzenbewertung. Wie auch im Rahmen des Zulassungsprozesses von der EMA akzeptiert, lassen sich Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit von Erwachsenen auf Kinder und Jugendliche ab 12 Jahren bedingt übertragen. Unterstützend wird hierfür für die vorliegende Zulassungserweiterung die Studie KEYNOTE 051 (siehe auch Modul 4B) herangezogen, die Patienten mit einem fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierenden) Melanom aber auch mit anderen Tumorentitäten, wie dem Hodgkin-Lymphom, einschließt. Des Weiteren stehen klinische Daten zu Wirksamkeit und Sicherheit von Pembrolizumab bei erwachsenen Melanom-Patienten mit den Studien KEYNOTE 006 (G-BA Vorgangsnummer 2015-08-15-D-186) und KEYNOTE 054 (G-BA Vorgangsnummer 2019-04-01-D-446) zur Verfügung, sowie mit der hier betrachteten KEYNOTE 716.

Ergebnisse

Die verfügbaren Daten zu pädiatrischen Patienten aus der Studie KEYNOTE 051 zeigen, dass das Sicherheitsprofil von Pembrolizumab als Monotherapie bei pädiatrischen und erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenen Krebserkrankungen als vergleichbar angesehen werden kann und im Hinblick auf die vorliegenden Studiendaten keine neuen Sicherheitssignale aufgetreten sind. Dies wird auch für Kinder und Jugendliche ab 12 Jahren mit einem Melanom im Tumorstadium III nach vollständiger Resektion angenommen.

Die Studie KEYNOTE 051 wurde für die Zulassungserweiterung für pädiatrische Patienten mit Melanom, also für das vorliegende Anwendungsgebiet A und B (siehe Modul 4B) zur Zulassung eingereicht, um die Bereitstellung der verfügbaren Sicherheitsdaten bei pädiatrischen Patienten mit fortgeschrittenen Krebserkrankungen zu gewährleisten. Darüber hinaus hat die Studie KEYNOTE 051 die Wirksamkeit von Pembrolizumab bei einer Kohorte pädiatrischer Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem klassischen Hodgkin-Lymphom (rrcHL) gezeigt, was zur Zulassung für die pädiatrischen Patienten ab 3 Jahren mit rrcHL nach Versagen einer autologen Stammzelltransplantation (auto-SZT) oder nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien, wenn eine auto-SZT nicht in Frage kommt, geführt hat. Auch für die vorliegende Indikationserweiterung wird aufgrund der Ähnlichkeit der Erkrankung von Erwachsenen und Kindern und Jugendlichen (siehe Modul 3A) sowie der Vergleichbarkeit des Wirkmechanismus (siehe Modul 2) die Wirksamkeit von Pembrolizumab bei Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren mit einem Melanom im Tumorstadium III nach vollständiger Resektion durch Extrapolation angenommen.

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

4.3.2.3.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Tabelle 4-96: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
KEYNOTE 051	ja	ja	Phase I ^a : abgeschlossen Phase II ^a : laufend	Geschätzte Studiendauer: 89 Monate Datenschnitt/e ^b : 03.09.2018 (Interimsanalyse 8) 10.01.2020 (Interimsanalyse 9 und 10) 18.01.2022 (Interimsanalyse 11)	Phase I (<u>Dosisfindung</u>): Pembrolizumab, 2 mg/kg KG (Dosiseskulation bis 5 oder 10 mg/kg KG; Maximum: 200 mg) i.v. alle drei Wochen Phase II: Pembrolizumab 2 mg/kg KG (Maximum: 200 mg) i.v. alle drei Wochen

a: Die Phase I der KEYNOTE 051 ist bereits abgeschlossen und bildete eine Dosisfindungsstudie zur Untersuchung der Pharmakokinetik, Pharmakodynamik, Sicherheit und Verträglichkeit von Pembrolizumab bei pädiatrischen Patienten mit fortgeschrittenem Melanom oder PD-L1-positiven fortgeschrittenen, rezidivierenden oder refraktären soliden Tumoren oder Lymphomen. Die Phase II der KEYNOTE 051 ist noch laufend und bewertet die Sicherheit und Wirksamkeit der empfohlenen Dosis von Pembrolizumab in den folgenden Kohorten: rrcHL; fortgeschrittenes Melanom; PD-L1-positive fortgeschrittene, rezidivierende oder refraktäre solide Tumore oder andere Lymphome; fortgeschrittene, rezidivierende oder refraktäre MSI-H solide Tumore. Die Rekrutierung ist noch laufend und wird für alle Kohorten ausgenommen der Patienten mit rezidivierenden oder refraktären soliden Tumoren oder Lymphomen fortgesetzt.

b: Für die Studie KEYNOTE 051 sind keine Datenschnitte gemäß Protokoll präspezifiziert. Für die Studie KEYNOTE 051 liegen zum Zeitpunkt der Einreichung elf Interimsanalysen basierend auf den Datenschnitten vom 29.12.2015, 22.01.2016, 12.07.2016, 07.11.2016, 17.02.2017, 10.10.2017, 16.02.2018, 03.09.2018, 10.01.2020 und 18.01.2022 vor. Der Datenschnitt vom 10.01.2020 ist Grundlage für Interimsanalyse 9 und Interimsanalyse 10. Für die ersten sieben und den zehnten Datenschnitte liegen keine Studienberichte vor, es wurden lediglich Kongress-Präsentationen bzw. für den zehnten Datenschnitt Auswertungen für regulatorische Zwecke erstellt (93-97). Die Ergebnisse der Interimsanalyse 8 (Datenschnitt vom 03.09.2018) sind im ersten Studienbericht für die Studie KEYNOTE 051 dargestellt und wurden der Zulassungsbehörde im Rahmen des pädiatrischen Prüfkonzeptes übermittelt. Die Ergebnisse der Interimsanalyse 9 (Datenschnitt vom 10.01.2020) sind im zweiten Studienbericht für die Studie KEYNOTE 051 dargestellt und wurden der Zulassungsbehörde im aktuellen Verfahren übermittelt. Die Ergebnisse der Interimsanalyse 11 (Datenschnitt vom 18.01.2022) sind im dritten Studienbericht für die Studie KEYNOTE 051 dargestellt. Dieser enthält keine aktualisierte Auswertung der Melanom-Patienten und wurde deshalb auch nicht zur Zulassung im aktuellen Verfahren eingereicht.

i.v.: intravenös; kg: Kilogramm; KG: Körpergewicht; mg: Milligramm; MSI-H: hochfrequente Mikrosatelliten-Instabilität; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; rrcHL: rezidivierendes oder refraktäres klassisches Hodgkin-Lymphom

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-96 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Der Stand der Information in Tabelle 4-96 ist der 22.05.2022.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-10 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-97: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – weitere Untersuchungen

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
KEYNOTE 051	Nicht E1

Die Studie KEYNOTE 051 wird in den nachfolgenden Abschnitten nicht detaillierter aufgeführt, da das Einschlusskriterien E1 nicht erfüllt ist. Es befinden sich keine Kinder und Jugendlichen ab 12 Jahren mit einem Melanom im Tumorstadium III nach vollständiger Resektion in dieser Studie.

4.3.2.3.1.2 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.

Tumorstadium III, Patienten von 12 bis 17 Jahren

Die in Abschnitt 4.2.3.2 beschriebene systematische bibliografische Literaturrecherche wurde am 10.05.2022 in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und Cochrane auf der OVID-Plattform durchgeführt. Die Suche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Pembrolizumab ergab insgesamt 485 Treffer. Nach automatisiertem und händischem Ausschluss der Duplikate ($n = 71$) wurden die verbleibenden 414 Publikationen gemäß den definierten Einschlusskriterien in Abschnitt 4.2.2 (Tabelle 4-4) von zwei Personen unabhängig voneinander hinsichtlich ihrer Relevanz gesichtet. Basierend auf den Informationen aus Titel und – soweit vorhanden – Abstracts wurden 405 Publikationen als nicht relevant eingestuft und ausgeschlossen. Die verbleibenden 9 Publikationen wurden im Volltext gesichtet. Von den verbleibenden 9 Publikationen erfüllten 0 Publikation die Einschlusskriterien (Abbildung 69).

Die Suchstrategien samt Trefferzahlen sind in Anhang 4-A4 angegeben. Die ausgeschlossenen Publikationen sind in Anhang 4-C4 unter Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes aufgeführt.

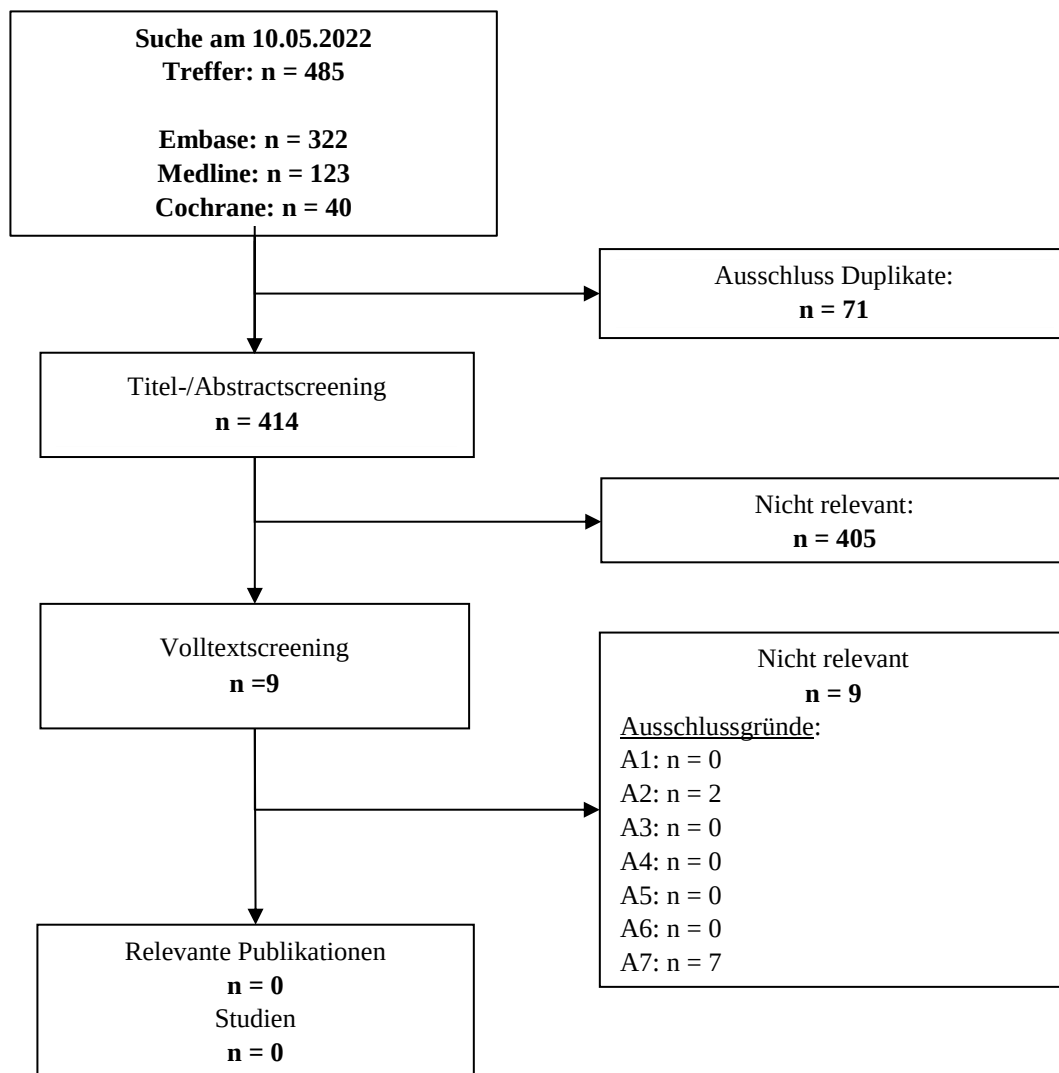


Abbildung 69: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – weitere Untersuchungen

4.3.2.3.1.3 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 4-10) 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.

Tumorstadium III, Patienten von 12 bis 17 Jahren

Die Suche erfolgte am 03.05.2022 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 4-4) auf ihre Relevanz bewertet. Es wurde keine relevante Studie identifiziert.

Die Suchstrategien samt Trefferzahlen sind in Anhang 4-B4 angegeben. Die ausgeschlossenen Studien sind in Anhang 4-D4 unter Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes aufgeführt

Tabelle 4-98: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – weitere Untersuchungen

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)
Es wurden keine weiteren Untersuchungen identifiziert.				
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				

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

Der Stand der Information in Tabelle 4-12 ist der 03.05.2022.

4.3.2.3.1.4 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 4-10) 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.

Da in der Studienregistersuche bzw. der bibliografischen Literaturrecherche keine relevanten Studien identifiziert wurden, wurde keine Suche nach Studien auf der Internetseite des G-BA durchgeführt.

Tabelle 4-99: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – weitere Untersuchungen

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

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-13 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.

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.1.5 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 4-100: Studienpool – weitere Untersuchungen 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])
-	-	-	-	-	-	-
a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA						

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.

4.3.2.3.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. 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.

Nicht zutreffend.

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.

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.2 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.

Nicht zutreffend.

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

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.

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.3.1 Nebenwirkungen – weitere Untersuchungen

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

Nicht zutreffend.

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.1.3.3.***

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.

Tumorstadium IIB/C, Patienten ab 12 Jahren

Die Ermittlung des Ausmaßes des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens von Pembrolizumab als Monotherapie wird auf Grundlage der randomisierten, multizentrischen Placebo-kontrollierten doppelblinden Phase-III-Zulassungsstudie KEYNOTE 716 vorgenommen.

Die KEYNOTE 716 zielt auf die Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Pembrolizumab gegenüber Placebo zur adjuvanten Behandlung des Melanoms im Tumorstadium IIB/C nach vollständiger Resektion bei Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren und Erwachsenen ab. Neben dem primären Endpunkt der Studie Rezidivfreies Überleben, stehen auch weitere patientenrelevante Endpunkte zur Verfügung und ermöglichen somit eine valide Beurteilung des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens von Pembrolizumab als Monotherapie.

MSD folgt der Entscheidung des G-BA hinsichtlich der zVT „Beobachtendes Abwarten“ für die unter Anwendungsgebiet A betrachtete Patientenpopulation in den Tumorstadien IIB oder IIC nach vollständiger Resektion (siehe auch Abschnitt 3.1.2 im Modul 3A). Damit erbringt MSD für das Anwendungsgebiet den Nachweis des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens gegenüber der vom G-BA definierten zVT anhand eines direkten Vergleichs (siehe Abschnitt 4.3.1.3).

Gemäß der Verfo des G-BA entspricht die Studie KEYNOTE 716 der Evidenzstufe Ib (6). Das Verzerrungspotenzial der Studie wird als niedrig eingeschätzt, sodass von einer hohen Studienqualität ausgegangen werden kann (siehe Ausführungen in Abschnitt 4.3.1.2.2). Auf Endpunktebene kann im Hinblick auf das Rezidivfreie Überleben, die Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod, die Krankheitssymptomatik und den Gesundheitszustand sowie die Gesundheitsbezogene Lebensqualität und die Nebenwirkungen von einem niedrigen Verzerrungspotenzial und damit einer hohen Ergebnissicherheit ausgegangen werden.

Insgesamt erlaubt die Studie KEYNOTE 716 einen aussagekräftigen Nachweis über den Zusatznutzen von Pembrolizumab und die Aussagesicherheit der Ergebnisse ist als hoch einzustufen. Demzufolge lässt sich auf deren Basis ein Hinweis für den Zusatznutzen von Pembrolizumab ableiten.

Tumorstadium III, Patienten von 12 bis 17 Jahren

Für Kinder und Jugendliche ab 12 Jahren mit einem Melanom im Tumorstadium III nach vollständiger Resektion liegt weder eine RCT noch eine andere Studie mit geringerer

Evidenzstufe vor. Daher wird dem Vorgehen der EMA gefolgt, die im Rahmen des Zulassungsprozesses die verfügbare Evidenz aus weiteren Studien mit Pembrolizumab bewertet und somit auch die vorliegende Evidenz aus der Studie KEYNOTE 051 zu Wirksamkeit und Sicherheit bei Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren heranzieht. Des Weiteren unterstützen Wirksamkeitsdaten und Daten zur Sicherheit aus Studien mit erwachsenen Melanom-Patienten dieses Vorgehen (KEYNOTE 006, KEYNOTE 054, KEYNOTE 716).

Ein Evidenztransfer erlaubt es gemäß EU-Kinderverordnung (EG) Nr. 1901/2006 und in Anlehnung an das „Reflection paper on the use of extrapolation in the development of medicines for paediatrics“ der EMA, Erkenntnisse über die Wirksamkeit und Sicherheit von Pembrolizumab von Erwachsenen auf Kinder und Jugendliche zu übertragen (8, 9). Auch im Rahmen der Nutzenbewertung ist die Übertragung von Evidenz von Erwachsenen auf Kinder und Jugendliche in der AM-NutzenV verankert (10).

In diesem Fall kann ein sachgerechter Evidenztransfer, der rein formal den Ansprüchen des G-BA gerecht wird, nicht vorgelegt werden, obwohl die Vergleichbarkeit hinsichtlich des Wirkmechanismus des Arzneimittels (siehe Modul 2) und des Erkrankungsbildes (siehe Modul 3A) zwischen Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren mit einem Melanom im Tumorstadium III (nach vollständiger Resektion) und Erwachsenen mit einem Melanom im Tumorstadium III (nach vollständiger Resektion) gegeben ist und im Rahmen der Zulassung ebenfalls diskutiert wurde. Grund hierfür ist die zusätzliche Anforderung des G-BA, die Daten von Kindern und Jugendlichen sowie von Erwachsenen hinsichtlich derselben zVT zu vergleichen. Da jedoch für Kinder und Jugendliche im Stadium III weder eine solche vergleichende Studie noch eine einarmige Studie oder sonstige Evidenz vorliegt und zusätzlich MSD keine vergleichende Studie mit Erwachsenen mit einem Melanom im Tumorstadium III (nach vollständiger Resektion) mit der vom G-BA festgelegten zVT für Kinder und Jugendliche bekannt ist, kann rein formal gemäß G-BA-Kriterien kein sachgerechter Evidenztransfer durchgeführt werden.

Um dennoch dem ungedeckten therapeutischen Bedarf gerecht zu werden und insbesondere den Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren eine zugelassene Behandlungsoption zur Verfügung zu stellen, wurde die Zulassung für diese Patientenpopulation unter Heranziehen der vorliegenden Evidenz bei erwachsenen Melanom-Patienten sowie pädiatrischen Patienten mit fortgeschrittenen Krebserkrankungen erteilt. Insgesamt erlaubt diese besondere Situation der Vorgehensweise der EMA zu folgen und somit die Aussagesicherheit des Zusatznutzens für Kinder und Jugendliche ab 12 Jahren mit einem Melanom im Tumorstadium III (nach vollständiger Resektion) als Anhaltspunkt einzustufen.

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.

Tumorstadium IIB/C, Patienten ab 12 Jahren

Die Ableitung des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens im vorliegenden Anwendungsgebiet erfolgt auf Basis der Gesamtstudienpopulation der Studie KEYNOTE 716. In dieser Studie erfolgte die Verabreichung des zu bewertenden Arzneimittels zulassungskonform und mit Placebo im Kontrollarm wird die zVT „Beobachtendes Abwarten“ korrekt umgesetzt. Für die Endpunktkategorie Mortalität liegen zum Zeitpunkt der Einreichung des vorliegenden Dokuments keine bewertungsrelevanten Daten für die Studie KEYNOTE 716 vor. In den bisher erfolgten Datenschnitten, auch im aktuellen Datenschnitt (Interimsanalyse III) vom 04.01.2022, war keine Auswertung des sekundären Endpunkts Gesamtüberleben vorgesehen.

Im Einzelnen begründet sich der Zusatznutzen von Pembrolizumab zur adjuvanten Behandlung des Melanoms in den Tumorstadien IIB oder IIC nach vollständiger Resektion bei Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren und Erwachsenen in Bezug auf die Endpunktkategorien Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen wie folgt:

Morbidität

Der Zusatznutzen in der Kategorie Morbidität wird vorrangig anhand des Endpunkts Rezidivfreies Überleben bewertet, da die Vermeidung des Auftretens eines Rezidivs dem primären Behandlungsziel in der adjuvanten Behandlung des Melanoms entspricht. Daneben

ist das Fernmetastasenfreie Überleben ein entscheidender Endpunkt für den Therapieerfolg. Zusätzlich werden in der Kategorie Morbidität die Endpunkte Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod, die Symptomskalen Erschöpfung, Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen, Atemnot (Dyspnoe), Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Verstopfung, Diarrhö des EORTC QLQ-C30 und die visuelle Analogskala (VAS) des EQ-5D betrachtet.

Rezidivfreies Überleben

Für den primären Endpunkt Rezidivfreies Überleben der Studie KEYNOTE 716 zeigt sich bezogen auf den Datenschnitt vom 04.01.2022 ein statistisch signifikanter Vorteil (HR [95 %-KI]: 0,64 [0,50; 0,84]; $p < 0,001$) zugunsten von Pembrolizumab gegenüber Placebo. Dies entspricht einer Verringerung des Risikos für das Auftreten eines Rezidivs unter Pembrolizumab im Vergleich zu beobachtendem Abwarten um 36 %. Unter Pembrolizumab traten bei 8,4 % der Patienten Fernmetastasen auf, im Kontrollarm bei 14,5 % der Patienten. Lokale Rezidive traten bei 4,9 % der Patienten unter Pembrolizumab auf und bei 5,3 % der Patienten im Kontrollarm, Regionäre Rezidive bei 3,1 % der Patienten unter Pembrolizumab und bei 4,9% der Patienten im Kontrollarm.

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

Für den Endpunkt Rezidivfreies Überleben ergibt sich somit ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** von Pembrolizumab gegenüber Placebo.

Fernmetastasenfreies Überleben

Für den sekundären Endpunkt Fernmetastasenfreies Überleben der Studie KEYNOTE 716 zeigt sich bezogen auf den Datenschnitt vom 04.01.2022 ein statistisch signifikanter Vorteil (HR [95 %-KI]: 0,64 [0,47; 0,88]; $p = 0,006$) zugunsten von Pembrolizumab gegenüber Placebo. Die mediane Zeit des Fernmetastasenfreien Überlebens wurde in beiden Behandlungsarmen nicht erreicht.

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

Für den Endpunkt Fernmetastasenfreies Überleben ergibt sich somit ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** von Pembrolizumab gegenüber Placebo.

Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod

Bezüglich des Endpunkts Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil (HR [95 %-KI]: 0,51 [0,38; 0,69]; $p < 0,001$) zugunsten von Pembrolizumab gegenüber Placebo.

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

Für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod ergibt sich somit ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** von Pembrolizumab gegenüber Placebo.

Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand

Für den Endpunkt Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand zeigt sich weder in den Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 noch der EQ-5D VAS ein klinisch relevanter Unterschied zwischen Pembrolizumab und Placebo. Somit ist festzuhalten, dass die Behandlung mit Pembrolizumab im vorliegenden Anwendungsgebiet trotz höherer Raten bei den unerwünschten Ereignissen im Vergleich zu Placebo über den gesamten Zeitverlauf keine klinisch relevanten negativen Auswirkungen auf die Krankheitssymptomatik und den Gesundheitszustand hat.

Unabhängig von dem Vergleich zu Placebo, zeigt sich bei der Betrachtung der Krankheitssymptomatik und des Gesundheitszustands über den Zeitverlauf der Behandlung mit Pembrolizumab zudem, dass diese sich nicht relevant verschlechtern, sondern auf gleichem Niveau bleiben.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Krankheitssymptomatik (anhand des EORTC QLQ-C30) und Gesundheitszustand (anhand der EQ-5D VAS) ist als niedrig zu bewerten.

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

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Der Zusatznutzen für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde anhand des Globalen Gesundheitsstatus und der Funktionsskalen Körperliche Funktion, Rollenfunktion, Emotionale Funktion, Kognitive Funktion und Soziale Funktion des EORTC QLQ-C30 bewertet.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität ist als niedrig zu bewerten.

In allen Endpunkten zeigt sich kein klinisch relevanter Unterschied zwischen Pembrolizumab und Placebo. Somit ist festzuhalten, dass die Behandlung von Pembrolizumab im vorliegenden Anwendungsgebiet trotz höherer UE-Raten im Vergleich zu Placebo keine negativen Auswirkungen auf die Gesundheitsbezogene Lebensqualität hat.

Für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität ist ein **Zusatznutzen** von Pembrolizumab gegenüber Placebo als **nicht belegt** anzusehen. Die Tatsache, dass im kurativen Setting, während der adjuvanten Behandlung des Melanoms, die Lebensqualität im Vergleich zum beobachtenden Abwarten über die Zeit erhalten bleibt, wird als Erfolg angesehen. Die Gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten wird durch die aktive Therapie mit Pembrolizumab nicht beeinträchtigt.

Nebenwirkungen

Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten

Bei den Gesamtraten der unerwünschten Ereignisse zeigen sich bei den Schwere unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad 3-5) (HR [95 %-KI]: 1,57 [1,21; 2,04]; $p < 0,001$) und bei Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (HR [95 %-KI]: 4,18 [2,61; 6,69]; $p < 0,001$) signifikante Unterschiede zuungunsten von Pembrolizumab im Vergleich zu Placebo.

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

In der Gesamtschau zeigen sich, wie bei einer Placebo-kontrollierten Studie zu erwarten, Effekte zuungunsten von Pembrolizumab. Jedoch ist festzuhalten, dass das Verträglichkeitsprofil von Pembrolizumab im vorliegenden Anwendungsgebiet konsistent mit den bisherigen Erkenntnissen aus früheren Pembrolizumab-Studien ist. Es wurden keine neuen Sicherheitssignale beobachtet und das bei Patienten in der Studie KEYNOTE 716 beobachtete Sicherheitsprofil von Pembrolizumab stimmt in der Gesamtschau mit dem (bereits in der Fachinformation ausgewiesenen) Sicherheitsprofil von Pembrolizumab überein. Des Weiteren konnte in einer Untersuchung von Kilbridge et al. gezeigt werden, dass Melanom-Patienten im adjuvanten Setting bereit sind, Nebenwirkungen einer Interferonbehandlung in Kauf zu nehmen, um eine mögliche Verlängerung des krankheitsfreien Überlebens (DFS) zu erzielen (98). Eine Studie von Kähler et al. konnte diese Ergebnisse bezogen auf den deutschen Versorgungskontext bestätigen (99).

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

Fazit

Die für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogene Studie KEYNOTE 716 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 716 lässt sich somit ein Hinweis für einen Zusatznutzen ableiten.

Insgesamt erweist sich Pembrolizumab im vorliegenden Anwendungsgebiet als ein äußerst effektives Arzneimittel bei der adjuvanten Behandlung des Melanoms im Tumorstadium IIB/C nach vollständiger Resektion bei Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren und Erwachsenen. Durch eine Behandlung mit Pembrolizumab kann von einer gegenüber der zVT bisher nicht erreichten deutlichen Verbesserung des therapielevanten Nutzens ausgegangen werden. Im Vergleich zum beobachtenden Abwarten (in der Studie als Placebo-Gabe operationalisiert) ermöglicht die Anwendung von Pembrolizumab eine deutliche Verringerung des Risikos für das Auftreten eines Rezidivs, im Speziellen auch das Auftreten einer Fernmetastase, und damit letztlich eine langfristige und dauerhafte Krankheitsfreiheit. Unter der Behandlung mit

Pembrolizumab benötigten weniger Patienten eine Folgetherapie, welche eine körperliche und psychosoziale Belastung für den Patienten darstellt. Zusätzlich zeigte sich für Pembrolizumab ein Vorteil in der Zeit bis zur ersten Folgetherapie, ein unmittelbares Maß für die Wirksamkeit der adjuvanten Therapie.

Wie bei einer Placebo-kontrollierten Studie zu erwarten, zeigen sich bei den Unerwünschten Ereignissen Effekte zuungunsten von Pembrolizumab. Jedoch ist festzuhalten, dass das Verträglichkeitsprofil von Pembrolizumab im vorliegenden Anwendungsgebiet konsistent mit den bisherigen Erkenntnissen aus früheren Pembrolizumab-Studien ist. Es wurden keine neuen Sicherheitssignale beobachtet und das bei Patienten in der Studie KEYNOTE 716 beobachtete Sicherheitsprofil von Pembrolizumab stimmt in der Gesamtschau mit dem (bereits in der Fachinformation ausgewiesenen) Sicherheitsprofil von Pembrolizumab überein. Zudem konnten bei den Immunvermittelten unerwünschten Ereignissen keine neuen indikationsspezifischen immunvermittelten unerwünschten Ereignisse unter Pembrolizumab festgestellt werden. Die Ereignisse in der Kategorie Nebenwirkungen werden vor dem Hintergrund des vorliegenden kurativen Therapieanspruches gewichtet. Diese stellen die Vorteile in der Vermeidung von Rezidiven nicht infrage.

Bei den patientenberichteten Endpunkten zu Lebensqualität und Krankheitssymptomatik ergibt sich kein klinisch relevanter Unterschied zwischen Pembrolizumab und Placebo. Somit ist anzunehmen, dass die erhöhten UE-Raten die Krankheitssymptomatik, den Gesundheitszustand und die Gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten, welche mit Pembrolizumab behandelt werden, nicht beeinflussen.

Zusammenfassend steht der ausgeprägten Wirksamkeit von Pembrolizumab im vorliegenden Anwendungsgebiet ein zu bisherigen Erkenntnissen konsistentes Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil gegenüber. Erwartungsgemäß wird die Verminderung von Rezidiven zwar von einer höheren Rate der unerwünschten Ereignisse begleitet, jedoch wird die Vermeidung eines Rezidivs, einer Fernmetastase und einer Folgetherapie als deutlich wichtiger angesehen und ist primäres Behandlungsziel bei der adjuvanten Behandlung des Melanoms. Zudem ergaben sich trotz höherer Raten bei den unerwünschten Ereignissen keine negativen Auswirkungen auf die Krankheitssymptomatik und die Gesundheitsbezogene Lebensqualität, weshalb aus Sicht von MSD das Ausmaß des Zusatznutzens durch die unerwünschten Ereignisse nicht herabgestuft werden sollte. Zusammenfassend bedeutet dies, dass Patienten bei der adjuvanten Behandlung des Melanoms im Tumorstadium IIB/C nach vollständiger Resektion bei Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren und Erwachsenen durch eine Pembrolizumab-Behandlung zum einen von der beträchtlichen Wirksamkeit von Pembrolizumab profitieren, zum anderen aber keine Nachteile hinsichtlich der Krankheitssymptomatik und der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität zu befürchten haben.

In der Gesamtschau ergibt sich somit ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** von Pembrolizumab im Vergleich zum beobachtenden Abwarten bei der adjuvanten Behandlung des Melanoms im Tumorstadium IIB/C nach vollständiger Resektion bei Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren und Erwachsenen.

Tumorstadium III, Patienten von 12 bis 17 Jahren

Wie in Abschnitt 4.4.1 beschrieben, wird von einer Vergleichbarkeit hinsichtlich des Wirkmechanismus des Arzneimittels (siehe Modul 2A) und dem Erkrankungsbild (siehe Modul 3A) zwischen Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren mit einem Melanom im Tumorstadium III (nach vollständiger Resektion) und Erwachsenen mit einem Melanom im Tumorstadium III (nach vollständiger Resektion) ausgegangen.

Die verfügbaren Daten zu pädiatrischen Patienten aus der Studie KEYNOTE 051 (siehe Modul 4B) zeigen, dass das Sicherheitsprofil von Pembrolizumab als Monotherapie bei pädiatrischen und erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenen Krebserkrankungen als vergleichbar angesehen werden kann und im Hinblick auf die vorliegenden Studiendaten keine neuen Sicherheitssignale aufgetreten sind. Dies wird auch für Kinder und Jugendliche ab 12 Jahren mit einem Melanom im Tumorstadium III nach vollständiger Resektion angenommen.

Die Studie KEYNOTE 051 wurde für die Zulassungserweiterung für pädiatrische Patienten mit Melanom, also für das vorliegende Anwendungsgebiet A und B zur Zulassung eingereicht, um die Bereitstellung der verfügbaren Sicherheitsdaten bei pädiatrischen Patienten mit fortgeschrittenen Krebserkrankungen zu gewährleisten. Darüber hinaus hat die Studie KEYNOTE 051 die Wirksamkeit von Pembrolizumab bei einer Kohorte pädiatrischer Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem klassischem Hodgkin-Lymphom (rrcHL) gezeigt, was zur Zulassung für die pädiatrischen Patienten ab 3 Jahren mit rrcHL nach Versagen einer autologen Stammzelltransplantation (auto-SZT) oder nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien, wenn eine auto-SZT nicht in Frage kommt, geführt hat (1). Auch für die vorliegende Indikationserweiterung wird aufgrund der Ähnlichkeit der Erkrankung von Erwachsenen und Kindern und Jugendlichen (siehe Modul 3A) sowie der Vergleichbarkeit des Wirkmechanismus (siehe Modul 2) die Wirksamkeit von Pembrolizumab bei Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren mit einem Melanom im Tumorstadium III nach vollständiger Resektion durch Extrapolation angenommen.

Um dem ungedeckten therapeutischen Bedarf gerecht zu werden und insbesondere den Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren eine zugelassene Behandlungsoption zur Verfügung zu stellen, wurde die Zulassung für diese Patientenpopulation auf Basis der verfügbaren Evidenz erteilt.

Durch die Zulassung ist in dieser besonderen Situation ein Nutzen durch die Verfügbarkeit einer zugelassenen Behandlungsoption für Kinder und Jugendliche ab 12 Jahren mit einem Melanom im Tumorstadium III nach vollständiger Resektion gegeben. Bei der Beratung 2021-B-272 zur zVT mit dem G-BA wurden die Stellungnahmen der medizinischen Fachgesellschaften (ADO der DKG, DDG, DGHO) zu den möglichen Therapieoptionen besprochen. Hierbei wurden die Therapieoptionen genannt, die letztendlich auch in der Niederschrift zu finden sind. Darüber hinaus wurde aber auch Pembrolizumab als eine adäquate Therapieoption für Kinder und Jugendliche ab 12 Jahren mit einem Melanom im Tumorstadium III genannt. Somit kann unter Berücksichtigung des therapeutischen Bedarfs und der Stellungnahmen der medizinischen Fachgesellschaften Pembrolizumab in der patientenindividuellen Abwägung eine relevante

Therapieoption darstellen. Da Pembrolizumab als Monotherapie nicht als zVT für sich selbst gelistet werden kann, scheidet es als zVT hinsichtlich der Fragestellung der Nutzenbewertung aus.

Fazit

Insgesamt wird aufgrund dieser besonderen Situation der Vorgehensweise der EMA sowie den medizinischen Fachgesellschaften gefolgt und Pembrolizumab als relevante Therapieoption gewertet. Aus den beschriebenen Gründen kann der Zusatznutzen nicht quantifiziert werden, weswegen ein **Anhaltspunkt** für einen **nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** abgeleitet wird.

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 4-101: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Kinder und Jugendliche ab 12 Jahren und Erwachsene mit einem Melanom in den Tumorstadien IIB oder IIC nach vollständiger Resektion	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
Kinder und Jugendliche ab 12 Jahren mit einem Melanom im Tumorstadium III nach vollständiger Resektion	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Nicht zutreffend.

4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Nicht zutreffend.

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

Nicht zutreffend.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005¹⁸, Molenberghs 2010¹⁹). 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 2006²⁰) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und

¹⁸ Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.

¹⁹ 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.

²⁰ Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.

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 2006²¹) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
- Untersuchungen zur Robustheit
- ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Nicht zutreffend.

4.6 Referenzliste

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

1. Merck Sharp & Dohme B.V. NL-Haarlem. Fachinformation KEYTRUDA® (Pembrolizumab) 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Juni 2022.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung vom 12. August 2021: 2021-B-162 Pembrolizumab zur Behandlung des Melanoms im Tumorstadium IIB/C. 2021.

²¹ Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.

3. Europäische Kommission. DURCHFÜHRUNGSBESCHLUSS DER KOMMISSION vom 30.11.2021 über den Widerruf der durch die Entscheidung K(2000)574 erteilten Zulassung des Humanarzneimittels "IntronA - Interferon alfa-2b" auf Antrag des Zulassungsinhabers. 2021. Verfügbar unter: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2021/20211130153944/dec_153944_de.pdf. [Zugriff am: 11.05.2022]
4. Informationsstelle für Arzneispezialitäten – IFA GmbH. IFA-Auftragsbestätigung zur außer Vertriebsnahme von IntronA. 2021.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung vom 21. Oktober 2021: 2021-B-272 Pembrolizumab zur adjuvanten Behandlung des Melanoms im Tumorstadium III bei Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren und Erwachsenen. 2021.
6. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses, zuletzt geändert durch den Beschluss vom 20. Januar 2022, in Kraft getreten am 11. Mai 2022. 2022.
7. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden Version 6.1 vom 24. Januar. 2022. Verfügbar unter: <https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden-v6-1.pdf>. [Zugriff am: 27.01.2022]
8. European Medicines Agency (EMA). Reflection paper on the use of extrapolation in the development of medicines for paediatrics. 2018. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/adopted-reflection-paper-use-extrapolation-development-medicines-paediatrics-revision-1_en.pdf. [Zugriff am: 19.01.2022]
9. Europäische Union (EU). Verordnung (EG) Nr. 1901/2006 des europäischen Parlaments und des Rates vom 12. Dezember 2006 über Kinderarzneimittel und zur Änderung der Verordnung (EWG) Nr. 1768/92, der Richtlinien 2001/20/EG und 2001/83/EG sowie der Verordnung (EG) Nr. 726/2004. Stand: 27.12.2006. Amtsblatt der Europäischen Union L 378/1. 2006. Verfügbar unter: <https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2006:378:0001:0019:DE:PDF>. [Zugriff am: 25.01.2022]
10. Bundesministerium für Gesundheit (BMG). Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach §35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130bSGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV). Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung vom 28. Dezember 2010 (BGBl. I S. 2324), die zuletzt durch Artikel13 des Gesetzes vom 9. August 2019 (BGBl. I S. 1202) geändert worden ist. 2010. Verfügbar unter: <https://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/AM-NutzenV.pdf>. [Zugriff am: 11.05.2022]
11. 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.
12. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 769: Lenvatinib (Schilddrüsenkarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2019.
13. European Medicines Agency (EMA). Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. Rev.5. 2017. Verfügbar unter: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2017/11/WC500238764.pdf. [Zugriff am: 09.02.2021]

14. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF) und Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie e.V. (DGHO). Nutzenbewertung von Medikamenten in der Onkologie. 2010.
15. Steinbach J, Vordermark D, Gutzmer R. ZNS-Metastasen – eine interdisziplinäre Herausforderung. Onkologie. 2013;36 Suppl 4:2-6. ZNS-Metastasen--eine interdisziplinäre Herausforderung.
16. 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 – Pertuzumab (neues Anwendungsgebiet: Melanom, adjuvante Therapie). 2019.
17. Leitlinienprogramm Onkologie (DKG; DKH; AWMF). S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms - Langversion 3.3. AWMF Registernummer: 032/024OL- Juli 2020. Verfügbar unter: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-024OLl_S3_Melanom-Diagnostik-Therapie-Nachsorge_2020-08.pdf. [Zugriff am: 13.05.2022]
18. Rockberg J, Amelio JM, Taylor A, Jörgensen L, Ragnhammar P, Hansson J. Epidemiology of cutaneous melanoma in Sweden—Stage-specific survival and rate of recurrence. International Journal of Cancer. 2016;139(12):2722-9.
19. Romano E, Scordo M, Dusza SW, Coit DG, Chapman PB. Site and timing of first relapse in stage III melanoma patients: implications for follow-up guidelines. J Clin Oncol. 2010;28(18):3042-7.
20. Garbe C, Paul A, Kohler-Späth H, Ellwanger U, Stroebe W, Schwarz M, et al. Prospective evaluation of a follow-up schedule in cutaneous melanoma patients: recommendations for an effective follow-up strategy. Journal of clinical oncology. 2003;21(3):520-9.
21. Salama AK, de Rosa N, Scheri RP, Pruitt SK, Herndon JE, 2nd, Marcello J, et al. Hazard-rate analysis and patterns of recurrence in early stage melanoma: moving towards a rationally designed surveillance strategy. PLoS One. 2013;8(3):e57665.
22. Kasparian NA, McLoone JK, Butow PN. Psychological responses and coping strategies among patients with malignant melanoma: a systematic review of the literature. Archives of dermatology. 2009;145(12):1415-27.
23. Cornish D, Holterhues C, van de Poll-Franse LV, Coebergh JW, Nijsten T. A systematic review of health-related quality of life in cutaneous melanoma. Ann Oncol. 2009;20 Suppl 6:vi51-8.
24. Michaela Hesse KH, Martin Mücke, Henning Cuhls, Lukas Radbruch. Angst bei fortschreitenden Erkrankungen. Deutsche medizinische Wochenschrift. 2016;141:1229-34.
25. Rogers Z, Elliott F, Kasparian NA, Bishop DT, Barrett JH, Newton-Bishop J. Psychosocial, clinical and demographic features related to worry in patients with melanoma. Melanoma Res. 2016;26(5):497-504.
26. Osella-Abate S, Ribero S, Sanlorenzo M, Maule MM, Richiardi L, Merletti F, et al. Risk factors related to late metastases in 1,372 melanoma patients disease free more than 10 years. International journal of cancer. 2015;136(10):2453-7.
27. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Stellungnahme -Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses - Pertuzumab. 2018.

28. 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 – Pertuzumab (neues Anwendungsgebiet: Brustkrebs, adjuvante Behandlung). 2018.
29. Hansen Ov. Malignes Melanom – neue Daten und Konzepte zur Nachsorge: Unterschied von Rezidiv und Metastase. Dtsch Arztebl International. 2004;101(7):436.
30. Roche Pharma AG. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SG V – Vemurafenib (Zelboraf) Modul 3 A – Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit BRAF-V600 Mutation-positivem nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom. 2013.
31. Leeneman B, Franken MG, Coupé VMH, Hendriks MP, Kruit W, Plaisier PW, et al. Stage-specific disease recurrence and survival in localized and regionally advanced cutaneous melanoma. European Journal of Surgical Oncology. 2019;45(5):825-31.
32. Leitlinienprogramm Onkologie (AWMF; DKG; DKH). Melanom - Eine Leitlinie zur Untersuchung, Behandlung und Nachsorge des schwarzen Hautkrebses. Stand: Januar 2021. Verfügbar unter: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Patientenleitlinien/Patientenleitlinie_Melanom-1910012.pdf. [Zugriff am: 13.05.2022]
33. Morton DL. Overview and update of the phase III Multicenter Selective Lymphadenectomy Trials (MSLT-I and MSLT-II) in melanoma. Clin Exp Metastasis. 2012;29(7):699-706.
34. Meier F, Will S, Ellwanger U, Schlagenhauß B, Schitteck B, Rassner G, et al. Metastatic pathways and time courses in the orderly progression of cutaneous melanoma. Br J Dermatol. 2002;147(1):62-70.
35. Eigentler TK, Hassel JC, Berking C, Aberle J, Bachmann O, Grunwald V, et al. Diagnosis, monitoring and management of immune-related adverse drug reactions of anti-PD-1 antibody therapy. Cancer Treat Rev. 2016;45:7-18.
36. Spain L, Diem S, Larkin J. Management of toxicities of immune checkpoint inhibitors. Cancer Treat Rev. 2016;44:51-60.
37. Leiter U, Meier F, Schitteck B, Garbe C. The natural course of cutaneous melanoma. J Surg Oncol. 2004;86(4):172-8.
38. Sloan AE, Nock CJ, Einstein DB. Diagnosis and treatment of melanoma brain metastasis: a literature review. Cancer Control. 2009;16(3):248-55.
39. Siu TL, Huang S. Cerebral metastases from malignant melanoma: current treatment strategies, advances in novel therapeutics and future directions. Cancers (Basel). 2010;2(2):364-75.
40. Bernard ME, Wegner RE, Reineman K, Heron DE, Kirkwood J, Burton SA, et al. Linear accelerator based stereotactic radiosurgery for melanoma brain metastases. Journal of cancer research and therapeutics. 2012;8(2):215.
41. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Aussagekraft von Surrogatparametern in der Onkologie (Rapid Report). 2011. Verfügbar unter: <https://www.iqwig.de/projekte/a10-05.html>. [Zugriff am: 24.01.2022]
42. 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.

43. Rabin R, de Charro F. EQ-5D: a measure of health status from the EuroQol Group. *Ann Med.* 2001;33(5):337-43.
44. 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.
45. Hjermstad MJ, Fossa SD, Bjordal K, Kaasa S. Test/retest study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Core Quality-of-Life Questionnaire. *J Clin Oncol.* 1995;13(5):1249-54.
46. 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.
47. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). Leitlinie Erschöpfung (Fatigue): Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen. 2017. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia-p/guidelines/erschoepfung-fatigue/@@view/pdf/index.pdf>. [Zugriff am: 01.03.2019]
48. Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ). Fatigue und Erschöpfung bei Krebspatienten. 2017. Verfügbar unter: <https://www.krebsinformationsdienst.de/wegweiser/broschueren/fatigue.php>. [Zugriff am: 22.02.2019]
49. Gupta D, Lis CG, Grutsch JF. The relationship between cancer-related fatigue and patient satisfaction with quality of life in cancer. *J Pain Symptom Manage.* 2007;34(1):40-7.
50. Berger AM, Mooney K, Alvarez-Perez A, Breitbart WS, Carpenter KM, Cella D, et al. Cancer-Related Fatigue, Version 2.2015. *J Natl Compr Canc Netw.* 2015;13(8):1012-39.
51. 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.
52. Smets EM, Garssen B, Schuster-Uitterhoeve AL, de Haes JC. Fatigue in cancer patients. *Br J Cancer.* 1993;68(2):220-4.
53. 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: 01.03.2019]
54. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). Leitlinie Übelkeit (Nausea): Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen. 2017. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia-p/guidelines/uebelkeit-nausea/@@view/pdf/index.pdf>. [Zugriff am: 01.03.2019]
55. Berliner Krebsgesellschaft e.V. Nebenwirkungen der Tumorthherapie - Hilfe zur Selbsthilfe. 2018. Verfügbar unter: https://www.berliner-krebsgesellschaft.de/fileadmin/user_upload/Brosch%C3%BCren/pdfs_Brosch%C3%BCren/Nebenwirkungen_Tumorthherapie.pdf. [Zugriff am: 20.01.2022]
56. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). Leitlinie Schmerz: Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen. 2017. Verfügbar unter:

- <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia-p/guidelines/schmerz/@@view/pdf/index.pdf>. [Zugriff am: 01.03.2019]
57. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). Leitlinie Atemvorgang, unwirksamer (Atemnot, Dyspnoe): Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen. 2017. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia-p/guidelines/atemvorgang-unwirksamer-atemnot-dyspnoe/@@view/pdf/index.pdf>. [Zugriff am: 01.03.2019]
58. Leitlinienprogramm Onkologie (DKG; DKGH; AWMF). Erweiterte S3-Leitlinie Palliativmedizin für Patienten mit einer nicht heilbaren Krebserkrankung Langversion 2.2. AWMF-Registernummer: 128/001OL. Stand: September. 2020. Verfügbar unter: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Palliativmedizin/Version_2/LL_Palliativmedizin_Langversion_2.2.pdf. [Zugriff am: 13.05.2022]
59. Berger AM, Matthews EE, Kenkel AM. Management of Sleep-Wake Disturbances Comorbid With Cancer. *Oncology (Williston Park)*. 2017;31(8):610-7.
60. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). Leitlinie Schlafstörung (Insomnia): Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen. 2017. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia-p/guidelines/schlafstoerung-insomnia/@@view/pdf/index.pdf>. [Zugriff am: 01.03.2019]
61. 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.
62. 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.
63. Deutsche Gesellschaft für Palliativmedizin (DGP). Obstipation in der Palliativpflege. 2015.
64. Pickard AS, Wilke CT, Lin HW, Lloyd A. Health utilities using the EQ-5D in studies of cancer. *Pharmacoeconomics*. 2007;25(5):365-84.
65. Gemeinsamen 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 - Pembrolizumab. 2016.
66. Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA). 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 – Pembrolizumab. 2016.
67. 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.
68. EuroQol Research Foundation. Terminology - EQ-5D. 2019. Verfügbar unter: <https://euroqol.org/support/terminology/>. [Zugriff am: 13.05.2022]
69. European Medicines Agency (EMA). Appendix 1 to the guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. Stand: 13. Dezember 2012.

70. 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: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society*. 2000;88(5):1175-83.
71. Holland C BW, Jacobsen P, Lederberg M, Loscalzo M, McCorkle R.,. *Psycho-Oncology* (Second Edition). Oxford University Press, Inc.; 2010.
72. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). *Melanom Leitlinie: Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen*. Berlin: DGHO. 2014. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/melanom/@@view/html/index.html>. [Zugriff am: 23.01.2019]
73. Roth A WT. *Psychiatric Emergencies*. *Psycho-Oncology*. New York: Oxford University Press Inc. (Hrsg.); 2010.
74. Mehnert A, Brähler E, Faller H, Härter M, Keller M, Schulz H, et al. Four-week prevalence of mental disorders in patients with cancer across major tumor entities. *Journal of Clinical Oncology*. 2014;32(31):3540-6.
75. Janelins MC, Kesler SR, Ahles TA, Morrow GR. Prevalence, mechanisms, and management of cancer-related cognitive impairment. *International review of psychiatry*. 2014;26(1):102-13.
76. Pendergrass JC, Targum SD, Harrison JE. Cognitive impairment associated with cancer: a brief review. *Innovations in clinical neuroscience*. 2018.
77. Reid-Arndt SA, Yee A, Perry MC, Hsieh C. Cognitive and psychological factors associated with early posttreatment functional outcomes in breast cancer survivors. *Journal of psychosocial oncology*. 2009;27(4):415-34.
78. Myers JS, editor. *Chemotherapy-related cognitive impairment: the breast cancer experience*. *Oncology nursing forum*; 2012.
79. 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.
80. 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.
81. Medizinischer Dienst der Spitzenverbände der Krankenkassen e.V. (MDS). G-2 Gutachten: Aussagekraft von Subgruppenanalysen. 2004. Verfügbar unter: https://www.mds-ev.de/fileadmin/dokumente/Publikationen/GKV/Begutachtungsgrundlagen_GKV/subgruppen-gutachten.pdf. [Zugriff am: 26.01.2022]
82. European Medicines Agency (EMA). Guideline on the investigation of subgroups in confirmatory clinical trials. 2014. Verfügbar unter: https://gmds.de/fileadmin/user_upload/Publikationen/Stellungnahmen/20140123_ema_chmp_draft_guideline.pdf. [Zugriff am: 01.03.2019]
83. ClinicalTrials.gov. NCT03553836 - Safety and Efficacy of Pembrolizumab Compared to Placebo in Resected High-risk Stage II Melanoma (MK-3475-716/KEYNOTE 716). 2021.
84. EU-CTR. 2018-000669-35 - Adjuvant Therapy with Pembrolizumab versus Placebo in Resected High-risk Stage II Melanoma: A Randomized, Double-blind Phase 3 Study (KEYNOTE 716). 0000.

85. ICTRP Search Portal. NCT03553836- Safety and Efficacy of Pembrolizumab Compared to Placebo in Resected High-risk Stage II Melanoma (MK-3475-716/KEYNOTE-716). 2021.
86. Merck & Co. Inc. Kenilworth. NJ. USA. Studienbericht KEYNOTE 716 (P716V02MK3475): Adjuvant Therapy with Pembrolizumab versus Placebo in Resected High-risk Stage II Melanoma: A Randomized, Double-blind Phase 3 Study (KEYNOTE 716). 2021.
87. Merck & Co. Inc. Kenilworth. NJ. USA. Studienbericht KEYNOTE 716 (P716V01MK3475): Adjuvant Therapy with Pembrolizumab versus Placebo in Resected High-risk Stage II Melanoma: A Randomized, Double-blind Phase 3 Study (KEYNOTE 716). 2018.
88. Merck & Co. Inc. Kenilworth. NJ. USA. Studienbericht KEYNOTE 716 (P716V03MK3475): Adjuvant Therapy with Pembrolizumab versus Placebo in Resected High-risk Stage II Melanoma: A Randomized, Double-blind Phase 3 Study (KEYNOTE 716). 2022.
89. Luke JJ, Ascierto PA, Carlino MS, Gershenwald JE, Grob JJ, Hauschild A, et al. KEYNOTE-716: Phase III study of adjuvant pembrolizumab versus placebo in resected high-risk stage II melanoma. *Future Oncol.* 2020;16(3):4429-38.
90. Luke JJ, Rutkowski P, Queirolo P, Del Vecchio M, Mackiewicz J, Chiarion-Sileni V, et al. Pembrolizumab versus placebo as adjuvant therapy in completely resected stage IIB or IIC melanoma (KEYNOTE-716): a randomised, double-blind, phase 3 trial. *The Lancet.* 2022;399(10336):1718-29.
91. Fayers PM AN, 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.
92. EuroQol Research Foundation. EQ-5D-5L User Guide – Basic information on how to use the EQ-5D-5L instrument. Version 3.0. Updated September 2019. 2021.
93. Georger B, Fox E, Pappo AS, Oren MY, Marshall LV, Heath K, et al. KEYNOTE-051: Phase 1/2 study of Pembrolizumab in Children With Advanced Melanoma or a PD-L1-Positive Advanced, Relapsed, or Refractory Solid Tumor or Lymphoma 2016.
94. Georger B, Kang HJ, Yalon-Oren M, Marshall LV, Vezina C, Pappo AS, et al. Phase 1/2 KEYNOTE-051 Study of Pembrolizumab in Pediatric Patients With Advanced Melanoma or a PD-L1+ Advanced, Relapsed, or Refractory Solid Tumor or Lymphoma. 2017.
95. Georger B FE, Pappo A, Yalon-Oren M, Marshall L, Vézina C, et al.,. Pembrolizumab in Pediatric Patients With Advanced Melanoma or a PD-L1–Positive Advanced, Relapsed, or Refractory Solid Tumor or Lymphoma: Phase 1/2 KEYNOTE-051 Study. 2016.
96. Georger B KH, Yalon-Oren M, Marshall L, Vezina C, Pappo A, et al.,. KEYNOTE-051: An Update on the Phase 2 Results of Pembrolizumab in Pediatric Patients With Advanced Melanoma or a PD-L1–Positive, Advanced, Relapsed or Refractory Solid Tumor or Lymphoma. . 2018.
97. Georger B, Kang H, Yalon-Oren M, Marshall L, Vezina C, Pappo A, et al. KEYNOTE-051: an update on the phase 2 results of pembrolizumab (pembro) in pediatric patients (pts) with advanced melanoma or a PD-L1–positive advanced, relapsed or refractory solid tumor or lymphoma. *Journal of Clinical Oncology.* 2018;36(15_suppl):10525-.

98. Kilbridge KL, Weeks JC, Sober AJ, Haluska FG, Slingluff CL, Atkins MB, et al. Patient preferences for adjuvant interferon alfa-2b treatment. *Journal of Clinical Oncology*. 2001;19(3):812-23.
99. Kähler KC, Blome C, Forscher A, Gutzmer R, Hauschild A, Heinzerling L, et al. The outweigh of toxicity versus risk of recurrence for adjuvant interferon therapy: a survey in German melanoma patients and their treating physicians. *Oncotarget*. 2018;9(40):26217.

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 ²²] – 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

²² 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**Embase**

Datenbankname	Embase Classic+Embase 1947 to 2022 May 09	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	10.05.2022	
Zeitsegment	1947 bis 09.05.2022	
Suchfilter	Wong	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp melanoma/ OR exp skin tumor/ OR exp skin neoplasms/ OR exp skin cancer/ OR exp skin carcinoma/ OR exp melanocarcinoma/ OR exp naevocarcinoma/	376.329
2	(Melanom* OR Skin neoplas* OR Skin cancer* OR Skin tumo* OR Skin carcinom* OR Skin malig* OR Cancer of skin OR Melanocytoblastom* OR Melanoblastom* OR Melanocarcinom* OR N*evocarcinom* OR Melanomalignom* OR Melanomas* OR Malignant melanoma).mp.	316.081
3	1 OR 2	426.889
4	exp pembrolizumab/ OR exp Lambrolizumab/ OR exp Keytruda/ OR exp MK-3475	26.463
5	(Pembrolizumab* OR Lambrolizumab* OR Keytruda* OR MK-3475* OR MK3475* OR SCH-900475* OR SCH900475*).mp.	27.870
6	1374853-91-4.rn.	25.418
7	4 OR 5 OR 6	27.870
8	random*.tw. OR placebo*.mp. OR double-blind*.tw.	2.077.905
9	3 AND 7 AND 8	897

Medline

Datenbankname	Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions 1946 to May 09, 2022	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	10.05.2022	
Zeitsegment	1946 bis 09.05.2022	
Suchfilter	Wong	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp melanoma/ OR exp skin neoplasms/	200.752
2	(Melanom* OR Skin neoplas* OR Skin cancer* OR Skin tumo* OR Skin carcinom* OR Skin malig* OR Cancer of skin OR Melanocytoblastom* OR Melanoblastom* OR Melanocarcinom* OR N*evocarcinom* OR Melanomalignom* OR Melanomas* OR Malignant melanoma).mp.	245.273
3	1 OR 2	251.129

4	(Pembrolizumab* OR Lambrolizumab* OR Keytruda* OR MK-3475* OR MK3475* OR SCH-900475* OR SCH900475* OR 1374853-91-4).mp.	7.215
5	randomi?ed controlled trial.pt. OR randomi?ed.mp. OR placebo.mp.	1.063.871
6	3 AND 4 AND 5	167

Cochrane

Datenbankname	EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials April 2022	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	10.05.2022	
Zeitsegment	April 2022	
Suchfilter	Kein Suchfilter verwendet	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp melanoma/ OR exp skin neoplasms/	2.927
2	(Melanom* OR Skin neoplas* OR Skin cancer* OR Skin tumo* OR Skin carcinom* OR Skin malig* OR Cancer of skin OR Melanocytoblastom* OR Melanoblastom* OR Melanocarcinom* OR N*evocarcinom* OR Melanomalignom* OR Melanomatos* OR Malignant melanoma).mp.	8.598
3	1 OR 2	8.611
4	(Pembrolizumab* OR Lambrolizumab* OR Keytruda* OR MK-3475* OR MK3475* OR SCH-900475* OR SCH900475* OR 1374853-91-4).mp.	2.397
5	3 AND 4	446

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**Embase**

Datenbankname	Embase Classic+Embase 1947 to 2022 May 09	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	10.05.2022	
Zeitsegment	1947 bis 09.05.2022	
Suchfilter	Kein Suchfilter verwendet	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp melanoma/ OR exp skin tumor/ OR exp skin neoplasms/ OR exp skin cancer/ OR exp skin carcinoma/ OR exp melanocarcinoma/ OR exp naevocarcinoma/	376.329
2	(Melanom* OR Skin neoplas* OR Skin cancer* OR Skin tumor* OR Skin carcinom* OR Skin malig* OR Cancer of skin OR Melanocytoblastom* OR Melanoblastom* OR Melanocarcinom* OR N*evocarcinom* OR Melanomalignom* OR Melanomas* OR Malignant melanoma).mp.	316.081
3	1 OR 2	426.889
4	exp pembrolizumab/ OR exp Lambrolizumab/ OR exp Keytruda/ OR exp MK-3475	26.463
5	(Pembrolizumab* OR Lambrolizumab* OR Keytruda* OR MK-3475* OR MK3475* OR SCH-900475* OR SCH900475*).mp.	27.870
6	1374853-91-4.rm.	25.418
7	4 OR 5 OR 6	27.870
8	exp child/ OR exp adolescent/ OR exp infant/ OR exp pediatrics/	4.229.747
9	(child* OR adolescen* OR infan* OR p?ediatric* OR young*).mp.	5.616.238
10	7 OR 8	4.257.255
11	3 AND 6 AND 9	322

Medline

Datenbankname	Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions 1946 to May 09, 2022	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	10.05.2022	
Zeitsegment	1946 bis 09.05.2022	
Suchfilter	Kein Suchfilter verwendet	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp melanoma/ OR exp skin neoplasms/	200.752
2	(Melanom* OR Skin neoplas* OR Skin cancer* OR Skin tumor* OR Skin carcinom* OR Skin malig* OR Cancer of skin OR Melanocytoblastom* OR	245.273

	Melanoblastom* OR Melanocarcinom* OR N*evocarcinom* OR Melanomalignom* OR Melanomas* OR Malignant melanoma).mp.	
3	1 OR 2	251.129
4	(Pembrolizumab* OR Lambrolizumab* OR Keytruda* OR MK-3475* OR MK3475* OR SCH-900475* OR SCH900475* OR 1374853-91-4).mp.	7.215
5	exp child/ OR exp adolescent/ OR exp infant/ OR exp pediatrics/	3.868.744
6	(child* OR adolescen* OR infan* OR p?ediatric* OR young*).mp	5.237.544
7	5 OR 6	5.238.656
8	3 AND 4 AND 7	123

Cochrane

Datenbankname	EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials April 2022; EBM Reviews - Cochrane Database of Systematic Reviews 2005 to May 5, 2022; EBM Reviews - Database of Abstracts of Reviews of Effects 1st Quarter 2016; EBM Reviews - Health Technology Assessment 4th Quarter 2016; EBM Reviews - NHS Economic Evaluation Database 1st Quarter 2016	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	10.05.2022	
Zeitsegment	April 2022; 2005 to May 5, 2022; 1st Quarter 2016; 4th Quarter 2016; 1st Quarter 2016	
Suchfilter	Kein Suchfilter verwendet	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp melanoma/ OR exp skin neoplasms/	3.100
2	(Melanom* OR Skin neoplas* OR Skin cancer* OR Skin tumor* OR Skin carcinom* OR Skin malig* OR Cancer of skin OR Melanocytoblastom* OR Melanoblastom* OR Melanocarcinom* OR N*evocarcinom* OR Melanomalignom* OR Melanomas* OR Malignant melanoma).mp.	9205
3	1 OR 2	9.219
4	(Pembrolizumab* OR Lambrolizumab* OR Keytruda* OR MK-3475* OR MK3475* OR SCH-900475* OR SCH900475* OR 1374853-91-4).mp.	2.436
5	exp child/ OR exp adolescent/ OR exp infant/ OR exp pediatrics/	163.665
6	(child* OR adolescen* OR infan* OR p?ediatric* OR young*).mp.	413.739
7	5 OR 6	413.748
8	3 AND 4 AND 7	40

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jede/s durchsuchte Studienregister/ Studienergebnisdatenbank ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters/ Studienergebnisdatenbank (z. B. clinicaltrials.gov), die Internetadresse, unter der das/die Studienregister/ Studienergebnisdatenbank erreichbar ist (z. B. <http://www.clinicaltrials.gov>), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	07.11.2016
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	linagliptin OR BI 1356
Treffer	169

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

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	clinicaltrials.gov
Internetadresse	https://clinicaltrials.gov/ct2/search
Datum der Suche	03.05.2022
Eingabeoberfläche	Advanced Search
Suchstrategie	Melanoma OR Skin Tumor OR Skin Neoplasms OR Skin Cancer OR Skin Carcinoma OR Melanocarcinoma OR Nevocarcinoma) AND (Pembrolizumab OR Lambrolizumab OR Keytruda OR MK-3475 OR MK 3475 OR MK3475 OR SCH-900475 OR SCH 900475 OR SCH900475)
Treffer	470

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	03.05.2022
Suchstrategie	((Melanoma OR "Skin Tumor" OR "Skin Neoplasms" OR "Skin Cancer" OR "Skin Carcinoma" OR Melanocarcinoma OR Nevocarcinoma) AND (Pembrolizumab OR Lambrolizumab OR Keytruda OR "MK-3475" OR "MK 3475" OR MK3475 OR "SCH-900475" OR "SCH 900475" OR SCH900475))
Treffer	76

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	WHO ICTRP
Internetadresse	https://trialsearch.who.int/
Datum der Suche	03.05.2022
Eingabeoberfläche	Basic Search
Suchstrategie	Pembrolizumab AND Melanoma OR Lambrolizumab AND Melanoma OR Keytruda AND Melanoma OR MK-3475 AND Melanoma OR MK 3475 AND Melanoma OR MK3475 AND Melanoma OR SCH-900475 AND Melanoma OR SCH 900475 AND Melanoma OR SCH900475 AND Melanoma
Treffer	395 Treffer für 275 Studien

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	clinicaltrials.gov
Internetadresse	https://clinicaltrials.gov/ct2/search
Datum der Suche	03.05.2022
Eingabeoberfläche	Advanced Search
Suchstrategie	Melanoma OR Skin Tumor OR Skin Neoplasms OR Skin Cancer OR Skin Carcinoma OR Melanocarcinoma OR Nevocarcinoma) AND (Pembrolizumab OR Lambrolizumab OR Keytruda OR MK-3475 OR MK 3475 OR MK3475 OR SCH-900475 OR SCH 900475 OR SCH900475)
Treffer	470

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	03.05.2022
Suchstrategie	((Melanoma OR "Skin Tumor" OR "Skin Neoplasms" OR "Skin Cancer" OR "Skin Carcinoma" OR Melanocarcinoma OR Nevocarcinoma) AND (Pembrolizumab OR Lambrolizumab OR Keytruda OR "MK-3475" OR "MK 3475" OR MK3475 OR "SCH-900475" OR "SCH 900475" OR SCH900475))
Treffer	76

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	WHO ICTRP
Internetadresse	https://trialsearch.who.int/
Datum der Suche	03.05.2022
Eingabeoberfläche	Basic Search
Suchstrategie	Pembrolizumab AND Melanoma OR Lambrolizumab AND Melanoma OR Keytruda AND Melanoma OR MK-3475 AND Melanoma OR MK 3475 AND Melanoma OR MK3475 AND Melanoma OR SCH-900475 AND Melanoma OR SCH 900475 AND Melanoma OR SCH900475 AND Melanoma
Treffer	395 Treffer für 275 Studien

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der /den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Es wurden zwei Publikationen im Volltext gesichtet, die für die aktuelle Nutzenbewertung herangezogen werden. Es wurden somit keine Dokumente ausgeschlossen.

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nr.	Quelle	Ausschlussgrund
1.	Ali AK, Watson DE, (et al.), 2017, Pharmacovigilance Assessment of Immune-Mediated Reactions Reported for Checkpoint Inhibitor Cancer Immunotherapies., Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology & Drug Therapy. , 37(11):1383-1390	Nicht E7
2.	Corbaux P., Maillet D., Boespflug A., Locatelli-Sanchez M., Perier-Muzet M., Duruisseaux M., Kiakouama-Maleka L., Dalle S., Falandry C., Peron J., (et al.), 2019, Older and younger patients treated with immune checkpoint inhibitors have similar outcomes in real-life setting., European Journal of Cancer. , 121 (pp 192-201)	Nicht E7
3.	Garon-Czmil J, Petitpain N, Rouby F, Sassier M, Babai S, Yelehe-Okouma M, Weryha G, Klein M, Gillet P, (et al.), 2019, Thyroiditis and immune check point inhibitors: the post-marketing experience using the French National Pharmacovigilance database., Fundamental & Clinical Pharmacology. , 33(2):241-249	Nicht E7

Nr.	Quelle	Ausschlussgrund
4.	Narvaez J., Juarez-Lopez P., LLuch J., Narvaez J.A., Palmero R., Garcia del Muro X., Nolla J.M., Domingo-Domenech E., (et al.), 2018, Rheumatic immune-related adverse events in patients on anti-PD-1 inhibitors: Fasciitis with myositis syndrome as a new complication of immunotherapy., Autoimmunity Reviews. , 17(10) (pp 1040-1045)	Nicht E2
5.	Patrinely J.R., Young A.C., Quach H., Williams G.R., Ye F., Fan R., Horn L., Beckermann K.E., Gillaspie E.A., Sosman J.A., Friedman D.L., Moslehi J.J., Johnson D.B., (et al.), 2020, Survivorship in immune therapy: Assessing toxicities, body composition and health-related quality of life among long-term survivors treated with antibodies to programmed death-1 receptor and its ligand., European Journal of Cancer. , 135 (pp 211-220)	Nicht E7
6.	Presotto EM, Rastrelli G, Desideri I, Scotti V, Gunnella S, Pimpinelli N, Vaccher E, Bearz A, Di Costanzo F, Bruggia M, Mini E, Maggi M, Peri A, (et al.), 2020, Endocrine toxicity in cancer patients treated with nivolumab or pembrolizumab: results of a large multicentre study., Journal of Endocrinological Investigation. , 43(3):337-345	Nicht E2
7.	Shi S, Jaube JA, Kanwar R, Jin MC, Amarin A, Varanasi V, Eisinger E, Thomas R, Moore JM, (et al.), 2020, Neurological adverse effects due to programmed death 1 (PD-1) inhibitors., Journal of Neuro-Oncology. , 148(2):291-297	Nicht E7
8.	Thielmann C.M., Chorti E., Matull J., Murali R., Zaremba A., Lodde G., Jansen P., Richter L., Kretz J., Moller I., Sucker A., Herbst R., Terheyden P., Utikal J., Pföhler C., Ulrich J., Kreuter A., Mohr P., Gutzmer R., Meier F., Dippel E., Weichenthal M., Paschen A., Livingstone E., Zimmer L., Schadendorf D., Hadaschik E., Ugurel S., Griewank K.G., (et al.), 2021, NF1-mutated melanomas reveal distinct clinical characteristics depending on tumour origin and respond favourably to immune checkpoint inhibitors., European Journal of Cancer. , 159 (pp 113-124)	Nicht E1
9.	Xu Y., Wen N., Sonis S.T., Villa A., (et al.), 2021, Oral side effects of immune checkpoint inhibitor therapy (ICIT): An analysis of 4683 patients receiving ICIT for malignancies at Massachusetts General Hospital, Brigham & Women's Hospital, and the Dana-Farber Cancer Institute, 2011 to 2019., Cancer. , 127(11) (pp 1796-1804)	Nicht E7

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 Anhang 4-B1	Ausgeschlossene Registereinträge Anhang 4-D1	Eingeschlossene Registereinträge Tabelle 4-12
clinicaltrials.gov	470	469 (Position 1-469)	1
EU-CTR	76	75 (Position 470-544)	1
ICTRP	275	274 (Position 545-818)	1
Summe	$\Sigma=821$	$\Sigma=818$	$\Sigma=3$

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
Clinicaltrials.gov			
(1)	NCT01174121	Immunotherapy Using Tumor Infiltrating Lymphocytes for Patients With Metastatic Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01174121	Nicht E1
(2)	NCT01295827	Study of Pembrolizumab (MK-3475) in Participants With Progressive Locally Advanced or Metastatic Carcinoma, Melanoma, or Non-small Cell Lung Carcinoma (P07990/MK-3475-001/KEYNOTE-001). ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01295827	Nicht E1
(3)	NCT01676753	Phase 1b Trial of Dinaciclib With Pembrolizumab for Advanced Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01676753	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(4)	NCT01704287	Study of Pembrolizumab (MK-3475) Versus Chemotherapy in Participants With Advanced Melanoma (MK-3475-002/P08719/KEYNOTE-002). ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01704287	Nicht E1
(5)	NCT01789827	Aldesleukin Imaging in Viewing Tumor Growth in Patients With Stage IV Melanoma Receiving Ipilimumab or Pembrolizumab Therapy. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01789827	Nicht E1
(6)	NCT01866319	Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Two Different Dosing Schedules of Pembrolizumab (MK-3475) Compared to Ipilimumab in Participants With Advanced Melanoma (MK-3475-006/KEYNOTE-006). ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01866319	Nicht E1
(7)	NCT01986426	LTX-315 in Patients With Transdermally Accessible Tumours as Monotherapy or Combination With Ipilimumab or Pembrolizumab. ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01986426	Nicht E2
(8)	NCT01993719	Immunotherapy Using Tumor Infiltrating Lymphocytes for Patients With Metastatic Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01993719	Nicht E1
(9)	NCT02009449	A Phase 1 Study of Pegilodecakin (LY3500518) in Participants With Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02009449	Nicht E2
(10)	NCT02043665	CVA21 and Pembrolizumab in NSCLC & Bladder Cancer (VLA-009 STORM/ KEYNOTE-200). ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02043665	Nicht E1
(11)	NCT02054520	Immunotherapy Study for Patients With Stage IV Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02054520	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(12)	NCT02073123	Study of IDO Inhibitor in Combination With Checkpoint Inhibitors for Adult Patients With Metastatic Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02073123	Nicht E1
(13)	NCT02083484	Program for Pembrolizumab (MK-3475) in Participants With Metastatic Melanoma Who Have Failed Standard of Care Therapy Including Ipilimumab (MK-3475-030). ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02083484	Nicht E1
(14)	NCT02085070	MK-3475 in Melanoma and NSCLC Patients With Brain Metastases. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02085070	Nicht E1
(15)	NCT02089685	Safety and Tolerability of Pembrolizumab (MK-3475) + Pegylated Interferon Alfa-2b and Pembrolizumab+ Ipilimumab in Participants With Advanced Melanoma or Renal Cell Carcinoma (MK-3475-029/KEYNOTE-29). ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02089685	Nicht E2
(16)	NCT02112032	Treatment of Advanced Melanoma With MK-3475 and Peginterferon. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02112032	Nicht E2
(17)	NCT02122861	Phase 1 Study of Intradermal LV305 in Patients With Locally Advanced, Relapsed or Metastatic Cancer Expressing NY-ESO-1. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02122861	Nicht E1
(18)	NCT02129556	Anti-PD-1 Monoclonal Antibody in Advanced, Trastuzumab-resistant, HER2-positive Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02129556	Nicht E1
(19)	NCT02130466	A Study of the Safety and Efficacy of Pembrolizumab (MK-3475) in Combination With Trametinib and Dabrafenib in Participants With Advanced Melanoma (MK-3475-022/KEYNOTE-022). ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02130466	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(20)	NCT02178722	Study to Explore the Safety, Tolerability and Efficacy of MK-3475 in Combination With INCB024360 in Participants With Selected Cancers. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02178722	Nicht E2
(21)	NCT02180061	Study of Pembrolizumab (MK-3475) in Participants With Advanced Melanoma (MK-3475-041/KEYNOTE-041). ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02180061	Nicht E1
(22)	NCT02194738	Genetic Testing in Screening Patients With Stage IB-IIIA Non-small Cell Lung Cancer That Has Been or Will Be Removed by Surgery (The ALCHEMIST Screening Trial). ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02194738	Nicht E1
(23)	NCT02263508	Pembrolizumab With or Without Talimogene Laherparepvec or Talimogene Laherparepvec Placebo in Unresected Melanoma (KEYNOTE-034). ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02263508	Nicht E1
(24)	NCT02298959	Testing the PD-1 Antibody, MK3475, Given With Ziv-aflibercept in Patients With Advanced Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02298959	Nicht E2
(25)	NCT02302339	A Study of Glembatumumab Vedotin as Monotherapy or in Combination With Immunotherapies in Patients With Advanced Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02302339	Nicht E2
(26)	NCT02303366	Pilot Study of Stereotactic Ablation for Oligometastatic Breast Neoplasia in Combination With the Anti-PD-1 Antibody MK-3475. ClinicalTrials.gov. 2017. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02303366	Nicht E2
(27)	NCT02303990	RADVAX: A Stratified Phase I Trial of Pembrolizumab With Hypofractionated Radiotherapy in Patients With Advanced and Metastatic Cancers. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02303990	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(28)	NCT02305186	Safety and Immunological Effect of Pembrolizumab in Resectable or Borderline Resectable Pancreatic Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02305186	Nicht E1
(29)	NCT02306850	Neoadjuvant Pembrolizumab for Unresectable Stage III and Unresectable Stage IV Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02306850	Nicht E1
(30)	NCT02318771	Radiation Therapy and MK-3475 for Patients With Recurrent/Metastatic Head and Neck Cancer, Renal Cell Cancer, Melanoma, and Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02318771	Nicht E2
(31)	NCT02332668	A Study of Pembrolizumab (MK-3475) in Pediatric Participants With an Advanced Solid Tumor or Lymphoma (MK-3475-051/KEYNOTE-051). ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02332668	Nicht E1
(32)	NCT02339324	Neoadjuvant Combination Biotherapy With Pembrolizumab and High Dose IFN-alfa2b. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02339324	Nicht E2
(33)	NCT02346955	Study of CM-24 (MK-6018) Alone and In Combination With Pembrolizumab (MK-3475) in Participants With Selected Advanced or Recurrent Malignancies (MK-6018-001). ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02346955	Nicht E2
(34)	NCT02359851	Pembrolizumab in Treating Patients With Advanced Uveal Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02359851	Nicht E1
(35)	NCT02362594	Study of Pembrolizumab (MK-3475) Versus Placebo After Complete Resection of High-Risk Stage III Melanoma (MK-3475-054/1325-MG/KEYNOTE-054). ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02362594	Nicht E1
(36)	NCT02376699	Safety Study of SEA-CD40 in Cancer Patients. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02376699	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(37)	NCT02395627	Reversing Therapy Resistance With Epigenetic-Immune Modification. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02395627	Nicht E2
(38)	NCT02407171	Evaluating the Combination of MK-3475 and Stereotactic Body Radiotherapy in Patients With Metastatic Melanoma or NSCLC. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02407171	Nicht E1
(39)	NCT02419495	Selinexor With Multiple Standard Chemotherapy or Immunotherapy Regimens in Treating Patients With Advanced Malignancies. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02419495	Nicht E2
(40)	NCT02423863	In Situ, Autologous Therapeutic Vaccination Against Solid Cancers With Intratumoral Hiltonol®. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02423863	Nicht E2
(41)	NCT02432963	Vaccine Therapy and Pembrolizumab in Treating Patients With Solid Tumors That Have Failed Prior Therapy. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02432963	Nicht E2
(42)	NCT02434354	A Tissue Collection Study of Pembrolizumab (MK-3475) in Subjects With Resectable Advanced Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02434354	Nicht E1
(43)	NCT02437136	Ph1b/2 Dose-Escalation Study of Entinostat With Pembrolizumab in NSCLC With Expansion Cohorts in NSCLC, Melanoma, and Colorectal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02437136	Nicht E2
(44)	NCT02447003	Study of Pembrolizumab (MK-3475) Monotherapy for Metastatic Triple-Negative Breast Cancer (MK-3475-086/KEYNOTE-086). ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02447003	Nicht E1
(45)	NCT02449837	Investigation of Circulating Tumor Cells From Cancer Patients Undergoing Radiation Therapy. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02449837	Nicht E4

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(46)	NCT02451930	A Study of the Combination of Necitumumab (LY3012211) and Pembrolizumab (MK3475) in Participants With NSCLC. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02451930	Nicht E1
(47)	NCT02452424	A Combination Clinical Study of PLX3397 and Pembrolizumab To Treat Advanced Melanoma and Other Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02452424	Nicht E2
(48)	NCT02475213	Safety Study of Enoblituzumab (MGA271) in Combination With Pembrolizumab or MGA012 in Refractory Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02475213	Nicht E2
(49)	NCT02493361	Trial of pIL-12/MK-3475 in Metastatic Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02493361	Nicht E2
(50)	NCT02500576	Pembrolizumab, Standard Chemotherapy, Tumor Infiltrating Lymphocytes, and High- or Low-Dose Aldesleukin in Treating Patients With Metastatic Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02500576	Nicht E2
(51)	NCT02501096	A Trial of Lenvatinib (E7080) Plus Pembrolizumab in Participants With Selected Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02501096	Nicht E2
(52)	NCT02506153	High-Dose Recombinant Interferon Alfa-2B, Ipilimumab, or Pembrolizumab in Treating Patients With Stage III-IV High Risk Melanoma That Has Been Removed by Surgery. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02506153	Nicht E1
(53)	NCT02509507	Trial to Evaluate the Safety of Talimogene Laherparepvec Injected Into Tumors Alone and in Combination With Systemic Pembrolizumab MK-3475-611/Keynote-611. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02509507	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(54)	NCT02513472	Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Eribulin Mesylate in Combination With Pembrolizumab in Participants With Metastatic Triple-Negative Breast Cancer (mTNBC). ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02513472	Nicht E1
(55)	NCT02515227	Safety Study of a Helper Peptide Vaccine Plus Pembrolizumab. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02515227	Nicht E2
(56)	NCT02521870	A Trial of Intratumoral Injections of SD-101 in Combination With Pembrolizumab in Patients With Metastatic Melanoma or Recurrent or Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02521870	Nicht E2
(57)	NCT02530502	Radiation Therapy With Temozolomide and Pembrolizumab in Treating Patients With Newly Diagnosed Glioblastoma. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02530502	Nicht E1
(58)	NCT02555657	Study of Single Agent Pembrolizumab (MK-3475) Versus Single Agent Chemotherapy for Metastatic Triple Negative Breast Cancer (MK-3475-119/KEYNOTE-119). ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02555657	Nicht E1
(59)	NCT02557321	PV-10 in Combination With Pembrolizumab for Treatment of Metastatic Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02557321	Nicht E1
(60)	NCT02562625	Trial of Pembrolizumab and Radiotherapy in Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02562625	Nicht E1
(61)	NCT02565992	Intratumoral CAVATAK (CVA21) and Pembrolizumab in Patients With Advanced Melanoma (VLA-011 CAPRA). ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02565992	Nicht E2
(62)	NCT02574533	Pilot Study of Vigil™ + Pembrolizumab for Advanced Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2017. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02574533	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(63)	NCT02575404	GR-MD-02 Plus Pembrolizumab in Melanoma, Non-small Cell Lung Cancer, and Squamous Cell Head and Neck Cancer Patients. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02575404	Nicht E2
(64)	NCT02581228	Multi-Centre, Retrospective, Open Label Study, to Validate ML-PrediCare by Patients With Melanoma Under 1st and 2nd Lines of Immunotherapy. ClinicalTrials.gov. 2016. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02581228	Nicht E1
(65)	NCT02591654	MRI and PET to Assess Pembrolizumab Response. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02591654	Nicht E2
(66)	NCT02595866	Testing the Addition of an Experimental Medication MK-3475 (Pembrolizumab) to Usual Anti-Retroviral Medications in Patients With HIV and Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02595866	Nicht E2
(67)	NCT02600143	Identification of Predictive Parameters for Colitis in Melanoma Patients Treated With Immunotherapy.. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02600143	Nicht E4
(68)	NCT02600169	Retrospective Analysis of Response Markers and Adverse Events in Melanoma Patients Treated With Pembrolizumab. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02600169	Nicht E1
(69)	NCT02617849	Pembrolizumab With Carboplatin/Paclitaxel in Patients With Metastatic Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02617849	Nicht E2
(70)	NCT02621021	A Prospective Randomized and Phase 2 Trial for Metastatic Melanoma Using Adoptive Cell Therapy With Tumor Infiltrating Lymphocytes Plus IL-2 Either Alone or Following the Administration of Pembrolizumab. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02621021	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(71)	NCT02622074	Safety and Efficacy Study of Pembrolizumab (MK-3475) in Combination With Chemotherapy as Neoadjuvant Treatment for Participants With Triple Negative Breast Cancer (TNBC) (MK-3475-173/KEYNOTE-173). ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02622074	Nicht E1
(72)	NCT02625337	Study Comparing Pembrolizumab With Dual MAPK Pathway Inhibition Plus Pembrolizumab in Melanoma Patients. ClinicalTrials.gov. 2017. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02625337	Nicht E1
(73)	NCT02635672	Phase I Dose Escalation Study for VIP152 in Patients With Advanced Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02635672	Nicht E2 Intervention
(74)	NCT02638090	Pembro and Vorinostat for Patients With Stage IV Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC). ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02638090	Nicht E1
(75)	NCT02644369	Study of the Effects of Pembrolizumab in Patients With Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02644369	Nicht E1
(76)	NCT02644967	A Study to Assess the Safety and Efficacy of Intratumoral IMO-2125 in Combination With Ipilimumab or Pembrolizumab in Patients With Metastatic Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02644967	Nicht E2
(77)	NCT02646748	Pembrolizumab Combined With Itacitinib (INCB039110) and/or Pembrolizumab Combined With INCB050465 in Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02646748	Nicht E2
(78)	NCT02648477	Pembrolizumab and Doxorubicin Hydrochloride or Anti-Estrogen Therapy in Treating Patients With Triple-Negative or Hormone Receptor-Positive Metastatic Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02648477	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(79)	NCT02658097	Pembrolizumab Alone or Sequentially Following Single Fraction Non-ablative Radiation to One of the Target Lesions, in Previously Treated Patients With Stage IV NSCLC. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02658097	Nicht E2
(80)	NCT02661100	A Trial of CDX-1401 in Combination With Poly-ICLC and Pembrolizumab, in Previously Treated Advanced Solid Tumor Patients. ClinicalTrials.gov. 2016. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02661100	Nicht E2
(81)	NCT02663258	A Study of Anti-PD-1 (Pembrolizumab) Therapy in Metastatic Melanoma (ADAPTeM). ClinicalTrials.gov. 2017. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02663258	Nicht E1
(82)	NCT02673970	Biomarkers for the Activity of Immune Checkpoint Inhibitor Therapy in Patients With Advanced Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02673970	Nicht E1
(83)	NCT02676869	Phase 1 Study of IMP321 (Eftilagimod Alpha) Adjuvant to Anti-PD-1 Therapy in Unresectable or Metastatic Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02676869	Nicht E2
(84)	NCT02680184	Clinical Study of CMP-001 in Combination With Pembrolizumab or as a Monotherapy. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02680184	Nicht E2
(85)	NCT02681549	Pembrolizumab Plus Bevacizumab for Treatment of Brain Metastases in Metastatic Melanoma or Non-small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02681549	Nicht E2
(86)	NCT02690948	Pembrolizumab With or Without Vismodegib in Treating Metastatic or Unresectable Basal Cell Skin Cancer. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02690948	Nicht E1
(87)	NCT02693535	TAPUR: Testing the Use of Food and Drug Administration (FDA) Approved Drugs That Target a Specific Abnormality in a Tumor Gene in People With Advanced Stage Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02693535	Nicht E7

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(88)	NCT02697630	Efficacy Study of Pembrolizumab With Entinostat to Treat Metastatic Melanoma of the Eye. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02697630	Nicht E2
(89)	NCT02706353	APX005M in Combination With Systemic Pembrolizumab in Patients With Metastatic Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02706353	Nicht E2
(90)	NCT02716077	Early FDG PET in Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02716077	Nicht E1
(91)	NCT02719015	Dose Escalation and Cohort Expansion of Safety and Tolerability Study of Intratumoral rAd.CD40L (ISF35) in Combination of Systemic Pembrolizumab in Patients With Refractory Metastatic Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2017. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02719015	Nicht E2
(92)	NCT02721732	Pembrolizumab in Treating Patients With Rare Tumors That Cannot Be Removed by Surgery or Are Metastatic. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02721732	Nicht E1
(93)	NCT02730130	Study to Assess the Efficacy of Pembrolizumab Plus Radiotherapy in Metastatic Triple Negative Breast Cancer Patients. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02730130	Nicht E1
(94)	NCT02731729	Ipilimumab vs Ipilimumab Plus Nivolumab in Patients With Stage III-IV Melanoma Who Have Progressed or Relapsed on PD-1 Inhibitor Therapy. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02731729	Nicht E2
(95)	NCT02734290	Standard of Care Chemotherapy Plus Pembrolizumab for Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02734290	Nicht E1
(96)	NCT02740920	Response to Pembrolizumab in Metastatic Melanoma: Computed Tomography Texture Analysis as a Predictive Biomarker. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02740920	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(97)	NCT02743819	Pembrolizumab and Ipilimumab After Prior Immunotherapy for Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02743819	Nicht E2
(98)	NCT02744209	Immune Predictors of Response to Pembrolizumab Therapy in Stage IV Melanoma Patients. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02744209	Nicht E1
(99)	NCT02748564	Aldesleukin and Pembrolizumab in Treating Patients With Stage III-IV Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02748564	Nicht E2
(100)	NCT02752074	A Phase 3 Study of Pembrolizumab + Epcadostat or Placebo in Subjects With Unresectable or Metastatic Melanoma (Keynote-252 / ECHO-301). ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02752074	Nicht E1
(101)	NCT02752685	Phase II Study of Pembrolizumab and Nab-paclitaxel in HER-2 Negative Metastatic Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02752685	Nicht E1
(102)	NCT02755272	A Study of Pembrolizumab With Carboplatin and Gemcitabine in Patients With Metastatic Triple Negative Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02755272	Nicht E1
(103)	NCT02760225	Pembrolizumab-PET Imaging. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02760225	Nicht E1
(104)	NCT02768701	Study Of Single-dose Cyclophosphamide +Pembrolizumab In Patients With Metastatic Triple Negative Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02768701	Nicht E1
(105)	NCT02775851	Pembrolizumab in Treating Patients With Desmoplastic Melanoma That Can or Cannot Be Removed by Surgery. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02775851	Nicht E6

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(106)	NCT02777385	Pembrolizumab in Combination With Cisplatin and Intensity Modulated Radiotherapy (IMRT) in Head and Neck Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02777385	Nicht E1
(107)	NCT02778685	Pembrolizumab, Endocrine Therapy, and Palbociclib in Treating Postmenopausal Patients With Newly Diagnosed Metastatic Stage IV Estrogen Receptor Positive Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02778685	Nicht E1
(108)	NCT02783300	An Open-label, Dose Escalation Study to Investigate the Safety, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics and Clinical Activity of GSK3326595 in Participants With Solid Tumors and Non-Hodgkin's Lymphoma. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02783300	Nicht E2
(109)	NCT02791594	Imaging FDG Flare in Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02791594	Nicht E1
(110)	NCT02796352	A Phase II Study of High Dose Bolus IL2 in Patients With Inoperable Stage III or Stage IV Melanoma Who Have Failed Prior Anti-PD1 Immunotherapy: Efficacy and Biomarker Study. ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02796352	Nicht E2
(111)	NCT02799095	A Study of the Effects of ALKS 4230 (Nemvaleukin Alfa) on Subjects With Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02799095	Nicht E2
(112)	NCT02808143	Pembrolizumab and BCG Solution in Treating Patients With Recurrent Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02808143	Nicht E1
(113)	NCT02812693	Pembrolizumab and Imatinib in Patients With Locally Advanced/Metastatic Melanoma With c-KIT Mutation/Amplification. ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02812693	Nicht E2
(114)	NCT02816021	Study of Oral Azacitidine (CC-486) in Combination With Pembrolizumab (MK-3475) in Patients With Metastatic Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02816021	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(115)	NCT02818023	Dose-seeking Study of Pembrolizumab Plus Vemurafenib and Cobimetinib Advanced Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02818023	Nicht E2
(116)	NCT02819518	Study of Pembrolizumab (MK-3475) Plus Chemotherapy vs. Placebo Plus Chemotherapy for Previously Untreated Locally Recurrent Inoperable or Metastatic Triple Negative Breast Cancer (MK-3475-355/KEYNOTE-355). ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02819518	Nicht E1
(117)	NCT02821000	Safety and Efficacy Study of Pembrolizumab (MK-3475) in Chinese Participants With Locally Advanced or Metastatic Melanoma (MK-3475-151/KEYNOTE-151). ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02821000	Nicht E1
(118)	NCT02823405	X4P-001 and Pembrolizumab in Patients With Advanced Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02823405	Nicht E2
(119)	NCT02837042	Trial of Pembrolizumab for Advanced Penile Squamous Cell Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02837042	Nicht E1
(120)	NCT02837263	PI Pembro in Combination With Stereotactic Body Radiotherapy for Liver Metastatic Colorectal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02837263	Nicht E1
(121)	NCT02858869	Pembrolizumab and Stereotactic Radiosurgery for Melanoma or Non-Small Cell Lung Cancer Brain Metastases. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02858869	Nicht E2
(122)	NCT02858921	Neoadjuvant Dabrafenib, Trametinib and/or Pembrolizumab in BRAF Mutant Resectable Stage III Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02858921	Nicht E1
(123)	NCT02872259	BGB324 in Combination With Pembrolizumab or Dabrafenib/Trametinib in Metastatic Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02872259	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(124)	NCT02875132	Pembrolizumab in Advanced/Metastatic Acral Lentiginous Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02875132	Nicht E1
(125)	NCT02883556	Study of Pembrolizumab as First Line Therapy in Patients With Unresectable Squamous Cell Carcinoma of the Skin. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02883556	Nicht E1
(126)	NCT02886585	Pembrolizumab In Central Nervous System Metastases. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02886585	Nicht E2
(127)	NCT02890368	Trial of Intratumoral Injections of TTI-621 in Subjects With Relapsed and Refractory Solid Tumors and Mycosis Fungoides. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02890368	Nicht E2
(128)	NCT02902042	Encorafenib + Binimetinib + Pembrolizumab in Patients With Unresectable or Metastatic BRAF V600 Mutant Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02902042	Nicht E1
(129)	NCT02903914	Arginase Inhibitor INCB001158 as a Single Agent and in Combination With Immune Checkpoint Therapy in Patients With Advanced/Metastatic Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02903914	Nicht E2
(130)	NCT02909348	Immunophenotyping of Melanoma Patients on Treatment With Pembrolizumab. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02909348	Nicht E1
(131)	NCT02922283	IL2 Imaging in Metastatic Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02922283	Nicht E2
(132)	NCT02922764	A Study of RGX-104 in Patients With Advanced Solid Malignancies and Lymphoma. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02922764	Nicht E1
(133)	NCT02938728	Definition of an Immune Signature Predictive of Anti-PD1 (Programmed Death-1) Antibody in the Treatment of Advanced Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2016. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02938728	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(134)	NCT02939651	A Study of Pembrolizumab in Patients With Neuroendocrine Tumors. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02939651	Nicht E1
(135)	NCT02959437	Azacitidine Combined With Pembrolizumab and Epacadostat in Subjects With Advanced Solid Tumors (ECHO-206). ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02959437	Nicht E2
(136)	NCT02963610	Phase I/II Study of Lenalidomide Plus Pembrolizumab in Patients With Solid Tumors With Expansion in Non-small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02963610	Nicht E2
(137)	NCT02964559	Pembrolizumab in Patients With Locally Advanced or Metastatic Skin Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02964559	Nicht E1
(138)	NCT02965716	Talimogene Laherparepvec and Pembrolizumab in Treating Patients With Stage III-IV Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02965716	Nicht E2
(139)	NCT02971748	Pembrolizumab in Treating Patients With Hormone Receptor Positive, Localized Inflammatory Breast Cancer Who Are Receiving Hormone Therapy and Did Not Achieve a Pathological Complete Response to Chemotherapy. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02971748	Nicht E1
(140)	NCT02971761	Pembrolizumab and Enobosarm in Treating Patients With Androgen Receptor Positive Metastatic Triple Negative Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02971761	Nicht E1
(141)	NCT02977468	Effects of MK-3475 (Pembrolizumab) on the Breast Tumor Microenvironment in Triple Negative Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02977468	Nicht E1
(142)	NCT02981303	Study of Imprime PGG and Pembrolizumab in Advanced Melanoma and Triple Negative Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02981303	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(143)	NCT02987998	Neoadjuvant Chemoradiation Plus Pembrolizumab Followed By Consolidation Pembrolizumab in NSCLC. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02987998	Nicht E1
(144)	NCT02990416	A-dmDT390-bisFv(UCHT1) Fusion Protein With Ionizing Radiation and Pembrolizumab for the Treatment of Stage IV Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2016. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02990416	Nicht E2
(145)	NCT02990845	Pembrolizumab and Exemestane/ Leuprolide in Premenopausal HR+/ HER2- Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02990845	Nicht E1
(146)	NCT02996474	Pembrolizumab and Decitabine for Refractory or Relapsed Acute Myeloid Leukemia. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02996474	Nicht E1
(147)	NCT02999477	A Study Of Changes In PD-L1 Expression During Preoperative Treatment With Nab-Paclitaxel And Pembrolizumab In Hormone Receptor-Positive Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02999477	Nicht E1
(148)	NCT03003676	A Pilot Study of Sequential ONCOS-102, an Engineered Oncolytic Adenovirus Expressing GMCSF, and Pembrolizumab in Patients With Advanced or Unresectable Melanoma Progressing After Programmed Cell Death Protein 1 (PD1) Blockade. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03003676	Nicht E2
(149)	NCT03006887	Phase 1b Trial of Lenvatinib Plus Pembrolizumab in Participants With Selected Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03006887	Nicht E2
(150)	NCT03009058	Study of IMM 101 in Combination With Standard of Care in Patients With Metastatic or Unresectable Cancer. ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03009058	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(151)	NCT03012230	Pembrolizumab and Ruxolitinib Phosphate in Treating Patients With Metastatic Stage IV Triple Negative Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03012230	Nicht E1
(152)	NCT03018080	Pilot Study of Paclitaxel Plus Pembrolizumab in Metastatic HER2-Negative Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03018080	Nicht E1
(153)	NCT03021460	Pembrolizumab and Ibrutinib in Treating Patients With Stage III-IV Melanoma That Cannot Be Removed by Surgery. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03021460	Nicht E2
(154)	NCT03025035	Pembrolizumab in Combination With Olaparib in Advanced BRCA-mutated or HDR-defect Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03025035	Nicht E1
(155)	NCT03025880	Trial to Evaluate Efficacy and Safety of Pembrolizumab and Gemcitabine in HER2-negative ABC. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03025880	Nicht E1
(156)	NCT03029403	Phase 2 Study of Pembrolizumab, DPX-Survivac Vaccine and Cyclophosphamide in Advanced Ovarian, Primary Peritoneal or Fallopian Tube Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03029403	Nicht E2
(157)	NCT03032107	A Study Of Pembrolizumab In Combination With Trastuzumab-DM1. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03032107	Nicht E1
(158)	NCT03036488	Study of Pembrolizumab (MK-3475) Plus Chemotherapy vs Placebo Plus Chemotherapy as Neoadjuvant Therapy and Pembrolizumab vs Placebo as Adjuvant Therapy in Participants With Triple Negative Breast Cancer (TNBC) (MK-3475-522/KEYNOTE-522). ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03036488	Nicht E1
(159)	NCT03040791	Nivolumab in Prostate Cancer With DNA Repair Defects (ImmunoProst Trial). ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03040791	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(160)	NCT03050060	Image Guided Hypofractionated Radiation Therapy, Nelfinavir Mesylate, Pembrolizumab, Nivolumab and Atezolizumab in Treating Patients With Advanced Melanoma, Lung, or Kidney Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03050060	Nicht E2
(161)	NCT03051659	A Randomized Phase II Study Of Eribulin Mesylate With or Without Pembrolizumab For Metastatic Hormone Receptor Positive Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03051659	Nicht E1
(162)	NCT03051672	Phase II PEMBROLIZUMAB + PALLIATIVE RADIOTHERAPY IN BC. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03051672	Nicht E1
(163)	NCT03057613	The Addition of Pembrolizumab to Postoperative Radiotherapy in Cutaneous Squamous Cell Cancer of the Head and Neck. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03057613	Nicht E1
(164)	NCT03058289	A Phase ½ Safety Study of Intratumorally Dosed INT230-6. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03058289	Nicht E2
(165)	NCT03065400	PD-1 Inhibition in Advanced Myeloproliferative Neoplasms. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03065400	Nicht E1
(166)	NCT03070392	Safety and Efficacy of IMCgp100 Versus Investigator Choice in Advanced Uveal Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03070392	Nicht E1
(167)	NCT03077828	Pembrolizumab and Combination Chemotherapy in Treating Patients With Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03077828	Nicht E1
(168)	NCT03084640	Phase 1B Study Evaluating Alternative Routes of Administration of CMP-001 in Combination With Pembrolizumab in Participants With Advanced Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03084640	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(169)	NCT03089606	Pembrolizumab TX-naive Distant Mets Melanoma and Use of (C11-AMT) PET at Baseline as Imaging Biomarker. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03089606	Nicht E1
(170)	NCT03092453	Dendritic Cell Vaccination in Patients With Advanced Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03092453	Nicht E2
(171)	NCT03095352	Pembrolizumab With Carboplatin Compared to Carboplatin Alone in Breast Cancer Patients With Chest Wall Disease. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03095352	Nicht E1
(172)	NCT03106415	Pembrolizumab and Binimetinib in Treating Patients With Locally Advanced or Metastatic Triple Negative Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03106415	Nicht E1
(173)	NCT03111901	Low-dose Interleukin-2 and Pembrolizumab in Melanoma and Renal Cell Cancer. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03111901	Nicht E2
(174)	NCT03121352	Carboplatin, Nab-Paclitaxel and Pembrolizumab for Metastatic Triple-Negative Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03121352	Nicht E1
(175)	NCT03131908	Study of the Selective PI3K-Beta Inhibitor GSK2636771 in Combination With Pembrolizumab in Patients With Metastatic Melanoma and PTEN Loss. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03131908	Nicht E2
(176)	NCT03132675	Tavo and Pembrolizumab in Patients With Stage III/IV Melanoma Progressing on Pembrolizumab or Nivolumab Treatment. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03132675	Nicht E2
(177)	NCT03138889	Bempegaldesleukin and Pembrolizumab With or Without Chemotherapy in Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03138889	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(178)	NCT03139851	Evaluation of Pembrolizumab in Lymphopenic Metastatic Breast Cancer Patients Treated With Metronomic Cyclophosphamide. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03139851	Nicht E1
(179)	NCT03140137	Immune Checkpoint Inhibitors and Pre-existing Autoimmune Diseases. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03140137	Nicht E6
(180)	NCT03145961	A Trial Using ctDNA Blood Tests to Detect Cancer Cells After Standard Treatment to Trigger Additional Treatment in Early Stage Triple Negative Breast Cancer Patients. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03145961	Nicht E1
(181)	NCT03149029	Abbreviated MAPK Targeted Therapy Plus Pembrolizumab in Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03149029	Nicht E2
(182)	NCT03153202	Study to Evaluate the Safety and Preliminary Efficacy of Ibrutinib and Pembrolizumab in Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) or Mantle Cell Lymphoma (MCL). ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03153202	Nicht E2
(183)	NCT03158935	The ACTIVATE (Adoptive Cell Therapy InVigorated to Augment Tumor Eradication) Trial. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03158935	Nicht E2
(184)	NCT03161431	SX-682 Treatment in Subjects With Metastatic Melanoma Concurrently Treated With Pembrolizumab. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03161431	Nicht E2
(185)	NCT03171064	Exercise as a Supportive Measure for Patients Undergoing Checkpoint-inhibitor Treatment. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03171064	Nicht E2
(186)	NCT03179436	Study of Quavonlimab (MK-1308) in Combination With Pembrolizumab (MK-3475) in Advanced Solid Tumors (MK-1308-001). ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03179436	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(187)	NCT03184558	Bemcentinib (BGB324) in Combination With Pembrolizumab in Patients With TNBC. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03184558	Nicht E1
(188)	NCT03197389	Effect of Pembrolizumab (Keytruda®) on Biomarkers in Early Breast Cancer.. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03197389	Nicht E1
(189)	NCT03197636	Co-stimulatory Markers and Vitamin D Status in Anti-PD1 Treated Melanoma Patients. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03197636	Nicht E1
(190)	NCT03200847	Pembrolizumab and All-Trans Retinoic Acid Combination Treatment of Advanced Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03200847	Nicht E2
(191)	NCT03222856	Ph II Study of Pembrolizumab & Eribulin in Patients With HR+/HER2- MBC Previously Treated With Anthracyclines & Taxanes. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03222856	Nicht E2
(192)	NCT03225547	Study of Pembrolizumab and Mifepristone in Patients With Advanced HER2-negative Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03225547	Nicht E1
(193)	NCT03226249	PET-Directed Therapy With Pembrolizumab and Combination Chemotherapy in Treating Patients With Previously Untreated Classical Hodgkin Lymphoma. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03226249	Nicht E1
(194)	NCT03228667	QUILT-3.055: A Study of Combination Immunotherapies in Patients Who Have Previously Received Treatment With Immune Checkpoint Inhibitors. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03228667	Nicht E2
(195)	NCT03229278	Trigriluzole With Nivolumab and Pembrolizumab in Treating Patients With Metastatic or Unresectable Solid Malignancies or Lymphoma. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03229278	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(196)	NCT03236935	Phase Ib of L-NMMA and Pembrolizumab. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03236935	Nicht E2
(197)	NCT03237572	Focused Ultrasound and Pembrolizumab in Metastatic Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03237572	Nicht E1
(198)	NCT03239145	Pembrolizumab (Anti-PD-1) and AMG386 (Angiopoietin-2 (Ang-2) in Patients With Advanced Solid Tumor. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03239145	Nicht E2
(199)	NCT03241927	Pembrolizumab Effects on NK Cell Exhaustion in Melanoma (Merck NK-IIT). ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03241927	Nicht E1
(200)	NCT03244384	Testing MK-3475 (Pembrolizumab) After Surgery for Localized Muscle-Invasive Bladder Cancer and Locally Advanced Urothelial Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03244384	Nicht E1
(201)	NCT03245177	Pembrolizumab in Combination With Radiotherapy in Locally Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03245177	Nicht E1
(202)	NCT03260322	A Multiple-dose Study of ASP8374, an Immune Checkpoint Inhibitor, as a Single Agent and in Combination With Pembrolizumab in Subjects With Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03260322	Nicht E2
(203)	NCT03265080	Expressing Personalized Tumor Antigens Study. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03265080	Nicht E2
(204)	NCT03272334	Her2-BATS and Pembrolizumab in Metastatic Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03272334	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(205)	NCT03273153	A Study of Cobimetinib Plus Atezolizumab Versus Pembrolizumab in Participants With Previously Untreated Advanced BRAFv600 Wild-Type Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03273153	Nicht E1
(206)	NCT03276832	Imiquimod and Pembrolizumab in Treating Patients With Stage IIIB-IV Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03276832	Nicht E2
(207)	NCT03277352	INCAGN01876 in Combination With Immune Therapies in Subjects With Advanced or Metastatic Malignancies. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03277352	Nicht E2
(208)	NCT03278665	4SC-202 in Combination With Pembrolizumab in Patients Primary Refractory/Non-responding to Prior Anti-PD-1 Therapy. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03278665	Nicht E2
(209)	NCT03289819	Neoadjuvant Pembrolizumab(Pbr)/Nab-Paclitaxel Followed by Pbr/Epirubicin/Cyclophosphamide in TNBC. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03289819	Nicht E1
(210)	NCT03301636	A Study of Indoximod or Placebo Plus Pembrolizumab or Nivolumab for Subjects With Unresectable or Metastatic Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03301636	Nicht E2
(211)	NCT03310957	Safety and Efficacy of SGN-LIV1A Plus Pembrolizumab for Patients With Locally-Advanced or Metastatic Triple-Negative Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03310957	Nicht E1
(212)	NCT03311308	A Trial of Pembrolizumab and Metformin Versus Pembrolizumab Alone in Advanced Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03311308	Nicht E1
(213)	NCT03311542	Expanded Access for Pembrolizumab (MK-3475). ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03311542	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(214)	NCT03313206	Neoadjuvant Treatment Associated With Maintenance Therapy by Anti-PD1 Immunotherapy in Patients With Resectable Head and Neck Mucosal Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03313206	Nicht E2
(215)	NCT03325101	Dendritic Cell Therapy After Cryosurgery in Combination With Pembrolizumab in Treating Patients With Stage III-IV Melanoma That Cannot Be Remove by Surgery. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03325101	Nicht E1
(216)	NCT03329950	A Study of CDX-1140 (CD40) as Monotherapy or in Combination in Patients With Advanced Malignancies. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03329950	Nicht E2
(217)	NCT03341143	Fecal Microbiota Transplant (FMT) in Melanoma Patients. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03341143	Nicht E2
(218)	NCT03348891	TNF in Melanoma Patients Treated With Immunotherapy. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03348891	Nicht E1
(219)	NCT03356470	Pilot Study of Biomarkers of Response to Immune Checkpoint Blockade in Metastatic Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03356470	Nicht E1
(220)	NCT03361228	A Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Antitumor Activity of INCB001158 Plus Epacadostat, With or Without Pembrolizumab, in Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03361228	Nicht E2
(221)	NCT03362060	PVX-410 Vaccine Plus Pembrolizumab in HLA-A2+ Metastatic Triple Negative Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03362060	Nicht E2
(222)	NCT03366844	Breast Cancer Study of Preoperative Pembrolizumab + Radiation. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03366844	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(223)	NCT03384836	Propranolol Hydrochloride and Pembrolizumab in Treating Patients With Stage IIIC-IV Melanoma That Cannot Be Removed by Surgery. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03384836	Nicht E2
(224)	NCT03393845	Study of Pembrolizumab Plus Fulvestrant in Hormone Receptor Positive, HER-2 Negative Advanced/Metastatic Breast Cancer Patients. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03393845	Nicht E2
(225)	NCT03396952	Prostaglandin Inhibition and Immune Checkpoint Blockade in Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03396952	Nicht E2
(226)	NCT03405792	Study Testing The Safety and Efficacy of Adjuvant Temozolomide Plus TTFIELDS (Optune®) Plus Pembrolizumab in Patients With Newly Diagnosed Glioblastoma (2-THE-TOP). ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03405792	Nicht E2
(227)	NCT03407170	Immunologic Determinants of Response to Pembrolizumab (MK-3475) in Advanced Melanoma (MK-3475-161/KEYNOTE-161). ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03407170	Nicht E1
(228)	NCT03426891	Pembrolizumab and Vorinostat Combined With Temozolomide for Newly Diagnosed Glioblastoma. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03426891	Nicht E2
(229)	NCT03432741	Direct Tumor Microinjection and FDG-PET in Testing Drug Sensitivity in Patients With Relapsed or Refractory Non-Hodgkin Lymphoma, Hodgkin Lymphoma, or Stage IV Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03432741	Nicht E2
(230)	NCT03435952	Pembrolizumab With Intratumoral Injection of Clostridium Novyi-NT. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03435952	Nicht E2
(231)	NCT03448666	ECT-Pembrolizumab in Patients With Unresectable Melanoma With Superficial or Superficial and Visceral Metastases. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03448666	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(232)	NCT03458455	Improved Therapy Response Assessment in Metastatic Brain Tumors. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03458455	Nicht E1
(233)	NCT03474497	UCDCC#272: IL-2, Radiotherapy, and Pembrolizumab in Patients Refractory to Checkpoint Blockade. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03474497	Nicht E2
(234)	NCT03476174	Anti-PD-1 Antibody With HD IL-2 in Metastatic Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03476174	Nicht E2
(235)	NCT03486873	Long-term Safety and Efficacy Extension Study for Participants With Advanced Tumors Who Are Currently on Treatment or in Follow-up in a Pembrolizumab (MK-3475) Study (MK-3475-587/KEYNOTE-587). ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03486873	Nicht E1
(236)	NCT03492918	Pembrolizumab in Combination With Paclitaxel in the Hormone Receptor-positive Metastatic Breast Cancer With High Tumor Mutational Burden Selected by Whole Exome Sequencing: Korean Cancer Study Group Trial (KCSG BR20-16). ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03492918	Nicht E1
(237)	NCT03511391	CHEckpoint Inhibition in Combination With an Immunoboost of External Beam Radiotherapy in Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03511391	Nicht E3
(238)	NCT03514901	To Evaluate the Efficacy Beyond Progression of Vemurafenib+Cobimetinib Associated With Local Treatment Compared to Second-line Treatment in Patients With BRAFV600+ Metastatic Melanoma in Focal Progression With First-line+Vemurafenib+Cobimetinib.. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03514901	Nicht E1
(239)	NCT03515798	Study of Immunotherapy in Combination With Chemotherapy in HER2-negative Inflammatory Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03515798	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(240)	NCT03534635	Analysis of the Modulation of the Tumor Microenvironment by MK-3475 (Pembrolizumab) Using a Systems Biology Approach (PEMSYS). ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03534635	Nicht E1
(241)	NCT03538314	UV1 Vaccine With Pembrolizumab for Patients With Unresectable or Metastatic Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03538314	Nicht E2
(242)	NCT03544723	Safety and Efficacy of p53 Gene Therapy Combined With Immune Checkpoint Inhibitors in Solid Tumors.. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03544723	Nicht E2
(243)	NCT03546426	Pembrolizumab Plus Autologous Dendritic Cell Vaccine in Patients With PD-L1 Negative Advanced Mesothelioma Who Have Failed Prior Therapies. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03546426	Nicht E2
(244)	NCT03563729	Melanoma Metastasized to the Brain and Steroids. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03563729	Nicht E2
(245)	NCT03574220	Pembrolizumab After Lung SBRT for Medically Inoperable Early Stage Non-small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03574220	Nicht E1
(246)	NCT03589339	NBTXR3 Activated by Radiotherapy for Patients With Advanced Cancers Treated With An Anti-PD-1 Therapy. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03589339	Nicht E2
(247)	NCT03590054	A Phase 1b Dose Escalation/Expansion Study of Abexinostat in Combination With Pembrolizumab in Patients With Advanced Solid Tumor Malignancies. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03590054	Nicht E2
(248)	NCT03591276	Phase 1b Study of Pegylated Liposomal Doxorubicin and Pembrolizumab in Endocrine-resistant Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03591276	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(249)	NCT03595683	Pembrolizumab and EDP1503 in Advanced Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03595683	Nicht E2
(250)	NCT03599453	Chemokine Modulation Therapy and Pembrolizumab in Treating Participants With Metastatic Triple-Negative Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03599453	Nicht E1
(251)	NCT03611868	A Study of APG-115 in Combination With Pembrolizumab in Patients With Metastatic Melanomas or Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03611868	Nicht E2
(252)	NCT03617224	Pembrolizumab and Total Skin Electron Beam Radiotherapy in Mycosis Fungoides and Sézary Syndrome. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03617224	Nicht E2
(253)	NCT03620019	Denosumab + PD-1 in Subjects With Stage III/ IV Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03620019	Nicht E2
(254)	NCT03621982	Study of ADCT-301 in Patients With Selected Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03621982	Nicht E2
(255)	NCT03627026	Evaluation of Sphingolipids as Predictive Biomarkers of Immune Checkpoint Inhibitor Response in Melanoma Patients. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03627026	Nicht E1
(256)	NCT03632941	A Study to Evaluate Concurrent VRP-HER2 Vaccination and Pembrolizumab for Patients With Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03632941	Nicht E1
(257)	NCT03633110	Safety, Tolerability, Immunogenicity, and Antitumor Activity of GEN-009 Adjuvanted Vaccine. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03633110	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(258)	NCT03637803	Live Biotherapeutic Product MRx0518 and Pembrolizumab Combination Study in Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03637803	Nicht E2
(259)	NCT03639948	Neoadjuvant Phase II Study of Pembrolizumab And Carboplatin Plus Docetaxel in Triple Negative Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03639948	Nicht E2
(260)	NCT03644589	Effect of Pembrolizumab and Cisplatin on Metastatic, Locally Recurrent or Inoperable Triple-Negative Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03644589	Nicht E2
(261)	NCT03645928	Study of Autologous Tumor Infiltrating Lymphocytes in Patients With Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03645928	Nicht E2
(262)	NCT03665597	Relative Bioavailability Study of Subcutaneous Injection Versus Intravenous Infusion of Pembrolizumab (MK-3475) in Participants With Advanced Melanoma (MK-3475-555/KEYNOTE-555). ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03665597	Nicht E2
(263)	NCT03666325	Immunotherapy +/- EGFR Inhibitor In Advanced/Metastatic cSCC: Tackling Primary And Secondary Resistance. ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03666325	Nicht E1
(264)	NCT03681951	First-time-in-human (FTIH) Study of GSK3145095 Alone and in Combination With Other Anticancer Agents in Adults With Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03681951	Nicht E2
(265)	NCT03684785	Intratumoral Cavrotolimod Combined With Pembrolizumab or Cemiplimab in Patients With Merkel Cell Carcinoma, Cutaneous Squamous Cell Carcinoma, or Other Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03684785	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(266)	NCT03693014	A Study of Several Radiation Doses for Patients With Progression on Immunotherapy/Checkpoint Inhibitors. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03693014	Nicht E2
(267)	NCT03698019	A Study to Compare the Administration of Pembrolizumab After Surgery Versus Administration Both Before and After Surgery for High-Risk Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03698019	Nicht E1
(268)	NCT03712605	Testing Pembrolizumab Versus Observation in Patients With Merkel Cell Carcinoma After Surgery, STAMP Study. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03712605	Nicht E2
(269)	NCT03715205	Study to Evaluate the Safety of Pembrolizumab in Participants With Unresectable or Metastatic Melanoma or Non-small Cell Lung Cancer in India (MK-3475-593/KEYNOTE-593). ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03715205	Nicht E1
(270)	NCT03720431	TTAC-0001 and Pembrolizumab Phase Ib Combination Trial in Metastatic Triple-negative Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03720431	Nicht E2
(271)	NCT03725059	Study of Pembrolizumab (MK-3475) Versus Placebo in Combination With Neoadjuvant Chemotherapy & Adjuvant Endocrine Therapy in the Treatment of Early-Stage Estrogen Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative (ER+/HER2-) Breast Cancer (MK-3475-756/KEYNOTE-756). ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03725059	Nicht E2
(272)	NCT03732391	Phase 2 Study of Pembrolizumab+Carboplatin in Breast Related Cancer Antigens-related Metastatic Breast Cancer (PEMBRACA). ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03732391	Nicht E1
(273)	NCT03734809	NEO-SPACE Trial: Pembrolizumab and Chemoradiation in Nasopharyngeal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03734809	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(274)	NCT03747120	Neoadjuvant Her2-targeted Therapy and Immunotherapy With Pembrolizumab. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03747120	Nicht E2
(275)	NCT03747484	Gene-Modified Immune Cells (FH-MCVA2TCR) in Treating Patients With Metastatic or Unresectable Merkel Cell Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03747484	Nicht E2
(276)	NCT03755739	Trans-Artery/Intra-Tumor Infusion of Checkpoint Inhibitors for Immunotherapy of Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03755739	Nicht E1
(277)	NCT03757689	Neoadjuvant PD-1 Blockade in Patients With Stage IIB/C Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03757689	Nicht E6
(278)	NCT03765229	An Exploratory Study of Pembrolizumab Plus Entinostat in Non-Inflamed Stage III/IV Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03765229	Nicht E2
(279)	NCT03767465	Treatment With Immunological Checkpoint Inhibitors of HIV-infected Subjects With Cancer. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03767465	Nicht E6
(280)	NCT03772899	Fecal Microbial Transplantation in Combination With Immunotherapy in Melanoma Patients (MIMic). ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03772899	Nicht E2
(281)	NCT03773744	MG1-MAGEA3 With Ad-MAGEA3 and Pembrolizumab in Patients With Previously Treated Metastatic Melanoma or Cutaneous Squamous Cell Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03773744	Nicht E2
(282)	NCT03776136	Efficacy and Safety of Lenvatinib (E7080/MK-7902) Plus Pembrolizumab (MK-3475) for Advanced Melanoma in Anti-Programmed Death-1/Programmed Death-Ligand 1 (PD-1/L1)-Exposed Participants (MK-7902-004/E7080-G000-225/LEAP-004). ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03776136	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(283)	NCT03783078	Pembrolizumab (MK-3475) as First-line Therapy for Advanced Merkel Cell Carcinoma (MK-3475-913). ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03783078	Nicht E1
(284)	NCT03793179	Testing the Timing of Pembrolizumab Alone or With Chemotherapy as First Line Treatment and Maintenance in Non-small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03793179	Nicht E1
(285)	NCT03799003	A Study of ASP1951 in Subjects With Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03799003	Nicht E2
(286)	NCT03804944	Converting HR+ Breast Cancer Into an Individualized Vaccine. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03804944	Nicht E2
(287)	NCT03809624	Study of INBRX-105 in Patients With Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03809624	Nicht E2
(288)	NCT03815058	A Study to Evaluate The Efficacy And Safety Of RO7198457 In Combination With Pembrolizumab Versus Pembrolizumab Alone In Participants With Previously Untreated Advanced Melanoma.. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03815058	Nicht E1
(289)	NCT03818893	Combination Therapy With GEN0101 and Pembrolizumab in Advanced Melanoma Patients PIb/PII. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03818893	Nicht E2
(290)	NCT03820986	Safety and Efficacy Study of Pembrolizumab (MK-3475) Combined With Lenvatinib (MK-7902/E7080) as First-line Intervention in Adults With Advance Melanoma (MK-7902-003/E7080-G000-312/LEAP-003). ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03820986	Nicht E1
(291)	NCT03841110	FT500 as Monotherapy and in Combination With Immune Checkpoint Inhibitors in Subjects With Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03841110	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(292)	NCT03841747	Paclitaxel Plus Pembrolizumab vs. Paclitaxel Weekly in ER+ Luminal B Metastatic Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03841747	Nicht E2
(293)	NCT03842943	Neoadjuvant Combination Immunotherapy for Stage III Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03842943	Nicht E2
(294)	NCT03843593	A Study To See Why Patients Agree To or Decline To Have Treatment After Surgery. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03843593	Nicht E6
(295)	NCT03849469	A Study of XmAb®22841 Monotherapy & in Combination w/ Pembrolizumab in Subjects w/ Selected Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03849469	Nicht E2
(296)	NCT03872947	A Study of TRK-950 in Combinations With Anti-Cancer Treatment Regimens in Patients With Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03872947	Nicht E2
(297)	NCT03873818	Low Dose Ipilimumab With Pembrolizumab in Treating Patients With Melanoma That Has Spread to the Brain. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03873818	Nicht E2
(298)	NCT03875079	A Study To Evaluate Safety And Therapeutic Activity Of RO6874281 In Combination With Pembrolizumab, In Participants With Advanced Or Metastatic Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03875079	Nicht E2
(299)	NCT03879174	Pembrolizumab And Tamoxifen Among Women With Advanced Hormone Receptor Positive Breast Cancer And Esr1 Mutation. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03879174	Nicht E2
(300)	NCT03897881	An Efficacy Study of Adjuvant Treatment With the Personalized Cancer Vaccine mRNA-4157 and Pembrolizumab in Participants With High-Risk Melanoma (KEYNOTE-942). ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03897881	Nicht E3

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(301)	NCT03952325	Tesetaxel Plus 3 Different PD-(L)1 Inhibitors in Patients With Triple-Negative MBC and Tesetaxel Monotherapy in Patients With HER2-Negative MBC. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03952325	Nicht E2
(302)	NCT03954067	A Study of an Intratumoral Oncolytic Virus in Patients With Advanced Metastatic Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03954067	Nicht E2
(303)	NCT03957551	Cabozantinib and Pembrolizumab for Advanced Metastatic Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03957551	Nicht E2
(304)	NCT03966456	Real World Study of Four PD-1 Agents in China. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03966456	Nicht E6
(305)	NCT03971045	Pembrolizumab and Oral Metronomic Cyclophosphamide in Patients With Chest Wall Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03971045	Nicht E2
(306)	NCT03979651	MEK and Autophagy Inhibition in Metastatic/Locally Advanced, Unresectable Neuroblastoma RAS (NRAS) Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03979651	Nicht E2
(307)	NCT03982004	Epicutaneous Cryoimmunotherapy Combined With Pembrolizumab for Cutaneous Metastatic Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03982004	Nicht E2
(308)	NCT03988036	A Study With Pembrolizumab in Combination With Dual Anti-HER2 Blockade With Trastuzumab and Pertuzumab in Early Breast Cancer Patients With Molecular HER2-enriched Intrinsic Subtype (Keyriched-1). ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03988036	Nicht E2
(309)	NCT03988647	Palliative RT & Anti-PD-1/PD-L1 Checkpoint Blockade in Metastatic Merkel Cell Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03988647	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(310)	NCT03989089	Study of Pembrolizumab in Metastatic HER2-negative Breast Cancer Patients With APOBEC3B Mutation. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03989089	Nicht E1
(311)	NCT04007744	Sonidegib and Pembrolizumab in Treating Patients With Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04007744	Nicht E2
(312)	NCT04017897	The Combination of Anti-PD-1 With Radiotherapy in Previously Untreated Metastatic Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04017897	Nicht E2
(313)	NCT04021420	Safety and Efficacy of Sonocloud Device Combined With Nivolumab in Brain Metastases From Patients With Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04021420	Nicht E2
(314)	NCT04024800	Establishing the Recommended Biological Dose for AE37 Peptide Vaccine in Combination With Pembrolizumab That Will Enhance the Tumor-specific Immune Response and Demonstrate Efficacy in Patients With Advanced Triple-negative Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04024800	Nicht E2
(315)	NCT04068181	Talimogene Laherparepvec With Pembrolizumab in Melanoma Following Progression on Prior Anti-PD-1 Based Therapy (MASTERKEY-115) (Mk-3475-A07/KEYNOTE-A07).. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04068181	Nicht E2
(316)	NCT04074096	Binimetinib Encorafenib Pembrolizumab +/- Stereotactic Radiosurgery in BRAFV600 Melanoma With Brain Metastasis. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04074096	Nicht E2
(317)	NCT04079166	A Phase 2, Multicenter, Open-Label Study of SCIB1 in Patients With Advanced Unresectable Melanoma Receiving Pembrolizumab. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04079166	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(318)	NCT04083599	GEN1042 Safety Trial and Anti-tumor Activity in Subjects With Malignant Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04083599	Nicht E2
(319)	NCT04095689	Docetaxel Chemotherapy and Pembrolizumab Plus Interleukin-12 Gene Therapy in Triple Negative Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04095689	Nicht E2
(320)	NCT04107168	Microbiome Immunotherapy Toxicity and Response Evaluation. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04107168	Nicht E1
(321)	NCT04114136	Anti-PD-1 mAb Plus Metabolic Modulator in Solid Tumor Malignancies. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04114136	Nicht E1
(322)	NCT04115410	PD-1 Immune Checkpoint Inhibitors and Immune-Related Adverse Events: a Cohort Study. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04115410	Nicht E1
(323)	NCT04116320	Focused Ultrasound Ablation and PD-1 Antibody Blockade in Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04116320	Nicht E2
(324)	NCT04129515	NovoTTF-200A + Pembrolizumab In Melanoma Brain Metastasis. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04129515	Nicht E2
(325)	NCT04130516	Study Assessing MTD, Safety, Tolerability, PK and Anti-tumor Effects of LNS8801alone and With Pembrolizumab. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04130516	Nicht E2
(326)	NCT04133948	Multicenter Phase 1b Trial Testing the Neoadjuvant Combination of Domatinostat, Nivolumab and Ipilimumab in IFN-gamma Signature-low and IFN-gamma Signature-high RECIST 1.1-measurable Stage III Cutaneous or Unknown Primary Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04133948	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(327)	NCT04135352	A Study of Intratumoral/Intralesional Administration of V938 in Combination With Pembrolizumab (MK-3475) in Participants With Advanced/Metastatic or Recurrent Malignancies (V938-001). ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04135352	Nicht E2
(328)	NCT04140526	Safety, PK and Efficacy of ONC-392 in Monotherapy and in Combination of Anti-PD-1 in Advanced Solid Tumors and NSCLC. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04140526	Nicht E2
(329)	NCT04146064	Breathomics as Predictive Biomarker for Checkpoint Inhibitor Response. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04146064	Nicht E1
(330)	NCT04148937	A Study of the CD73 Inhibitor LY3475070 Alone or in Combination With Pembrolizumab in Participants With Advanced Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04148937	Nicht E2
(331)	NCT04152863	Efficacy, Safety, and Tolerability of V937 Administered Intravenously or Intratumorally With Pembrolizumab (MK-3475) Versus Pembrolizumab Alone in Participants With Advanced/Metastatic Melanoma (V937-011). ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04152863	Nicht E1
(332)	NCT04157517	A Study of Modakafusp Alfa (TAK-573) Given by Itself and Together With Pembrolizumab in Adults With Metastatic Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04157517	Nicht E2
(333)	NCT04157985	Evaluation of the Length of Treatment With PD-1/PD-L1 Inhibitors in Patients With Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04157985	Nicht E1
(334)	NCT04158544	Immune Monitoring in Metastatic Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04158544	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(335)	NCT04164082	Testing the Addition of an Anti-cancer Drug, Pembrolizumab, to the Usual Intravesical Chemotherapy Treatment (Gemcitabine) for the Treatment of BCG-Unresponsive Non-muscle Invasive Bladder Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04164082	Nicht E2
(336)	NCT04169321	Granzyme B PET Imaging Drug as a Predictor of Immunotherapy Response in Melanoma or NSCLC Participants. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04169321	Nicht E2
(337)	NCT04187872	LITT and Pembrolizumab in Recurrent Brain Metastasis. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04187872	Nicht E2
(338)	NCT04190056	Pembrolizumab and Tamoxifen With or Without Vorinostat for the Treatment of Estrogen Receptor Positive Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04190056	Nicht E2
(339)	NCT04191135	Study of Olaparib Plus Pembrolizumab Versus Chemotherapy Plus Pembrolizumab After Induction With First-Line Chemotherapy Plus Pembrolizumab in Triple Negative Breast Cancer (TNBC) (MK-7339-009/KEYLYNK-009). ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04191135	Nicht E2
(340)	NCT04198766	Study of INBRX-106 and INBRX-106 in Combination With Pembrolizumab in Subjects With Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors (Hexavalent OX40 Agonist). ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04198766	Nicht E2
(341)	NCT04205227	ENB003 Plus Pembrolizumab Phase 1b/2a in Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04205227	Nicht E2
(342)	NCT04207086	A Phase II Study of Neoadjuvant Pembrolizumab & Lenvatinib for Resectable Stage III Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04207086	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(343)	NCT04234113	Study of SO-C101 and SO-C101 in Combination With Pembro in Adult Patients With Advanced/Metastatic Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04234113	Nicht E2
(344)	NCT04244552	A Phase 1b Trial of ATRC-101 in Adults With Advanced Solid Malignancies. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04244552	Nicht E2
(345)	NCT04249739	Pembrolizumab + Capecitabine/Oxaliplatin (CapeOx) - HER2 Negative and Pembrolizumab + Trastuzumab + Cisplatin/Capecitabine HER2 Positive. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04249739	Nicht E2
(346)	NCT04251169	Pembrolizumab + Paclitaxel in Hormone Receptor-positive (HR+)/Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-negative (HER2-) Non-luminal (by PAM50) Advanced Breast Cancer After Cyclin-dependent Kinase 4/6 (CDK4/6) Inhibitors Progression. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04251169	Nicht E2
(347)	NCT04265872	Bortezomib Followed by Pembrolizumab and Cisplatin in metTNBC. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04265872	Nicht E2
(348)	NCT04267848	Testing the Addition of a Type of Drug Called Immunotherapy to the Usual Chemotherapy Treatment for Non-small Cell Lung Cancer, ALCHEMIST Chemo-IO Study. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04267848	Nicht E1
(349)	NCT04268368	Immune Related-adverse Events in Patients Receiving Immune Checkpoint Inhibitors. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04268368	Nicht E1
(350)	NCT04301011	Study of TBio-6517 Given Alone or in Combination With Pembrolizumab in Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04301011	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(351)	NCT04303169	Substudy 02C: Safety and Efficacy of Pembrolizumab in Combination With Investigational Agents or Pembrolizumab Alone in Participants With Stage III Melanoma Who Are Candidates for Neoadjuvant Therapy (MK-3475-02C/KEYMAKER-U02). ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04303169	Nicht E1
(352)	NCT04305041	Substudy 02A: Safety and Efficacy of Pembrolizumab in Combination With Investigational Agents in Participants With Programmed Cell-death 1 (PD-1) Refractory Melanoma (MK-3475-02A/KEYMAKER-U02). ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04305041	Nicht E2
(353)	NCT04305054	Substudy 02B: Safety and Efficacy of Pembrolizumab in Combination With Investigational Agents or Pembrolizumab Alone in Participants With First Line (1L) Advanced Melanoma (MK-3475-02B/KEYMAKER-U02). ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04305054	Nicht E1
(354)	NCT04305795	An Open-label Study Using ASP-1929 Photoimmunotherapy in Combination With Anti-PD1 Therapy in EGFR Expressing Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04305795	Nicht E2
(355)	NCT04318717	Pembrolizumab and Hypofractionated Radiation Therapy for the Treatment of Mucosal Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04318717	Nicht E2
(356)	NCT04348916	Study of ONCR-177 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. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04348916	Nicht E2
(357)	NCT04370587	A Clinical Study of Intratumoral MVR-T3011 (T3011) Given as a Single Agent and in Combination With Intravenous Pembrolizumab in Participants With Advanced or Metastatic Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04370587	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(358)	NCT04373031	Pembrolizumab, IRX-2, and Chemotherapy in Triple Negative Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04373031	Nicht E1
(359)	NCT04381650	A Study of TAK-981 Given With Pembrolizumab in Participants With Select Advanced or Metastatic Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04381650	Nicht E2
(360)	NCT04382664	UV1 Vaccination Plus Nivolumab and Ipilimumab in Treatment of Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04382664	Nicht E2
(361)	NCT04386967	OH2 Injection in Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04386967	Nicht E2
(362)	NCT04387084	Short-term Fasting Prior to PD-1/PD-L1 Inhibitor Therapy for of Advanced or Metastatic Skin Malignancy. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04387084	Nicht E1
(363)	NCT04418219	Breast Cancer Vaccine in Combination With Pembrolizumab for Treatment of Persistent, Recurrent, or Metastatic Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04418219	Nicht E2
(364)	NCT04427293	Preoperative Lenvatinib Plus Pembrolizumab in Early-Stage Triple-Negative Breast Cancer (TNBC). ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04427293	Nicht E2
(365)	NCT04443348	Pre-op Pembro + Radiation Therapy in Breast Cancer (P-RAD). ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04443348	Nicht E1
(366)	NCT04448886	Sacituzumab Govitecan +/- Pembrolizumab In HR+ / HER2 - MBC. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04448886	Nicht E1
(367)	NCT04452214	A Study of the Safety and Tolerance of CAN04 in Combination With Pembrolizumab in Subjects With Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04452214	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(368)	NCT04454528	BreastVax: Radiation Boost to Enhance Effectiveness of Immune Checkpoint Blockade Therapy in Operable Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04454528	Nicht E1
(369)	NCT04462406	Using Biomarkers to Help Guide Safe Immunotherapy Discontinuation in Patients With Unresectable Stage IIIB-IV Melanoma, The PET-Stop Trial. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04462406	Nicht E1
(370)	NCT04468061	Sacituzumab Govitecan +/- Pembrolizumab in Metastatic TNBC. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04468061	Nicht E2
(371)	NCT04473027	BLood Groups as Biomarker to Optimize Odds of Response to Anti-PD-1 Drugs. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04473027	Nicht E1
(372)	NCT04485013	TTX-080 HLA-G Antagonist in Subjects With Advanced Cancers. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04485013	Nicht E2
(373)	NCT04513028	Beta Glucan's Effect on Pembrolizumab Immunologic Response in Stage III-IV Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04513028	Nicht E2
(374)	NCT04516122	Bone Loss in Melanoma Survivors Receiving Immunotherapy. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04516122	Nicht E1
(375)	NCT04533451	Testing the Effects of MK-3475 (Pembrolizumab) With or Without the Usual Chemotherapy Treatment for Patients 70 Years of Age and Older With Advanced Non-small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04533451	Nicht E1
(376)	NCT04541108	Phase 0 Master Protocol for CIVO Intratumoral Microdosing of Anti-Cancer Therapies. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04541108	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(377)	NCT04543071	Chemo4METPANC Combination Chemokine Inhibitor, Immunotherapy, and Chemotherapy in Pancreatic Adenocarcinoma. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04543071	Nicht E2
(378)	NCT04546074	Imatinib Mesylate in Combination With Pembrolizumab in Patients With Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04546074	Nicht E2
(379)	NCT04548752	Testing the Addition of Pembrolizumab, an Immunotherapy Cancer Drug to Olaparib Alone as Therapy for Patients With Pancreatic Cancer That Has Spread With Inherited BRCA Mutations. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04548752	Nicht E2
(380)	NCT04554030	Impact of Immunotherapy on the Sperm Count of Patients With Cancer. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04554030	Nicht E6
(381)	NCT04562129	IL2 With Ipilimumab Followed by Nivolumab in Stage 3 or 4 Melanoma Patients. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04562129	Nicht E2
(382)	NCT04570332	BO-112 With Pembrolizumab in Unresectable Malignant Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04570332	Nicht E2
(383)	NCT04571632	Clinical Trial of SBRT and Systemic Pembrolizumab With or Without Avelumab/Ipilimumab +Dendritic Cells in NSCLC. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04571632	Nicht E2
(384)	NCT04581382	Radiation Therapy, Plasma Exchange, and Immunotherapy (Pembrolizumab or Nivolumab) for the Treatment of Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04581382	Nicht E2
(385)	NCT04594187	Nodal Radiation Therapy for Sentinel Lymph Node Positive Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04594187	Nicht E3

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(386)	NCT04609566	Brentuximab Vedotin With Pembrolizumab in Metastatic Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04609566	Nicht E2
(387)	NCT04622566	Lenvatinib and Pembrolizumab in Resectable Mucosal Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04622566	Nicht E2
(388)	NCT04631731	Risk Factors of Immune-Checkpoint Inhibitors Mediated Liver, Gastrointestinal, Endocrine and Skin Toxicity. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04631731	Nicht E4
(389)	NCT04633902	Phase II Study of Olaparib and Pembrolizumab in Advanced Melanoma With Homologous Recombination (HR) Mutation. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04633902	Nicht E2
(390)	NCT04645680	Effect of Diet on the Immune System in Patients With Stage III-IV Melanoma Receiving Immunotherapy, DIET Study. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04645680	Nicht E1
(391)	NCT04657991	A Clinical Trial of Three Study Medicines (Encorafenib, Binimetinib, and Pembrolizumab) in Patients With Advanced or Metastatic Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04657991	Nicht E1
(392)	NCT04659629	NL-201 in Patients With Relapsed or Refractory Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04659629	Nicht E2
(393)	NCT04683445	Efficacy and Safety of Eribulin in the Treatment of Advanced Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04683445	Nicht E1
(394)	NCT04683679	A Study of Radiation Therapy With Pembrolizumab and Olaparib in Women Who Have Triple-Negative Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04683679	Nicht E2
(395)	NCT04697576	Intralesional Influenza Vaccine for the Treatment of Stage I, II, and IV Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04697576	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(396)	NCT04700072	Substudy 02D: Safety and Efficacy of Pembrolizumab in Combination With Investigational Agents or Pembrolizumab Alone in Participants With Melanoma Brain Metastasis (MK-3475-02D/KEYMAKER-U02). ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04700072	Nicht E2
(397)	NCT04701918	Pembrolizumab And Cryoablation In Urothelial Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04701918	Nicht E2
(398)	NCT04703426	Sargramostim (GM-CSF) + PD-1. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04703426	Nicht E2
(399)	NCT04708418	A Study Evaluating Whether Pembrolizumab Alone or in Combination With CMP-001 Improves Efficacy in Patients With Operable Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04708418	Nicht E1
(400)	NCT04725331	A Clinical Trial Assessing BT-001 Alone and in Combination With Pembrolizumab in Metastatic or Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04725331	Nicht E2
(401)	NCT04740996	Study of Pembrolizumab in the First Line Therapy for R/M HNSCC in China. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04740996	Nicht E1
(402)	NCT04768881	Safety and Efficacy of Selinexor in Combination With Pembrolizumab in Recurrent Advanced Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04768881	Nicht E2
(403)	NCT04789096	Tucatinib Together With Pembrolizumab and Trastuzumab. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04789096	Nicht E2
(404)	NCT04834973	A Trial of Tigilanol Tiglate in Combination With Pembrolizumab in Stage IIIB to IV M1c-melanoma. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04834973	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(405)	NCT04847466	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. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04847466	Nicht E2
(406)	NCT04857164	Study of Pembrolizumab Combined With Chemotherapy in the First Line Therapy for R/M HNSCC in China. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04857164	Nicht E2
(407)	NCT04860076	Open-label, Uncontrolled, Non-Interventional, Retrospective Study to Evaluate Molecular Determinants of Outcome to the Immune Checkpoint Inhibitors (Anti-PD-1/Anti-PD-L1 Monoclonal Antibodies) Treatment for Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04860076	Nicht E6
(408)	NCT04869137	Neoadjuvant Lenvatinib Plus Pembrolizumab in Merkel Cell Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04869137	Nicht E2
(409)	NCT04889118	Safety and Efficacy Study of Pembrolizumab (MK-3475) Combined With Lenvatinib (MK-7902/E7080) as First-line Intervention in Adults With Advanced Melanoma (MK-7902-003/E7080-G000-312/LEAP-003)-China Extension Study. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04889118	Nicht E1
(410)	NCT04895358	Study of Pembrolizumab (MK-3475) Plus Chemotherapy Versus Placebo Plus Chemotherapy for HR+/HER2- Locally Recurrent Inoperable or Metastatic Breast Cancer (MK-3475-B49/KEYNOTE-B49). ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04895358	Nicht E2
(411)	NCT04896697	XTX101 Monotherapy and XTX101 and Pembrolizumab Combination Therapy in Patients With Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04896697	Nicht E2
(412)	NCT04898751	Analysis of Reporting of Cutaneous Toxicities Associated With Immune Checkpoint Inhibitors. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04898751	Nicht E6

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(413)	NCT04902040	Plinabulin in Combination With Radiation/Immunotherapy in Patients With Select Advanced Cancers After Progression on PD-1 or PD-L1 Targeted Antibodies. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04902040	Nicht E2
(414)	NCT04904185	ImmPACT Expanded Multiple Antigen Specific Endogenously Derived T Cells (MASE-T) to Patients With Metastatic Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04904185	Nicht E2
(415)	NCT04913025	REduced Frequency ImmuNE Checkpoint Inhibition in Cancers. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04913025	Nicht E1
(416)	NCT04913337	Study of NGM707 as Monotherapy and in Combination With Pembrolizumab in Advanced or Metastatic Solid Tumor Malignancies. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04913337	Nicht E2
(417)	NCT04939701	Study of ASP0739 Alone and With Pembrolizumab in Advanced Solid Tumors With NY-ESO-1 Expression Participants. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04939701	Nicht E2
(418)	NCT04946227	Pembrolizumab and Paclitaxel in Hormone Receptor-positive, hyperMUTATted Metastatic Breast Cancer Identified by Whole exOme sequeNcing (,MUTATION2‘). ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04946227	Nicht E2
(419)	NCT04951583	Fecal Microbial Transplantation Non-Small Cell Lung Cancer and Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04951583	Nicht E2
(420)	NCT04955743	Pembrolizumab and Lenvatinib in Patients With Brain Metastases From Melanoma or Renal Cell Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04955743	Nicht E2
(421)	NCT04960618	Pembrolizumab in Combination With Gemcitabine in People With Advanced Mycosis Fungoides or Sézary Syndrome. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04960618	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(422)	NCT04971499	A Study of Dapansutrile Plus Pembrolizumab in Patients With PD-1 Refractory Advanced Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04971499	Nicht E2
(423)	NCT04977453	GI-101 as a Single Agent or in Combination With Pembrolizumab, Lenvatinib or Local Radiotherapy in Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04977453	Nicht E2
(424)	NCT04987996	GR-MD-02 + Pembrolizumab Versus Pembrolizumab Monotherapy in Melanoma and Squamous Cell Head and Neck Cancer Patients. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04987996	Nicht E1
(425)	NCT04990479	Nous-PEV: a Novel Immunotherapy for Lung Cancer and Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04990479	Nicht E2
(426)	NCT04990921	Study of Palliative Radiation Combined With Pembrolizumab in Unresectable Metastatic Stage IV Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04990921	Nicht E1
(427)	NCT04993677	A Study of SEA-CD40 Given With Other Drugs in Cancers. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04993677	Nicht E2
(428)	NCT04995094	Study of Neoadjuvant Imprime PGG and Pembrolizumab for Stage III, Resectable Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04995094	Nicht E1
(429)	NCT04999800	Study of Pembrolizumab Combined With Anlotinib in the First Line Therapy for R/M HNSCC With CPS $\geq$ 1. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04999800	Nicht E2
(430)	NCT05033756	Comprehensive Analysis of Predictors of the Treatment With Pembrolizumab and Olaparib in Patients With Unresectable or Metastatic HER2 Negative Breast Cancer and a Deleterious Germline Mutation or a Homologous Recombination Deficiency (COMPENDO. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05033756	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(431)	NCT05034536	Pembrolizumab + Infliximab for Metastatic Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05034536	Nicht E1
(432)	NCT05039801	IACS-6274 With or Without Pembrolizumab for the Treatment of Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05039801	Nicht E2
(433)	NCT05047094	A Safety and Efficacy Study for Combinational Treatment of DaRT and Check Point Inhibitor for Recurrent Unresectable or mHNSCC. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05047094	Nicht E2
(434)	NCT05060432	Study of EOS-448 With Standard of Care and/or Investigational Therapies in Participants With Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05060432	Nicht E2
(435)	NCT05061017	Pixatimod (PG545) Plus Nivolumab in PD-1 Relapsed/Refractory Metastatic Melanoma and NSCLC and With Nivolumab and Low-dose Cyclophosphamide in MSS Metastatic Colorectal Carcinoma (mCRC). ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05061017	Nicht E2
(436)	NCT05069935	FT538 in Combination With Monoclonal Antibodies in Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05069935	Nicht E2
(437)	NCT05082259	ASTEROID: A Trial of ASTX660 in Combination With Pembrolizumab. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05082259	Nicht E2
(438)	NCT05091346	A Study of E7386 in Combination With Pembrolizumab in Previously Treated Participants With Selected Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05091346	Nicht E2
(439)	NCT05094804	A Study of OR2805, a Monoclonal Antibody Targeting CD163, Alone and in Combination With a PD-1 Inhibitor. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05094804	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(440)	NCT05098132	Phase 1a/1b Study of STK-012 Monotherapy and in Combination With Pembrolizumab in Subjects With Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05098132	Nicht E2
(441)	NCT05105100	Peripheral T Cell Determinants of Response and Resistance to Pembrolizumab in Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05105100	Nicht E1
(442)	NCT05112536	Trilaciclib, a CDK4/6 Inhibitor, in Patients With Early-Stage Triple Negative Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05112536	Nicht E1
(443)	NCT05155033	Phase II Trial of Combination Anti-PD-1 and Aldesleukin for Metastatic Melanoma and Renal Cell Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05155033	Nicht E2
(444)	NCT05155254	IO102-IO103 in Combination With Pembrolizumab Versus Pembrolizumab Alone in Advanced Melanoma (IOB-013 / KN-D18). ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05155254	Nicht E1
(445)	NCT05159778	Phase 2 Study of Imprime PGG and Pembrolizumab in Patients With HR+/HER2- Metastatic Breast Cancer (mBCA). ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05159778	Nicht E2
(446)	NCT05163223	Therapeutic Cancer Vaccine (AST-301, pNGVL3-hICD) in Patients With Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05163223	Nicht E2
(447)	NCT05174832	Induction of Cisplatin/Nab-paclitaxel/Pembrolizumab Followed by Olaparib/Pembrolizumab Maintenance in mTNBC Patients. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05174832	Nicht E2
(448)	NCT05176470	Neoadj Admin Autologous Tumor Infiltrating Lymphocytes & Pembrolizumab for Treatment of Adv Melanoma Patients. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05176470	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(449)	NCT05197322	NEOadjuvant PembRolizumab In Stratified Medicine - ColoRectal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05197322	Nicht E1
(450)	NCT05203445	A Study of Olaparib and Pembrolizumab in People With Triple Negative Breast Cancer (TNBC) or Hormone Receptor-positive HER2-negative Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05203445	Nicht E2
(451)	NCT05215574	Study of NGM831 as Monotherapy and in Combination With Pembrolizumab in Advanced or Metastatic Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05215574	Nicht E2
(452)	NCT05220748	RM-1995 Photoimmunotherapy, as Monotherapy or Combined With Pembrolizumab, in Patients With Advanced CuSCC and HNSCC. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05220748	Nicht E2
(453)	NCT05229614	Immunotherapy and Carbon Ion Radiotherapy In Solid Cancers With Stable Disease. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05229614	Nicht E2
(454)	NCT05255302	De-escalation Immunotherapy mAintenance Duration Trial for Stage IV Lung Cancer Patients With Disease Control After Chemo-immunotherapy Induction. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05255302	Nicht E2
(455)	NCT05259696	Glycan Mediated Immune Regulation With a Bi-Sialidase Fusion Protein (GLIMMER-01). ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05259696	Nicht E2
(456)	NCT05269381	Personalized Neoantigen Peptide-Based Vaccine in Combination With Pembrolizumab for the Treatment of Advanced Solid Tumors, The PNeoVCA Study. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05269381	Nicht E2
(457)	NCT05280314	Phase II Trial of Neoadjuvant and Adjuvant IO102-IO103 and Pembrolizumab in Patients With Resectable Tumors. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05280314	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(458)	NCT05282901	Efficacy and Safety of Pembrolizumab in Combination With Lenvatinib in Metastatic Uveal Melanoma Patients (PLUME). ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05282901	Nicht E2
(459)	NCT05286437	Phase II Lenvatinib and Pembrolizumab in Endocrine Resistant Breast Cancer With Letrozole. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05286437	Nicht E2
(460)	NCT05303493	Camu-Camu Prebiotic and Immune Checkpoint Inhibition in Patients With Non-small Cell Lung Cancer and Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05303493	Nicht E2
(461)	NCT05304546	Overcoming Primary Resistance to Immunotherapy in Metastatic Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05304546	Nicht E2
(462)	NCT05308901	Lenvatinib Plus Pembrolizumab In Patients With Immune Checkpoint Inhibitor Naïve Metastatic Uveal Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05308901	Nicht E2
(463)	NCT05309421	Study of EVX-01 Vaccine in Combination With Pembrolizumab in Adults With Unresectable or Metastatic Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05309421	Nicht E2
(464)	NCT05311618	Study of NGM438 as Monotherapy and in Combination With Pembrolizumab in Advanced or Metastatic Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05311618	Nicht E2
(465)	NCT05313243	Pembrolizumab and Brentuximab Vedotin in Patients With Relapsed/Refractory T-cell Lymphoma. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05313243	Nicht E2
(466)	NCT05318469	Ivermectin and Pembrolizumab for the Treatment of Metastatic Triple Negative Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05318469	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(467)	NCT05338580	Clinical Trial of TJ271 Injection Combined With Pembrolizumab in the Treatment of Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05338580	Nicht E2
(468)	NCT05341349	Stereotactic Radiosurgery and Immune Checkpoint Inhibitors With NovoTTF-100M for the Treatment of Melanoma Brain Metastases. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05341349	Nicht E2
(469)	NCT05352672	Clinical Study of Fianlimab in Combination With Cemiplimab in Adolescent and Adult Patients With Previously Untreated Unresectable Locally Advanced or Metastatic Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05352672	Nicht E1
EU-CTR			
(470)	2012-003030-17	Randomized, Phase II Study of MK-3475 versus Chemotherapy in Patients with Advanced Melanoma. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003030-17	Nicht E1
(471)	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 Adv [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004907-10	Nicht E1
(472)	2014-000185-22	A Phase 1b/2, Multicenter, Open-label Trial of Talimogene Laherparepvec in Combination With MK-3475 for Treatment of Previously Untreated, Unresected, Stage IIIB to IVM1c Melanoma. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000185-22	Nicht E1
(473)	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 Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002950-38	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(474)	2014-004065-25	Randomised Phase II Trial of Pembrolizumab and Radiotherapy in Melanoma. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004065-25	Nicht E1
(475)	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 o [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004944-37	Nicht E1
(476)	2014-005386-67	A Phase 1b/2, Multicenter, Open-label, Basket Trial to Evaluate the Safety of Talimogene Laherparepvec Injected into Liver Tumors Alone and in Combination With Systemic Pembrolizumab in Phase 1b an [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005386-67	Nicht E2
(477)	2015-000417-44	A Single-arm, Multi-Center, Open-Label Study to Evaluate the Efficacy, Safety and Pharmacokinetics of Melphalan/HDS Treatment in Patients with Hepatic-Dominant Ocular Melanoma.. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000417-44	Nicht E1
(478)	2015-000681-55	A Phase I/II Study to Assess the Safety and Efficacy of MK-3475 in Combination with Trametinib and Dabrafenib in Subjects with Advanced Melanoma. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000681-55	Nicht E1
(479)	2015-003120-31	Phase 2 Study Comparing Pembrolizumab with Intermittent/Short-term Dual MAPK Pathway Inhibition Plus Pembrolizumab in patients harboring the BRAFV600 mutation (IMPemBra). EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003120-31	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(480)	2015-003153-18	A Phase II Randomized, Open-label, Multi-center Study of the Safety and Efficacy of IMCgp100 Compared with Investigator's Choice in HLA-A*0201 Positive Patients with Previously Untreated Advanced U [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003153-18	Nicht E1
(481)	2015-004991-31	A Phase 3 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Pembrolizumab (MK-3475) in Combination With Epacadostat or Placebo in Subjects with Unresectable or Metastatic Melanoma (Keynote-252 [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004991-31	Nicht E1
(482)	2016-001925-15	Evaluation of immunological effects of the RANKL-inhibitor Denosumab when administered concurrently with PD1-blocking antibodies (Nivolumab, Pembrolizumab) in patients with metastatic malignant me [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001925-15	Nicht E1
(483)	2016-002076-28	Phase II Study of Pembrolizumab (MK-3475) as First Line Single Drug Therapy in Patients with unresectable Squamous Cell Carcinoma of the Skin. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002076-28	Nicht E1
(484)	2016-002114-50	A multicenter phase II open label study to evaluate efficacy of concomitant use of pembrolizumab and entinostat in adult patients with metastatic uveal melanoma. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002114-50	Nicht E1
(485)	2016-003832-19	A Phase II, Open Study to Assess Efficacy and Safety of Rigosertib in Patients with Recessive Dystrophic Epidermolysis bullosa associated Locally Advanced/Metastatic Squamous Cell Carcinoma. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003832-19	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(486)	2016-004154-15	A phase II, multicentric, open label, non-randomized, interventional study of Pembrolizumab in combination with Electrochemotherapy in patients with unresectable melanoma with superficial or superf [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004154-15	Nicht E1
(487)	2016-004289-25	A Phase ½ Study Exploring the Safety, Tolerability, Effect on the Tumor Microenvironment, and Efficacy of Azacitidine in Combination With Pembrolizumab and Epcadostat in Subjects With Advanced S [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004289-25	Nicht E1
(488)	2016-004372-22	A Phase 1-2 Study of Ti-061 Alone and in combination with other anti-cancer agents in Patients with Advanced Malignancies. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004372-22	Nicht E1
(489)	2016-004387-18	A PHASE III, OPEN-LABEL, MULTICENTER, TWO ARM, RANDOMIZED STUDY TO INVESTIGATE THE EFFICACY AND SAFETY OF COBIMETINIB PLUS ATEZOLIZUMAB VERSUS PEMBROLIZUMAB IN PATIENTS WITH PREVIOUSLY UNTREATED AD [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004387-18	Nicht E1
(490)	2016-004461-47	A Phase 1b/2, Open-label, Multicenter, Dose-escalation and Expansion Trial of Intratumoral SD-101 in Combination With Pembrolizumab in Patients With Metastatic Melanoma or Recurrent or Metastati [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004461-47	Nicht E1
(491)	2016-005197-35	A Phase III Randomized Trial Comparing Physician/Patient Choice of Either High Dose Interferon or Ipilimumab to MK-3475 (Pembrolizumab) in Patients with High Risk Resected Melanoma.. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-005197-35	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(492)	2017-000300-26	A Multicenter, Open-Label Phase 1b/2 Trial of Lenvatinib (E7080) Plus Pembrolizumab in Subjects With Selected Solid Tumors. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000300-26	Nicht E1
(493)	2017-000433-30	Phase II Trial of Pembrolizumab and Radiotherapy in Cutaneous T cell lymphoma. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000433-30	Nicht E1
(494)	2017-000594-37	A Phase 2, Open-label, Single arm Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Pembrolizumab in Participants with Recurrent or Metastatic Cutaneous Squamous Cell Carcinoma (R/M cSCC). EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000594-37	Nicht E1
(495)	2017-001050-33	An open-label Phase Ib/ II, multi-center study of 4SC-202 in Combination with Pembrolizumab in Patients with Unresectable Stage III/Metastatic Stage IV Cutaneous Melanoma primary refractory/non-res [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001050-33	Nicht E1
(496)	2017-002435-42	DANTE: A randomised phase III trial to evaluate the Duration of ANti-PD1 monoclonal antibody Treatment in patients with metastatic mELanoma. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002435-42	Nicht E1
(497)	2017-002454-36	A Randomized Phase 3 Comparison of IMO-2125 with Ipilimumab versus Ipilimumab Alone in Subjects with Anti-PD-1 Refractory Melanoma. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002454-36	Nicht E1
(498)	2017-002474-39	An open-label first-in-human phase 1/2a study to evaluate safety, feasibility and efficacy of multiple dosing with individualised VB10.NEO or VB10.NEO and bempegaldesleukin (NKTR-214) immunotherapy [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002474-39	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(499)	2017-003038-98	An evaluation of the efficacy beyond progression of vemurafenib combined with cobimetinib associated with local treatment compared to second-line treatment in patients with BRAFV600 mutation-positi [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003038-98	Nicht E1
(500)	2017-003556-23	A Phase 2, single arm study on dacarbazine (DTIC) followed by immunotherapy re-challenge in unresectable or metastatic melanoma with primary resistance to PD-1/PD-L1 or PD-1 + CTLA4 Blockade Pre [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003556-23	Nicht E1
(501)	2017-003634-93	A Phase 2/3 (Adaptive Design) Study of the Concomitant Administration of Indoximod or Placebo plus Pembrolizumab or Nivolumab in Adult Patients with Unresectable Stage III or Stage IV Malignant Mel [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003634-93	Nicht E1
(502)	2017-003765-10	Immunotherapy Followed By EGFR Inhibitor In Locally Advanced Or Metastatic Squamous Cell Cancer Of The Skin: Tackling Primary And Secondary Resistance. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003765-10	Nicht E1
(503)	2018-000610-38	A randomized, open-label, phase II open platform study evaluating the efficacy and safety of novel spartalizumab (PDR001) combinations in previously treated unresectable or metastatic melanoma. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000610-38	Nicht E1
(504)	2018-000759-41	A PHASE II TWO COHORT STUDY EVALUATING THE SAFETY AND EFFICACY OF COBIMETINIB PLUS ATEZOLIZUMAB IN BRAFV600 WILD-TYPE MELANOMA WITH CENTRAL NERVOUS SYSTEM METASTASES AND COBIMETINIB PLUS ATEZOLIZU [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000759-41	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(505)	2018-000875-34	Efficacy of immunotherapy in melanoma patients with brain metastases treated with steroids. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000875-34	Nicht E1
(506)	2018-001360-39	A Phase II Randomized Controlled Trial of Neoadjuvant Pembrolizumab with Radiotherapy and Adjuvant Pembrolizumab in Patients with High-Risk, Localized Soft Tissue Sarcoma of the Extremity. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001360-39	Nicht E1
(507)	2018-001608-12	A Phase 2, Multicenter Study of Autologous Tumor Infiltrating Lymphocytes (LN-144 or LN-145) in Patients with Solid Tumors. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001608-12	Nicht E1
(508)	2018-001773-24	A PHASE II, OPEN-LABEL, MULTICENTER, RANDOMIZED STUDY OF THE EFFICACY AND SAFETY OF RO7198457 IN COMBINATION WITH PEMBROLIZUMAB VERSUS PEMBROLIZUMAB IN PATIENTS WITH PREVIOUSLY UNTREATED ADVANCED M [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001773-24	Nicht E1
(509)	2018-001974-76	A Phase 3, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate Pembrolizumab Versus Placebo as Adjuvant Therapy Following Surgery and Radiation in Participants with High-risk Locally Adv [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001974-76	Nicht E1
(510)	2018-002518-10	A Multicenter, Open-label, Phase 2 Trial to Assess the Efficacy and Safety of Lenvatinib (E7080/MK-7902) in Combination with Pembrolizumab (MK-3475) in Participants with Advanced Melanoma Previousl [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002518-10	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(511)	2018-002520-16	A Phase 3 Randomized, Placebo-controlled Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of Pembrolizumab (MK-3475) and Lenvatinib (E7080/MK-7902) Versus Pembrolizumab Alone as First-line Intervention in [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002520-16	Nicht E1
(512)	2018-002601-57	A Phase 3 Open-label, Single Arm Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Pembrolizumab (MK-3475) as First-line Therapy in Participants With Advanced Merkel Cell Carcinoma (KEYNOTE-913)). EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002601-57	Nicht E1
(513)	2018-002844-10	A Phase 2, Multicenter, Open-Label Study of SCIB1 in Patients with Advanced Unresectable Melanoma Receiving Pembrolizumab. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002844-10	Nicht E1
(514)	2018-003352-20	An open label, multicenter extension study in patients previously enrolled in a Genentech and/or F. Hoffmann-La Roche Ltd sponsored atezolizumab study (IMBRELLA B). EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003352-20	Nicht E2
(515)	2018-003616-49	The effect of seasonal prophylactic influenza vaccination and factors influencing the patients' immune-competence during anti-PD-1 treatment of patients with melanoma. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003616-49	Nicht E1
(516)	2018-003716-47	A first-in-human, open-label, dose-escalation trial with expansion cohorts to evaluate safety of GEN1042 in subjects with malignant solid tumors. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003716-47	Nicht E1
(517)	2018-004003-39	A stratified dual-arm open-label two-stage phase 2 trial of trametinib in patients with advanced pretreated BRAFV600 wild-type melanoma. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004003-39	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(518)	2019-000132-25	A Phase 1/2a Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Efficacy of Relatlimab Administered in Combination with Ipilimumab or Ipilimumab Alone in Participants with Unresectable or Metastatic [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000132-25	Nicht E1
(519)	2019-001399-13	MEK and Autophagy Inhibition in Metastatic/Locally Advanced, Unresectable NRAS Melanoma: A Phase Ib/II Trial of Trametinib plus Hydroxychloroquine in Patients with NRAS Melanoma. CHLORO TRAM MEL. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001399-13	Nicht E1
(520)	2019-001409-26	A Multicenter Phase 2, Open-Label Study of Intratumoral Tavokinogene Telseplasmid (tavo, pIL-12) plus Electroporation in Combination with Intravenous Pembrolizumab in Patients with Stage III/IV Mel [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001409-26	Nicht E1
(521)	2019-001879-37	A Phase 1/2, First-in-Human, Open-label, Dose Escalation Study of GB1275 Monotherapy and in Combination with an Anti-PD-1 Antibody in Patients with Specified Advanced Solid Tumors or in Combination [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001879-37	Nicht E1
(522)	2019-001906-61	Phase 2 Study of Talimogene Laherparepvec in Combination With Pembrolizumab in Subjects With Unresectable/Metastatic Stage IIIB-IVM1d Melanoma Who Have Progressed on Prior Anti PD-1 Based Therapy. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001906-61	Nicht E1
(523)	2019-001923-11	Phase 1/2a Clinical Trial of BI-1206, a Monoclonal Antibody to CD32b (FcγRIIB), in Combination with Pembrolizumab in Subjects with Advanced Solid Tumors Previously Treated with Anti-PD1 or Anti-PDL [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001923-11	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(524)	2019-001998-90	A Phase ½ Study of ALKS 4230 Administered Intravenously as Monotherapy and in Combination with Pembrolizumab in Subjects with Advanced Solid Tumors- ARTISTRY-1. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001998-90	Nicht E1
(525)	2019-002034-36	A Phase 2, Randomized Clinical Study of Intravenous or Intratumoral Administration of V937 in Combination with Pembrolizumab (MK-3475) Versus Pembrolizumab Alone in Participants with Advanced/Metas [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002034-36	Nicht E1
(526)	2019-003703-35	A Phase ½ Open Label, Multi-Arm, Multicenter Study of MK-1308 in Combination with Pembrolizumab in Subjects with Advanced Solid Tumors. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003703-35	Nicht E1
(527)	2019-003847-31	A first-in-human, two-part, open-label, clinical study to assess the safety, tolerability and activity of intravenous doses of ICT01 as monotherapy and in combination with an immune checkpoint inhi [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003847-31	Nicht E1
(528)	2019-003956-35	A Phase ½ Open-Label Rolling-Arm Umbrella Platform Design of Investigational Agents With or Without Pembrolizumab or Pembrolizumab Alone in Participants with Melanoma (KEYNOTE-U02): Substudy 02A. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003956-35	Nicht E1
(529)	2019-003977-24	A Phase ½ Open-Label Rolling-Arm Umbrella Platform Design of Investigational Agents With or Without Pembrolizumab or Pembrolizumab Alone in Participants with Melanoma (KEYNOTE-U02): Substudy 02B. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003977-24	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(530)	2019-003978-22	A Phase ½ Open-Label Rolling-Arm Umbrella Platform Design of Investigational Agents With or Without Pembrolizumab or Pembrolizumab Alone in Participants with Melanoma (KEYNOTE-U02): Substudy 02C. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003978-22	Nicht E1
(531)	2019-004046-16	A Phase ½ First-in-Human Study of the Safety and Efficacy of IMC-F106C as a Single Agent and in Combination with Checkpoint Inhibitors in HLA-A*02:01-Positive Participants with Advanced PRAME-Pos [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004046-16	Nicht E1
(532)	2019-004233-16	INDUCING REMISSION IN MELANOMA PATIENTS WITH CHECKPOINT INHIBITOR THERAPY USING FECAL MICROBIOTA TRANSPLANTATION.. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004233-16	Nicht E2
(533)	2020-000505-80	A phase I/IIa study of intra-tumoral BT-001 (TG6030) administered alone and in combination with pembrolizumab in patients with cutaneous or, subcutaneous lesions or easily injectable lymph nodes of [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000505-80	Nicht E1
(534)	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 lun [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-002626-86	Nicht E1
(535)	2020-003742-36	A Phase ½ Open-Label Rolling-Arm Umbrella Platform Design of Investigational Agents With or Without Pembrolizumab or Pembrolizumab Alone in Participants With Melanoma (KEYMAKER-U02): Substudy 02D. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-003742-36	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(536)	2020-004426-36	A Phase II single-arm study of pembrolizumab plus lenvatinib in previously treated classic Kaposi sarcoma (CKS). EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-004426-36	Nicht E1
(537)	2020-004850-31	A PHASE 3, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND STUDY OF ENCORAFENIB AND BINIMETINIB PLUS PEMBROLIZUMAB VERSUS PLACEBO PLUS PEMBROLIZUMAB IN PARTICIPANTS WITH BRAF V600E/K MUTATION-POSITIVE METASTATIC OR UNRES [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-004850-31	Nicht E1
(538)	2021-000058-24	Administration of immune checkpoint inhibitors through an elastomeric pump. A patient preference study and cost analysis.. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-000058-24	Nicht E3
(539)	2021-001329-29	A Multicenter, Open-Label, Phase I/II Study of EOS884448 in combination with standard of care and/or investigational therapies in participants with advanced solid tumors. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-001329-29	Nicht E1
(540)	2021-001557-31	A Phase 2, Open-label, Multicenter, Cohort Study of Nemvaleukin Alfa (ALKS 4230) Monotherapy Administered Subcutaneously in Patients With Advanced Cutaneous Melanoma or Intravenously in Patients With [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-001557-31	Nicht E1
(541)	2021-001568-10	An Open-Label, Multicenter, Phase 1b/2 Study of E7386 in Combination With Pembrolizumab in Previously Treated Subjects With Selected Solid Tumors. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-001568-10	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(542)	2021-001722-21	MONETTE: A Randomised, Open-Label, Phase 2 Study of Ceralasertib Monotherapy and Ceralasertib plus Durvalumab in Patients with Unresectable or Advanced Melanoma and Primary or Secondary Resistance [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-001722-21	Nicht E1
(543)	2021-002037-42	An Open-label, Phase 2 Basket Study of SEA-CD40 Combination Therapies in Advanced Malignancies. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-002037-42	Nicht E1
(544)	2021-004594-32	An open-label, randomized, Phase 3 clinical trial of IO102-IO103 in combination with pembrolizumab versus pembrolizumab alone in patients with previously untreated, unresectable, or metastatic (adv [...]). EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-004594-32	Nicht E1
	ICTRP		
(545)	ACTRN12616001637437	Phase I Study of Complete Freund's Adjuvant (CFA) in Patients with Refractory and Relapsed Solid Tumours. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12616001637437	Nicht E1
(546)	ACTRN12617001621303	Novel Triple Combination Immunotherapy for Patients with Metastatic Melanoma. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12617001621303	Nicht E1
(547)	ChiCTR1900024899	A case records based retrospective study for Patients With Multiple Liver Metastases of Melanoma Treated by Cryoablation combined with Transarterial Infusion of Pembrolizumab (CATAP). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR1900024899	Nicht E1
(548)	CTRI/2018/12/016591	Safety of Pembrolizumab in advanced lung cancer or melanoma. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2018/12/016591	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(549)	DRKS00008771	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. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00008771	Nicht E1
(550)	DRKS00014063	Case register study to capture the efficacy of Ipilimumab and other therapies after treatment with Nivolumab or Pembrolizumab in Ipilimumab naive patients with stage IV or non-resectable stage III metastatic melanoma. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00014063	Nicht E1
(551)	DRKS00016064	Evaluation of immunological effects of the RANKL-inhibitor Denosumab when administered concurrently with PD1-blocking antibodies (Nivolumab, Pembrolizumab) in patients with metastatic malignant melanoma with bone involvement. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00016064	Nicht E1
(552)	EUCTR2012-003030-17-ES	Estudio del fármaco MK-3475 frente a la quimioterapia de uso común para el tratamiento del melanoma avanzado (cáncer de piel que se ha extendido a otras partes del cuerpo). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-003030-17-ES	Nicht E1
(553)	EUCTR2012-004907-10-GB	MK-3475 Compared to Ipilimumab in Patients with Advanced Melanoma. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-004907-10-GB	Nicht E1
(554)	EUCTR2014-000185-22-SE	MK 3475 With or Without Talimogene Laherparepvec in Unresected Melanoma. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-000185-22-SE	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(555)	EUCTR2014-002950-38-Outside-EU/EEA	A Phase I/II trial of MK-3475 (pembrolizumab) in children's solid tumors and lymphoma. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-002950-38-Outside-EU/EEA	Nicht E1
(556)	EUCTR2014-004065-25-GB	A Randomised Phase II Trial of Pembrolizumab and Radiotherapy in the treatment of advanced Melanoma. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-004065-25-GB	Nicht E1
(557)	EUCTR2014-004944-37-DK	Immunotherapeutic treatment with Pembrolizumab (antibody) in melanoma patients at high risk of recurrence after complete surgical resection. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-004944-37-DK	Nicht E1
(558)	EUCTR2015-000417-44-GB	A Single-arm, Multi-Center, Open-Label Study to Evaluate the Efficacy, Safety and Pharmacokinetics of Melphalan/HDS Treatment in Patients with cancer of the eye that has spread to the liver. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-000417-44-GB	Nicht E1
(559)	EUCTR2015-003120-31-NL	Study in which melanoma patients are treated with pembrolizumab combined with dabrafenib and trametinib. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-003120-31-NL	Nicht E1
(560)	EUCTR2015-003153-18-DE	A clinical trial comparing the safety and activity of IMCgp100 to Investigator's Choice. This study will only take place in patients who have a particular type (HLA-A*0201) of the uveal melanoma (a cancer which started and then spread from the coloured cells of the eye). ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-003153-18-DE	Nicht E1
(561)	EUCTR2015-004991-31-SE	Phase 3 Study of Epacadostat and Pembrolizumab in Melanoma. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-004991-31-SE	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(562)	EUCTR2016-001925-15-DE	Effects of a treatment with Denosumab, applied together with either Nivolumab oder Pembrolizumab, in patients with skin cancer and bone metastases. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-001925-15-DE	Nicht E1
(563)	EUCTR2016-002114-50-SE	A multicenter phase II open label study to evaluate efficacy of concomitant use of pembrolizumab and entinostat in adult patients with metastatic uveal melanoma. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-002114-50-SE	Nicht E1
(564)	EUCTR2016-004154-15-IT	Pembrolizumab in combination with Electrochemotherapy in patients with unresectable melanoma. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-004154-15-IT	Nicht E1
(565)	EUCTR2016-004461-47-DE	A Trial of Intratumoral Injections of SD-101 in Combination With Pembrolizumab in Patients With Metastatic Melanoma and Head and Neck Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-004461-47-DE	Nicht E1
(566)	EUCTR2016-005197-35-IE	A clinical trial to compare the effects, good and/or bad, of the experimental drug MK-3475 (also called pembrolizumab) to the usual treatment of either interferon alfa-2b or ipilimumab for patients with melanoma that has been successfully treated with surgery but has a high probability of coming back. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-005197-35-IE	Nicht E1
(567)	EUCTR2017-000300-26-ES	Phase 1b/2 Trial of Drugs Lenvatinib and Pembrolizumab in Solid Tumors. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-000300-26-ES	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(568)	EUCTR2017-001050-33-DE	Eine offene, multizentrische Phase Ib/II Studie mit 4SC-202 in Kombination mit Pembrolizumab bei Patienten mit einem Melanom der Haut im nicht-resezierbaren Stadium III oder metastasierten Stadium IV, primär refraktär oder ohne Ansprechen auf eine vorherige Behandlung mit einem Anti-PD-1 Antikörper. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-001050-33-DE	Nicht E1
(569)	EUCTR2017-002435-42-GB	DANTE - A trial to assess the length of anti-PD1 therapy for metastatic melanoma. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-002435-42-GB	Nicht E1
(570)	EUCTR2017-003038-98-IT	To evaluate the efficacy beyond progression of vemurafenib combined with cobimetinib associated with local treatment compared to second-line treatment in patients with BRAFV600 mutation-positive metastatic melanoma in focal progression with first-line combined vemurafenib and cobimetinib. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-003038-98-IT	Nicht E1
(571)	EUCTR2017-003556-23-DE	Preconditioning of Tumor, Tumor Microenvironment and the Immune System to Immunotherapy (PROMIT). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-003556-23-DE	Nicht E1
(572)	EUCTR2017-003634-93-GB	A Phase 2/3 (Adaptive Design) Study of the Concomitant Administration of Indoximod or Placebo plus Pembrolizumab or Nivolumab in Adult Patients with Unresectable Stage III or Stage IV Malignant Melanoma. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-003634-93-GB	Nicht E1
(573)	EUCTR2018-000875-34-DK	Efficacy of immunotherapy in melanoma patients with brain metastases treated with steroids. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-000875-34-DK	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(574)	EUCTR2018-002518-10-ES	Phase 2 study of lenvatinib plus pembrolizumab for advanced melanoma in anti-PD-1/L1-exposed participants. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-002518-10-ES	Nicht E1
(575)	EUCTR2018-002518-10-SE	Phase 2 study of lenvatinib plus pembrolizumab for advanced melanoma in anti-PD-1/L1-exposed participants. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-002518-10-SE	Nicht E1
(576)	EUCTR2018-002520-16-ES	Pembrolizumab plus Lenvatinib as First-line Intervention for Advanced Melanoma. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-002520-16-ES	Nicht E1
(577)	EUCTR2018-002844-10-GB	Study of SCIB1 in melanoma (skin cancer) patients receiving pembrolizumab. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-002844-10-GB	Nicht E1
(578)	EUCTR2018-003616-49-FI	The effect and influence of seasonal prophylactic influenza vaccination to the immunesystem in patients receiving PD-1 melanoma treatment. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-003616-49-FI	Nicht E1
(579)	EUCTR2018-003716-47-DK	GEN1042 safety trial in patients with malignant solid tumors. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-003716-47-DK	Nicht E1
(580)	EUCTR2019-001409-26-IT	Tavo and Pembrolizumab in Patients With Stage III/IV Melanoma Progressing on Pembrolizumab or Nivolumab Treatment. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-001409-26-IT	Nicht E1
(581)	EUCTR2019-001409-26-PL	Tavo and Pembrolizumab in Patients With Stage III/IV Melanoma Progressing on Pembrolizumab or Nivolumab Treatment. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-001409-26-PL	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(582)	EUCTR2019-001998-90-ES	A Phase ½ Study of ALKS 4230 Administered Intravenously as Monotherapy and in Combination with Pembrolizumab in Subjects with Advanced Solid Tumors- ARTISTRY-1. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-001998-90-ES	Nicht E1
(583)	EUCTR2019-002034-36-GB	A Phase 2, Randomized Clinical Study of Intravenous or Intratumoral Administration of V937 in Combination with Pembro. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-002034-36-GB	Nicht E1
(584)	EUCTR2019-003956-35-FR	Ph ½ Substudy of Oncological Treatment(s) in PD-1 Refractory MEL. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-003956-35-FR	Nicht E1
(585)	EUCTR2019-004046-16-GB	Phase ½ Study of IMC-F106C in Advanced PRAME-Positive Cancers. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-004046-16-GB	Nicht E1
(586)	EUCTR2020-000505-80-BE	A phase I/IIa clinical study of BT-001 in the treatment of patients with metastatic or advanced solid cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-000505-80-BE	Nicht E1
(587)	EUCTR2020-003742-36-FR	Ph ½ Substudy of Oncological Treatment(s) in PD-1 naïve or PD-1 exposed participants with MBM. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-003742-36-FR	Nicht E1
(588)	EUCTR2021-000058-24-NL	Patient preference for administration of cancer immunotherapy via an elastomeric pump. A patient preference study and an economic analysis. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-000058-24-NL	Nicht E1
(589)	EUCTR2021-002037-42-SE	A Study of SEA-CD40 Given with Other Drugs in Cancers. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-002037-42-SE	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(590)	ISRCTN80472712	Testing IMM60 in combination with pembrolizumab in melanoma and non-small cell lung cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN80472712	Nicht E1
(591)	JPRN-JMA-IIA00410	Phase1b/2 investigator-initiated safety and efficacy clinical trial of combination therapy of intracutaneous GEN0101 with intravenous Pembrolizumab in patients who have advanced melanoma. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JMA-IIA00410	Nicht E1
(592)	JPRN-jRCT2031210417	A Study of TAK-981 Given With Pembrolizumab in Participants With Select Advanced or Metastatic Solid Tumors. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2031210417	Nicht E1
(593)	JPRN-jRCT2051190009	GEN0101 and pembrolizumab combination therapy in patients with advanced melanoma. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2051190009	Nicht E1
(594)	JPRN-jRCT2051210120	An investigator-initiated phase II trial of IMMune checkpoint inhibitor And niraparib for patients with homologous recombination repair GENE-mutated unresectable/recurrent advanced solid tumor. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2051210120	Nicht E1
(595)	JPRN-jRCTs031190202	Imatinib and Pembrolizumab combination therapy for advanced KIT-mutant melanoma: a phase I/II trial (IMPAKT trial). ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCTs031190202	Nicht E1
(596)	JPRN-UMIN000026925	Combination therapy of immuno checkpoint inhibitors and radiosensitization treatment for metastatic melanoma. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000026925	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(597)	JPRN-UMIN000034302	Follow-up survey of nivolumab, pembrolizumab and ipilimumab in Sapporo City General Hospital. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000034302	Nicht E6
(598)	KCT0004145	Anti-PD-1 agent with radiotherapy in previously untreated, surgically unresectable metastatic melanoma. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=KCT0004145	Nicht E1
(599)	NCT01295827	Study of Pembrolizumab (MK-3475) in Participants With Progressive Locally Advanced or Metastatic Carcinoma, Melanoma, or Non-small Cell Lung Carcinoma (P07990/MK-3475-001/KEYNOTE-001). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01295827	Nicht E1
(600)	NCT01704287	Study of Pembrolizumab (MK-3475) Versus Chemotherapy in Participants With Advanced Melanoma (MK-3475-002/P08719/KEYNOTE-002). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01704287	Nicht E1
(601)	NCT01789827	Aldesleukin Imaging in Viewing Tumor Growth in Patients With Stage IV Melanoma Receiving Ipilimumab or Pembrolizumab Therapy. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01789827	Nicht E1
(602)	NCT01866319	Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Two Different Dosing Schedules of Pembrolizumab (MK-3475) Compared to Ipilimumab in Participants With Advanced Melanoma (MK-3475-006/KEYNOTE-006). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01866319	Nicht E1
(603)	NCT01986426	LTX-315 in Patients With Transdermally Accessible Tumours as Monotherapy or Combination With Ipilimumab or Pembrolizumab. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01986426	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(604)	NCT01993719	Immunotherapy Using Tumor Infiltrating Lymphocytes for Patients With Metastatic Melanoma. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01993719	Nicht E1
(605)	NCT02009449	A Phase 1 Study of Pegilodecakin (LY3500518) in Participants With Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02009449	Nicht E2
(606)	NCT02054520	Immunotherapy Study for Patients With Stage IV Melanoma. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02054520	Nicht E1
(607)	NCT02073123	Study of IDO Inhibitor in Combination With Checkpoint Inhibitors for Adult Patients With Metastatic Melanoma. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02073123	Nicht E1
(608)	NCT02083484	Program for Pembrolizumab (MK-3475) in Participants With Metastatic Melanoma Who Have Failed Standard of Care Therapy Including Ipilimumab (MK-3475-030). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02083484	Nicht E1
(609)	NCT02085070	MK-3475 in Melanoma and NSCLC Patients With Brain Metastases. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02085070	Nicht E1
(610)	NCT02089685	Safety and Tolerability of Pembrolizumab (MK-3475) + Pegylated Interferon Alfa-2b and Pembrolizumab+ Ipilimumab in Participants With Advanced Melanoma or Renal Cell Carcinoma (MK-3475-029/KEYNOTE-29). ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02089685	Nicht E2
(611)	NCT02112032	Treatment of Advanced Melanoma With MK-3475 and Peginterferon. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02112032	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(612)	NCT02130466	A Study of the Safety and Efficacy of Pembrolizumab (MK-3475) in Combination With Trametinib and Dabrafenib in Participants With Advanced Melanoma (MK-3475-022/KEYNOTE-022). ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02130466	Nicht E2
(613)	NCT02178722	Study to Explore the Safety, Tolerability and Efficacy of MK-3475 in Combination With INCB024360 in Participants With Selected Cancers. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02178722	Nicht E2
(614)	NCT02180061	Study of Pembrolizumab (MK-3475) in Participants With Advanced Melanoma (MK-3475-041/KEYNOTE-041). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02180061	Nicht E1
(615)	NCT02298959	Testing the PD-1 Antibody, MK3475, Given With Ziv-aflibercept in Patients With Advanced Cancer. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02298959	Nicht E2
(616)	NCT02302339	A Study of Glembatumumab Vedotin as Monotherapy or in Combination With Immunotherapies in Patients With Advanced Melanoma. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02302339	Nicht E2
(617)	NCT02306850	Neoadjuvant Pembrolizumab for Unresectable Stage III and Unresectable Stage IV Melanoma. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02306850	Nicht E1
(618)	NCT02318771	Radiation Therapy and MK-3475 for Patients With Recurrent/Metastatic Head and Neck Cancer, Renal Cell Cancer, Melanoma, and Lung Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02318771	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(619)	NCT02332668	A Study of Pembrolizumab (MK-3475) in Pediatric Participants With an Advanced Solid Tumor or Lymphoma (MK-3475-051/KEYNOTE-051). ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02332668	Nicht E1
(620)	NCT02339324	Neoadjuvant Combination Biotherapy With Pembrolizumab and High Dose IFN-alfa2b. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02339324	Nicht E2
(621)	NCT02346955	Study of CM-24 (MK-6018) Alone and In Combination With Pembrolizumab (MK-3475) in Participants With Selected Advanced or Recurrent Malignancies (MK-6018-001). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02346955	Nicht E2
(622)	NCT02359851	Pembrolizumab in Treating Patients With Advanced Uveal Melanoma. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02359851	Nicht E1
(623)	NCT02362594	Study of Pembrolizumab (MK-3475) Versus Placebo After Complete Resection of High-Risk Stage III Melanoma (MK-3475-054/1325-MG/KEYNOTE-054). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02362594	Nicht E1
(624)	NCT02376699	Safety Study of SEA-CD40 in Cancer Patients. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02376699	Nicht E2
(625)	NCT02407171	Evaluating the Combination of MK-3475 and Stereotactic Body Radiotherapy in Patients With Metastatic Melanoma or NSCLC. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02407171	Nicht E1
(626)	NCT02419495	Selinexor With Multiple Standard Chemotherapy or Immunotherapy Regimens in Treating Patients With Advanced Malignancies. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02419495	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(627)	NCT02432963	Vaccine Therapy and Pembrolizumab in Treating Patients With Solid Tumors That Have Failed Prior Therapy. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02432963	Nicht E2
(628)	NCT02434354	A Tissue Collection Study of Pembrolizumab (MK-3475) in Subjects With Resectable Advanced Melanoma. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02434354	Nicht E1
(629)	NCT02437136	Ph1b/2 Dose-Escalation Study of Entinostat With Pembrolizumab in NSCLC With Expansion Cohorts in NSCLC, Melanoma, and Colorectal Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02437136	Nicht E2
(630)	NCT02452424	A Combination Clinical Study of PLX3397 and Pembrolizumab To Treat Advanced Melanoma and Other Solid Tumors. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02452424	Nicht E2
(631)	NCT02475213	Safety Study of Enoblituzumab (MGA271) in Combination With Pembrolizumab or MGA012 in Refractory Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02475213	Nicht E2
(632)	NCT02493361	Trial of pIL-12/MK-3475 in Metastatic Melanoma. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02493361	Nicht E2
(633)	NCT02500576	Pembrolizumab, Standard Chemotherapy, Tumor Infiltrating Lymphocytes, and High- or Low-Dose Aldesleukin in Treating Patients With Metastatic Melanoma. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02500576	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(634)	NCT02501096	A Trial of Lenvatinib (E7080) Plus Pembrolizumab in Participants With Selected Solid Tumors. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02501096	Nicht E2
(635)	NCT02506153	High-Dose Recombinant Interferon Alfa-2B, Ipilimumab, or Pembrolizumab in Treating Patients With Stage III-IV High Risk Melanoma That Has Been Removed by Surgery. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02506153	Nicht E1
(636)	NCT02515227	Safety Study of a Helper Peptide Vaccine Plus Pembrolizumab. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02515227	Nicht E2
(637)	NCT02521870	A Trial of Intratumoral Injections of SD-101 in Combination With Pembrolizumab in Patients With Metastatic Melanoma or Recurrent or Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02521870	Nicht E2
(638)	NCT02557321	PV-10 in Combination With Pembrolizumab for Treatment of Metastatic Melanoma. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02557321	Nicht E1
(639)	NCT02565992	Intratumoral CAVATAK (CVA21) and Pembrolizumab in Patients With Advanced Melanoma (VLA-011 CAPRA). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02565992	Nicht E2
(640)	NCT02574533	Pilot Study of Vigil™ + Pembrolizumab for Advanced Melanoma. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02574533	Nicht E2
(641)	NCT02575404	GR-MD-02 Plus Pembrolizumab in Melanoma, Non-small Cell Lung Cancer, and Squamous Cell Head and Neck Cancer Patients. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02575404	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(642)	NCT02591654	MRI and PET to Assess Pembrolizumab Response. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02591654	Nicht E2
(643)	NCT02595866	Testing the Addition of an Experimental Medication MK-3475 (Pembrolizumab) to Usual Anti-Retroviral Medications in Patients With HIV and Cancer. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02595866	Nicht E2
(644)	NCT02600169	Retrospective Analysis of Response Markers and Adverse Events in Melanoma Patients Treated With Pembrolizumab. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02600169	Nicht E1
(645)	NCT02617849	Pembrolizumab With Carboplatin/Paclitaxel in Patients With Metastatic Melanoma. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02617849	Nicht E2
(646)	NCT02621021	A Prospective Randomized and Phase 2 Trial for Metastatic Melanoma Using Adoptive Cell Therapy With Tumor Infiltrating Lymphocytes Plus IL-2 Either Alone or Following the Administration of Pembrolizumab. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02621021	Nicht E2
(647)	NCT02644369	Study of the Effects of Pembrolizumab in Patients With Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02644369	Nicht E1
(648)	NCT02644967	A Study to Assess the Safety and Efficacy of Intratumoral IMO-2125 in Combination With Ipilimumab or Pembrolizumab in Patients With Metastatic Melanoma. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02644967	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(649)	NCT02646748	Pembrolizumab Combined With Itacitinib (INCB039110) and/or Pembrolizumab Combined With INCB050465 in Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02646748	Nicht E2
(650)	NCT02661100	A Trial of CDX-1401 in Combination With Poly-ICLC and Pembrolizumab, in Previously Treated Advanced Solid Tumor Patients. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02661100	Nicht E2
(651)	NCT02663258	A Study of Anti-PD-1 (Pembrolizumab) Therapy in Metastatic Melanoma (ADAPTeM). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02663258	Nicht E1
(652)	NCT02676869	Phase 1 Study of IMP321 (Eftilagimod Alpha) Adjuvant to Anti-PD-1 Therapy in Unresectable or Metastatic Melanoma. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02676869	Nicht E2
(653)	NCT02680184	Clinical Study of CMP-001 in Combination With Pembrolizumab or as a Monotherapy. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02680184	Nicht E2
(654)	NCT02681549	Pembrolizumab Plus Bevacizumab for Treatment of Brain Metastases in Metastatic Melanoma or Non-small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02681549	Nicht E2
(655)	NCT02697630	Efficacy Study of Pembrolizumab With Entinostat to Treat Metastatic Melanoma of the Eye. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02697630	Nicht E2
(656)	NCT02706353	APX005M in Combination With Systemic Pembrolizumab in Patients With Metastatic Melanoma. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02706353	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(657)	NCT02716077	Early FDG PET in Melanoma. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02716077	Nicht E1
(658)	NCT02719015	Dose Escalation and Cohort Expansion of Safety and Tolerability Study of Intratumoral rAd.CD40L (ISF35) in Combination of Systemic Pembrolizumab in Patients With Refractory Metastatic Melanoma. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02719015	Nicht E2
(659)	NCT02740920	Response to Pembrolizumab in Metastatic Melanoma: Computed Tomography Texture Analysis as a Predictive Biomarker. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02740920	Nicht E1
(660)	NCT02743819	Pembrolizumab and Ipilimumab After Prior Immunotherapy for Melanoma. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02743819	Nicht E2
(661)	NCT02744209	Immune Predictors of Response to Pembrolizumab Therapy in Stage IV Melanoma Patients. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02744209	Nicht E1
(662)	NCT02748564	Aldesleukin and Pembrolizumab in Treating Patients With Stage III-IV Melanoma. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02748564	Nicht E2
(663)	NCT02752074	A Phase 3 Study of Pembrolizumab + Epcadostat or Placebo in Subjects With Unresectable or Metastatic Melanoma (Keynote-252 / ECHO-301). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02752074	Nicht E1
(664)	NCT02760225	Pembrolizumab-PET Imaging. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02760225	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(665)	NCT02775851	Pembrolizumab in Treating Patients With Desmoplastic Melanoma That Can or Cannot Be Removed by Surgery. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02775851	Nicht E6
(666)	NCT02791594	Imaging FDG Flare in Melanoma. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02791594	Nicht E1
(667)	NCT02799095	A Study of the Effects of ALKS 4230 (Nemvaleukin Alfa) on Subjects With Solid Tumors. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02799095	Nicht E2
(668)	NCT02812693	Pembrolizumab and Imatinib in Patients With Locally Advanced/Metastatic Melanoma With c-KIT Mutation/Amplification. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02812693	Nicht E2
(669)	NCT02816021	Study of Oral Azacitidine (CC-486) in Combination With Pembrolizumab (MK-3475) in Patients With Metastatic Melanoma. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02816021	Nicht E2
(670)	NCT02818023	Dose-seeking Study of Pembrolizumab Plus Vemurafenib and Cobimetinib Advanced Melanoma. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02818023	Nicht E2
(671)	NCT02821000	Safety and Efficacy Study of Pembrolizumab (MK-3475) in Chinese Participants With Locally Advanced or Metastatic Melanoma (MK-3475-151/KEYNOTE-151). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02821000	Nicht E1
(672)	NCT02823405	X4P-001 and Pembrolizumab in Patients With Advanced Melanoma. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02823405	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(673)	NCT02858869	Pembrolizumab and Stereotactic Radiosurgery for Melanoma or Non-Small Cell Lung Cancer Brain Metastases. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02858869	Nicht E2
(674)	NCT02858921	Neoadjuvant Dabrafenib, Trametinib and/or Pembrolizumab in BRAF Mutant Resectable Stage III Melanoma. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02858921	Nicht E1
(675)	NCT02872259	BGB324 in Combination With Pembrolizumab or Dabrafenib/Trametinib in Metastatic Melanoma. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02872259	Nicht E1
(676)	NCT02875132	Pembrolizumab in Advanced/Metastatic Acral Lentiginous Melanoma. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02875132	Nicht E1
(677)	NCT02902042	Encorafenib + Binimetinib + Pembrolizumab in Patients With Unresectable or Metastatic BRAF V600 Mutant Melanoma. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02902042	Nicht E1
(678)	NCT02909348	Immunophenotyping of Melanoma Patients on Treatment With Pembrolizumab. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02909348	Nicht E1
(679)	NCT02965716	Talimogene Laherparepvec and Pembrolizumab in Treating Patients With Stage III-IV Melanoma. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02965716	Nicht E2
(680)	NCT02981303	Study of Imprime PGG and Pembrolizumab in Advanced Melanoma and Triple Negative Breast Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02981303	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(681)	NCT02990416	A-dmDT390-bisFv(UCHT1) Fusion Protein With Ionizing Radiation and Pembrolizumab for the Treatment of Stage IV Melanoma. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02990416	Nicht E2
(682)	NCT03003676	A Pilot Study of Sequential ONCOS-102, an Engineered Oncolytic Adenovirus Expressing GMCSF, and Pembrolizumab in Patients With Advanced or Unresectable Melanoma Progressing After Programmed Cell Death Protein 1 (PD1) Blockade. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03003676	Nicht E2
(683)	NCT03021460	Pembrolizumab and Ibrutinib in Treating Patients With Stage III-IV Melanoma That Cannot Be Removed by Surgery. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03021460	Nicht E2
(684)	NCT03050060	Image Guided Hypofractionated Radiation Therapy, Nelfinavir Mesylate, Pembrolizumab, Nivolumab and Atezolizumab in Treating Patients With Advanced Melanoma, Lung, or Kidney Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03050060	Nicht E2
(685)	NCT03070392	Safety and Efficacy of IMCgp100 Versus Investigator Choice in Advanced Uveal Melanoma. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03070392	Nicht E1
(686)	NCT03084640	A Multicenter, Two Part, Phase 1B Study Evaluating Alternative Routes of Administration of CMP-001 in Combination With Pembrolizumab in Subjects With Advanced Melanoma. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03084640	Nicht E2
(687)	NCT03089606	Pembrolizumab in Systemic Treatment-Naïve Distant Metastatic Melanoma and Exploration of Use of Baseline ¹¹ C-methyl-L-tryptophan (C11-AMT) PET Imaging as a Predictive Imaging Biomarker of Antitumor Response. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03089606	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(688)	NCT03092453	Dendritic Cell Vaccination in Patients With Advanced Melanoma. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03092453	Nicht E2
(689)	NCT03111901	Low-dose Interleukin-2 and Pembrolizumab in Melanoma and Renal Cell Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03111901	Nicht E2
(690)	NCT03131908	Study of the Selective PI3K-Beta Inhibitor GSK2636771 in Combination With Pembrolizumab in Patients With Metastatic Melanoma and PTEN Loss. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03131908	Nicht E2
(691)	NCT03132675	Tavo and Pembrolizumab in Patients With Stage III/IV Melanoma Progressing on Pembrolizumab or Nivolumab Treatment. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03132675	Nicht E2
(692)	NCT03149029	Abbreviated MAPK Targeted Therapy Plus Pembrolizumab in Melanoma. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03149029	Nicht E2
(693)	NCT03158935	The ACTIVATE (Adoptive Cell Therapy InVigorated to Augment Tumor Eradication) Trial. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03158935	Nicht E2
(694)	NCT03161431	SX-682 Treatment in Subjects With Metastatic Melanoma Concurrently Treated With Pembrolizumab. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03161431	Nicht E2
(695)	NCT03179436	Study of Quavonlimab (MK-1308) in Combination With Pembrolizumab (MK-3475) in Advanced Solid Tumors (MK-1308-001). ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03179436	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(696)	NCT03197636	Co-stimulatory Markers and Vitamin D Status in Anti-PD1 Treated Melanoma Patients. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03197636	Nicht E1
(697)	NCT03200847	Pembrolizumab and All-Trans Retinoic Acid Combination Treatment of Advanced Melanoma. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03200847	Nicht E2
(698)	NCT03228667	QUILT-3.055: A Study of Combination Immunotherapies in Patients Who Have Previously Received Treatment With Immune Checkpoint Inhibitors. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03228667	Nicht E2
(699)	NCT03229278	Trigriluzole With Nivolumab and Pembrolizumab in Treating Patients With Metastatic or Unresectable Solid Malignancies or Lymphoma. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03229278	Nicht E2
(700)	NCT03236935	Phase Ib of L-NMMA and Pembrolizumab. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03236935	Nicht E2
(701)	NCT03241927	Pembrolizumab Effects on NK Cell Exhaustion in Melanoma (Merck NK-IIT). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03241927	Nicht E1
(702)	NCT03265080	Expressing Personalized Tumor Antigens Study. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03265080	Nicht E2
(703)	NCT03273153	A Study of Cobimetinib Plus Atezolizumab Versus Pembrolizumab in Participants With Previously Untreated Advanced BRAFv600 Wild-Type Melanoma. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03273153	Nicht E1
(704)	NCT03276832	Imiquimod and Pembrolizumab in Treating Patients With Stage IIIB-IV Melanoma. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03276832	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(705)	NCT03278665	4SC-202 in Combination With Pembrolizumab in Patients Primary Refractory/Non-responding to Prior Anti-PD-1 Therapy. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03278665	Nicht E2
(706)	NCT03301636	A Study of Indoximod or Placebo Plus Pembrolizumab or Nivolumab for Subjects With Unresectable or Metastatic Melanoma. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03301636	Nicht E2
(707)	NCT03311308	A Trial of Pembrolizumab and Metformin Versus Pembrolizumab Alone in Advanced Melanoma. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03311308	Nicht E1
(708)	NCT03311542	Expanded Access for Pembrolizumab (MK-3475). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03311542	Nicht E1
(709)	NCT03313206	Neoadjuvant Treatment Associated With Maintenance Therapy by Anti-PD1 Immunotherapy in Patients With Resectable Head and Neck Mucosal Melanoma. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03313206	Nicht E2
(710)	NCT03325101	Dendritic Cell Therapy After Cryosurgery in Combination With Pembrolizumab in Treating Patients With Stage III-IV Melanoma That Cannot Be Remove by Surgery. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03325101	Nicht E1
(711)	NCT03329950	A Study of CDX-1140 (CD40) as Monotherapy or in Combination in Patients With Advanced Malignancies. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03329950	Nicht E2
(712)	NCT03341143	Fecal Microbiota Transplant (FMT) in Melanoma Patients. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03341143	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(713)	NCT03384836	Propranolol Hydrochloride and Pembrolizumab in Treating Patients With Stage IIIC-IV Melanoma That Cannot Be Removed by Surgery. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03384836	Nicht E2
(714)	NCT03396952	Prostaglandin Inhibition and Immune Checkpoint Blockade in Melanoma. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03396952	Nicht E2
(715)	NCT03407170	Immunologic Determinants of Response to Pembrolizumab (MK-3475) in Advanced Melanoma (MK-3475-161/KEYNOTE-161). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03407170	Nicht E1
(716)	NCT03448666	ECT-Pembrolizumab in Patients With Unresectable Melanoma With Superficial or Superficial and Visceral Metastases. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03448666	Nicht E1
(717)	NCT03474497	UCDCC#272: IL-2, Radiotherapy, and Pembrolizumab in Patients Refractory to Checkpoint Blockade. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03474497	Nicht E2
(718)	NCT03476174	Anti-PD-1 Antibody With HD IL-2 in Metastatic Melanoma. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03476174	Nicht E2
(719)	NCT03511391	CHEckpoint Inhibition in Combination With an Immunoboost of External Beam Radiotherapy in Solid Tumors. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03511391	Nicht E3

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(720)	NCT03514901	To Evaluate the Efficacy Beyond Progression of Vemurafenib+Cobimetinib Associated With Local Treatment Compared to Second-line Treatment in Patients With BRAFV600+ Metastatic Melanoma in Focal Progression With First-line+Vemurafenib+Cobimetinib. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03514901	Nicht E1
(721)	NCT03534635	Analysis of the Modulation of the Tumor Microenvironment by MK-3475 (Pembrolizumab) Using a Systems Biology Approach (PEMSYS). ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03534635	Nicht E1
(722)	NCT03538314	UV1 Vaccine With Pembrolizumab for Patients With Unresectable or Metastatic Melanoma. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03538314	Nicht E2
(723)	NCT03563729	Melanoma Metastasized to the Brain and Steroids. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03563729	Nicht E2
(724)	NCT03590054	A Phase 1b Dose Escalation/Expansion Study of Abexinostat in Combination With Pembrolizumab in Patients With Advanced Solid Tumor Malignancies. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03590054	Nicht E2
(725)	NCT03595683	Pembrolizumab and EDP1503 in Advanced Melanoma. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03595683	Nicht E2
(726)	NCT03611868	A Study of APG-115 in Combination With Pembrolizumab in Patients With Metastatic Melanomas or Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03611868	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(727)	NCT03620019	Denosumab + PD-1 in Subjects With Stage III/ IV Melanoma. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03620019	Nicht E2
(728)	NCT03621982	Study of ADCT-301 in Patients With Selected Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03621982	Nicht E2
(729)	NCT03633110	Safety, Tolerability, Immunogenicity, and Antitumor Activity of GEN-009 Adjuvanted Vaccine. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03633110	Nicht E2
(730)	NCT03637803	Live Biotherapeutic Product MRx0518 and Pembrolizumab Combination Study in Solid Tumors. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03637803	Nicht E2
(731)	NCT03645928	Study of Autologous Tumor Infiltrating Lymphocytes in Patients With Solid Tumors. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03645928	Nicht E2
(732)	NCT03665597	Relative Bioavailability Study of Subcutaneous Injection Versus Intravenous Infusion of Pembrolizumab (MK-3475) in Participants With Advanced Melanoma (MK-3475-555/KEYNOTE-555). ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03665597	Nicht E2
(733)	NCT03684785	Intratumoral Cavrotolimod Combined With Pembrolizumab or Cemiplimab in Patients With Merkel Cell Carcinoma, Cutaneous Squamous Cell Carcinoma, or Other Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03684785	Nicht E2
(734)	NCT03693014	A Study of Several Radiation Doses for Patients With Progression on Immunotherapy/Checkpoint Inhibitors. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03693014	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(735)	NCT03698019	A Study to Compare the Administration of Pembrolizumab After Surgery Versus Administration Both Before and After Surgery for High-Risk Melanoma. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03698019	Nicht E1
(736)	NCT03715205	Study to Evaluate the Safety of Pembrolizumab in Participants With Unresectable or Metastatic Melanoma or Non-small Cell Lung Cancer in India (MK-3475-593/KEYNOTE-593). ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03715205	Nicht E1
(737)	NCT03755739	Trans-Artery/Intra-Tumor Infusion of Checkpoint Inhibitors for Immunotherapy of Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03755739	Nicht E1
(738)	NCT03757689	Neoadjuvant PD-1 Blockade in Patients With Stage IIB/C Melanoma. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03757689	Nicht E6
(739)	NCT03765229	An Exploratory Study of Pembrolizumab Plus Entinostat in Non-Inflamed Stage III/IV Melanoma. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03765229	Nicht E2
(740)	NCT03773744	MG1-MAGEA3 With Ad-MAGEA3 and Pembrolizumab in Patients With Previously Treated Metastatic Melanoma or Cutaneous Squamous Cell Carcinoma. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03773744	Nicht E2
(741)	NCT03776136	Efficacy and Safety of Lenvatinib (E7080/MK-7902) Plus Pembrolizumab (MK-3475) for Advanced Melanoma in Anti-Programmed Death-1/Programmed Death-Ligand 1 (PD-1/L1)-Exposed Participants (MK-7902-004/E7080-G000-225/LEAP-004). ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03776136	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(742)	NCT03809624	Study of INBRX-105 in Patients With Solid Tumors. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03809624	Nicht E2
(743)	NCT03815058	A Study to Evaluate The Efficacy And Safety Of RO7198457 In Combination With Pembrolizumab Versus Pembrolizumab Alone In Participants With Previously Untreated Advanced Melanoma. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03815058	Nicht E1
(744)	NCT03820986	Safety and Efficacy Study of Pembrolizumab (MK-3475) Combined With Lenvatinib (MK-7902/E7080) as First-line Intervention in Adults With Advance Melanoma (MK-7902-003/E7080-G000-312/LEAP-003). ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03820986	Nicht E1
(745)	NCT03841110	FT500 as Monotherapy and in Combination With Immune Checkpoint Inhibitors in Subjects With Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03841110	Nicht E2
(746)	NCT03842943	Neoadjuvant Combination Immunotherapy for Stage III Melanoma. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03842943	Nicht E2
(747)	NCT03849469	A Study of XmAb®22841 Monotherapy & in Combination w/ Pembrolizumab in Subjects w/ Selected Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03849469	Nicht E2
(748)	NCT03872947	A Study of TRK-950 in Combinations With Anti-Cancer Treatment Regimens in Patients With Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03872947	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(749)	NCT03873818	Low Dose Ipilimumab With Pembrolizumab in Treating Patients With Melanoma That Has Spread to the Brain. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03873818	Nicht E2
(750)	NCT03875079	A Study To Evaluate Safety And Therapeutic Activity Of RO6874281 In Combination With Pembrolizumab, In Participants With Advanced Or Metastatic Melanoma. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03875079	Nicht E2
(751)	NCT03897881	An Efficacy Study of Adjuvant Treatment With the Personalized Cancer Vaccine mRNA-4157 and Pembrolizumab in Participants With High-Risk Melanoma (KEYNOTE-942). ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03897881	Nicht E3
(752)	NCT03957551	Cabozantinib and Pembrolizumab for Advanced Metastatic Melanoma. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03957551	Nicht E2
(753)	NCT04007744	Sonidegib and Pembrolizumab in Treating Patients With Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04007744	Nicht E2
(754)	NCT04017897	The Combination of Anti-PD-1 With Radiotherapy in Previously Untreated Metastatic Melanoma. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04017897	Nicht E2
(755)	NCT04068181	Talimogene Laherparepvec With Pembrolizumab in Melanoma Following Progression on Prior Anti-PD-1 Based Therapy (MASTERKEY-115) (Mk-3475-A07/KEYNOTE-A07). ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04068181	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(756)	NCT04074096	Binimetinib Encorafenib Pembrolizumab +/- Stereotactic Radiosurgery in BRAFV600 Melanoma With Brain Metastasis. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04074096	Nicht E2
(757)	NCT04079166	A Phase 2, Multicenter, Open-Label Study of SCIB1 in Patients With Advanced Unresectable Melanoma Receiving Pembrolizumab. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04079166	Nicht E2
(758)	NCT04083599	GEN1042 Safety Trial and Anti-tumor Activity in Subjects With Malignant Solid Tumors. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04083599	Nicht E2
(759)	NCT04107168	Microbiome Immunotherapy Toxicity and Response Evaluation. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04107168	Nicht E1
(760)	NCT04114136	Anti-PD-1 mAb Plus Metabolic Modulator in Solid Tumor Malignancies. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04114136	Nicht E1
(761)	NCT04129515	NovoTTF-200A + Pembrolizumab In Melanoma Brain Metastasis. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04129515	Nicht E2
(762)	NCT04140526	Safety, PK and Efficacy of ONC-392 in Monotherapy and in Combination of Anti-PD-1 in Advanced Solid Tumors and NSCLC. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04140526	Nicht E2
(763)	NCT04152863	Efficacy, Safety, and Tolerability of V937 Administered Intravenously or Intratumorally With Pembrolizumab (MK-3475) Versus Pembrolizumab Alone in Participants With Advanced/Metastatic Melanoma (V937-011). ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04152863	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(764)	NCT04157517	A Study of Modakafusp Alfa (TAK-573) Given by Itself and Together With Pembrolizumab in Adults With Metastatic Solid Tumors. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04157517	Nicht E2
(765)	NCT04169321	Granzyme B PET Imaging Drug as a Predictor of Immunotherapy Response in Melanoma or NSCLC Participants. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04169321	Nicht E2
(766)	NCT04187872	LITT and Pembrolizumab in Recurrent Brain Metastasis. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04187872	Nicht E2
(767)	NCT04198766	Study of INBRX-106 and INBRX-106 in Combination With Pembrolizumab in Subjects With Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors (Hexavalent OX40 Agonist). ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04198766	Nicht E2
(768)	NCT04205227	ENB003 Plus Pembrolizumab Phase 1b/2a in Solid Tumors. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04205227	Nicht E2
(769)	NCT04207086	A Phase II Study of Neoadjuvant Pembrolizumab & Lenvatinib for Resectable Stage III Melanoma. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04207086	Nicht E2
(770)	NCT04234113	Study of SO-C101 and SO-C101 in Combination With Pembro in Adult Patients With Advanced/Metastatic Solid Tumors. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04234113	Nicht E2
(771)	NCT04244552	A Phase 1b Trial of ATRC-101 in Adults With Advanced Solid Malignancies. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04244552	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(772)	NCT04303169	Substudy 02C: Safety and Efficacy of Pembrolizumab in Combination With Investigational Agents or Pembrolizumab Alone in Participants With Stage III Melanoma Who Are Candidates for Neoadjuvant Therapy (MK-3475-02C/KEYMAKER-U02). ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04303169	Nicht E1
(773)	NCT04305041	Substudy 02A: Safety and Efficacy of Pembrolizumab in Combination With Investigational Agents in Participants With Programmed Cell-death 1 (PD-1) Refractory Melanoma (MK-3475-02A/KEYMAKER-U02). ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04305041	Nicht E2
(774)	NCT04305054	Substudy 02B: Safety and Efficacy of Pembrolizumab in Combination With Investigational Agents or Pembrolizumab Alone in Participants With First Line (1L) Advanced Melanoma (MK-3475-02B/KEYMAKER-U02). ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04305054	Nicht E1
(775)	NCT04318717	Pembrolizumab and Hypofractionated Radiation Therapy for the Treatment of Mucosal Melanoma. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04318717	Nicht E2
(776)	NCT04348916	Study of ONCR-177 Alone and in Combination With PD-1 Blockade in Adult Subjects With Advanced and/or Refractory Cutaneous, Subcutaneous or Metastatic Nodal Solid Tumors or With Liver Metastases of Solid Tumors. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04348916	Nicht E2
(777)	NCT04370587	A Clinical Study of Intratumoral MVR-T3011 (T3011) Given as a Single Agent and in Combination With Intravenous Pembrolizumab in Participants With Advanced or Metastatic Solid Tumors. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04370587	Nicht E2
(778)	NCT04386967	OH2 Injection in Solid Tumors. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04386967	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(779)	NCT04452214	A Study of the Safety and Tolerance of CAN04 in Combination With Pembrolizumab in Subjects With Solid Tumors. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04452214	Nicht E2
(780)	NCT04462406	Using Biomarkers to Help Guide Safe Immunotherapy Discontinuation in Patients With Unresectable Stage IIIB-IV Melanoma, The PET-Stop Trial. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04462406	Nicht E1
(781)	NCT04513028	Beta Glucan's Effect on Pembrolizumab Immunologic Response in Stage III-IV Melanoma. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04513028	Nicht E2
(782)	NCT04570332	BO-112 With Pembrolizumab in Unresectable Malignant Melanoma. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04570332	Nicht E2
(783)	NCT04581382	Radiation Therapy, Plasma Exchange, and Immunotherapy (Pembrolizumab or Nivolumab) for the Treatment of Melanoma. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04581382	Nicht E2
(784)	NCT04609566	Brentuximab Vedotin With Pembrolizumab in Metastatic Solid Tumors. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04609566	Nicht E2
(785)	NCT04622566	Lenvatinib and Pembrolizumab in Resectable Mucosal Melanoma. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04622566	Nicht E2
(786)	NCT04633902	Phase II Study of Olaparib and Pembrolizumab in Advanced Melanoma With Homologous Recombination (HR) Mutation. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04633902	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(787)	NCT04657991	A Clinical Trial of Three Study Medicines (Encorafenib, Binimetinib, and Pembrolizumab) in Patients With Advanced or Metastatic Melanoma. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04657991	Nicht E1
(788)	NCT04697576	Intralesional Influenza Vaccine for the Treatment of Stage I, II, and IV Melanoma. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04697576	Nicht E2
(789)	NCT04700072	Substudy 02D: Safety and Efficacy of Pembrolizumab in Combination With Investigational Agents or Pembrolizumab Alone in Participants With Melanoma Brain Metastasis (MK-3475-02D/KEYMAKER-U02). ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04700072	Nicht E2
(790)	NCT04703426	Sargramostim (GM-CSF) + PD-1. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04703426	Nicht E2
(791)	NCT04708418	A Study Evaluating Whether Pembrolizumab Alone or in Combination With CMP-001 Improves Efficacy in Patients With Operable Melanoma. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04708418	Nicht E1
(792)	NCT04725331	A Clinical Trial Assessing BT-001 Alone and in Combination With Pembrolizumab in Metastatic or Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04725331	Nicht E2
(793)	NCT04768881	Safety and Efficacy of Selinexor in Combination With Pembrolizumab in Recurrent Advanced Melanoma. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04768881	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(794)	NCT04834973	A Trial of Tigilanol Tiglate in Combination With Pembrolizumab in Stage IIIB to IV M1c-melanoma. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04834973	Nicht E2
(795)	NCT04860076	Open-label, Uncontrolled, Non-Interventional, Retrospective Study to Evaluate Molecular Determinants of Outcome to the Immune Checkpoint Inhibitors (Anti-PD-1/Anti-PD-L1 Monoclonal Antibodies) Treatment for Solid Tumors. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04860076	Nicht E6
(796)	NCT04889118	Safety and Efficacy Study of Pembrolizumab (MK-3475) Combined With Lenvatinib (MK-7902/E7080) as First-line Intervention in Adults With Advanced Melanoma (MK-7902-003/E7080-G000-312/LEAP-003)-China Extension Study. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04889118	Nicht E1
(797)	NCT04902040	Plinabulin in Combination With Radiation/Immunotherapy in Patients With Select Advanced Cancers After Progression on PD-1 or PD-L1 Targeted Antibodies. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04902040	Nicht E2
(798)	NCT04904185	ImmPACT Expanded Multiple Antigen Specific Endogenously Derived T Cells (MASE-T) to Patients With Metastatic Melanoma. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04904185	Nicht E2
(799)	NCT04913025	REduced Frequency ImmuNE Checkpoint Inhibition in Cancers. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04913025	Nicht E1
(800)	NCT04913337	Study of NGM707 as Monotherapy and in Combination With Pembrolizumab in Advanced or Metastatic Solid Tumor Malignancies. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04913337	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(801)	NCT04955743	Pembrolizumab and Lenvatinib in Patients With Brain Metastases From Melanoma or Renal Cell Carcinoma. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04955743	Nicht E2
(802)	NCT04971499	A Study of Dapansutride Plus Pembrolizumab in Patients With PD-1 Refractory Advanced Melanoma. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04971499	Nicht E2
(803)	NCT04977453	GI-101 as a Single Agent or in Combination With Pembrolizumab, Lenvatinib or Local Radiotherapy in Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04977453	Nicht E2
(804)	NCT04987996	GR-MD-02 + Pembrolizumab Versus Pembrolizumab Monotherapy in Melanoma and Squamous Cell Head and Neck Cancer Patients. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04987996	Nicht E1
(805)	NCT04990479	Nous-PEV: a Novel Immunotherapy for Lung Cancer and Melanoma. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04990479	Nicht E2
(806)	NCT04993677	A Study of SEA-CD40 Given With Other Drugs in Cancers. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04993677	Nicht E2
(807)	NCT04995094	Study of Neoadjuvant Imprime PGG and Pembrolizumab for Stage III, Resectable Melanoma. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04995094	Nicht E1
(808)	NCT05034536	Pembrolizumab + Infliximab for Metastatic Melanoma. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05034536	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(809)	NCT05039801	IACS-6274 With or Without Pembrolizumab for the Treatment of Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05039801	Nicht E2
(810)	NCT05091346	A Study of E7386 in Combination With Pembrolizumab in Previously Treated Participants With Selected Solid Tumors. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05091346	Nicht E2
(811)	NCT05098132	Phase 1a/1b Study of STK-012 Monotherapy and in Combination With Pembrolizumab in Subjects With Solid Tumors. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05098132	Nicht E2
(812)	NCT05105100	Peripheral T Cell Determinants of Response and Resistance to Pembrolizumab in Melanoma. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05105100	Nicht E2
(813)	NCT05155033	Phase II Trial of Combination Anti-PD-1 and Aldesleukin for Metastatic Melanoma and Renal Cell Carcinoma. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05155033	Nicht E2
(814)	NCT05155254	IO102-IO103 in Combination With Pembrolizumab Versus Pembrolizumab Alone in Advanced Melanoma (IOB-013 / KN-D18). ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05155254	Nicht E1
(815)	NCT05215574	Study of NGM831 as Monotherapy and in Combination With Pembrolizumab in Advanced or Metastatic Solid Tumors. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05215574	Nicht E2
(816)	NCT05229614	Immunotherapy and Carbon Ion Radiotherapy In Solid Cancers With Stable Disease. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05229614	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(817)	NL9473	Administration of immune checkpoint inhibitors through an elastomeric pump. A patient preference study and cost analysis. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NL9473	Nicht E3
(818)	NTR7502	Safe Stop Onderzoek: het eerder staken van nivolumab of pembrolizumab bij patiënten met gevorderd melanoom die goed reageren op deze behandeling. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NTR7502	Nicht E1

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

Register	Trefferzahl Anhang 4-B4 Anhang 4-B4 Anhang 4-B4 Anhang 4-B4	Ausgeschlossene Registereinträge Anhang 4-D4	Eingeschlossene Registereinträge Tabelle 4-98
clinicaltrials.gov	470	470 (Position 1-470)	0
EU-CTR	76	76 (Position 471-546)	0
ICTRP	275	275 (Position 547-821)	0
Summe	$\Sigma=821$	$\Sigma=821$	$\Sigma=0$

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
Clinicaltrials.gov			
(1)	NCT01174121	Immunotherapy Using Tumor Infiltrating Lymphocytes for Patients With Metastatic Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01174121	Nicht E1
(2)	NCT01295827	Study of Pembrolizumab (MK-3475) in Participants With Progressive Locally Advanced or Metastatic Carcinoma, Melanoma, or Non-small Cell Lung Carcinoma (P07990/MK-3475-001/KEYNOTE-001). ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01295827	Nicht E1
(3)	NCT01676753	Phase 1b Trial of Dinaciclib With Pembrolizumab for Advanced Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01676753	Nicht E1
(4)	NCT01704287	Study of Pembrolizumab (MK-3475) Versus Chemotherapy in Participants With Advanced Melanoma (MK-3475-002/P08719/KEYNOTE-002). ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01704287	Nicht E1
(5)	NCT01789827	Aldesleukin Imaging in Viewing Tumor Growth in Patients With Stage IV Melanoma Receiving Ipilimumab or Pembrolizumab Therapy. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01789827	Nicht E1
(6)	NCT01866319	Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Two Different Dosing Schedules of Pembrolizumab (MK-3475) Compared to Ipilimumab in Participants With Advanced Melanoma (MK-3475-006/KEYNOTE-006). ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01866319	Nicht E1
(7)	NCT01986426	LTX-315 in Patients With Transdermally Accessible Tumours as Monotherapy or Combination With Ipilimumab or Pembrolizumab. ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01986426	Nicht E2
(8)	NCT01993719	Immunotherapy Using Tumor Infiltrating Lymphocytes for Patients With Metastatic Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01993719	Nicht E1
(9)	NCT02009449	A Phase 1 Study of Pegilodecakin (LY3500518) in Participants With Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02009449	Nicht E2
(10)	NCT02043665	CVA21 and Pembrolizumab in NSCLC & Bladder Cancer (VLA-009 STORM/ KEYNOTE-200). ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02043665	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(11)	NCT02054520	Immunotherapy Study for Patients With Stage IV Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02054520	Nicht E1
(12)	NCT02073123	Study of IDO Inhibitor in Combination With Checkpoint Inhibitors for Adult Patients With Metastatic Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02073123	Nicht E1
(13)	NCT02083484	Program for Pembrolizumab (MK-3475) in Participants With Metastatic Melanoma Who Have Failed Standard of Care Therapy Including Ipilimumab (MK-3475-030). ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02083484	Nicht E1
(14)	NCT02085070	MK-3475 in Melanoma and NSCLC Patients With Brain Metastases. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02085070	Nicht E1
(15)	NCT02089685	Safety and Tolerability of Pembrolizumab (MK-3475) + Pegylated Interferon Alfa-2b and Pembrolizumab+ Ipilimumab in Participants With Advanced Melanoma or Renal Cell Carcinoma (MK-3475-029/KEYNOTE-29). ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02089685	Nicht E2
(16)	NCT02112032	Treatment of Advanced Melanoma With MK-3475 and Peginterferon. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02112032	Nicht E2
(17)	NCT02122861	Phase 1 Study of Intradermal LV305 in Patients With Locally Advanced, Relapsed or Metastatic Cancer Expressing NY-ESO-1. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02122861	Nicht E1
(18)	NCT02129556	Anti-PD-1 Monoclonal Antibody in Advanced, Trastuzumab-resistant, HER2-positive Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02129556	Nicht E1
(19)	NCT02130466	A Study of the Safety and Efficacy of Pembrolizumab (MK-3475) in Combination With Trametinib and Dabrafenib in Participants With Advanced Melanoma (MK-3475-022/KEYNOTE-022). ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02130466	Nicht E2
(20)	NCT02178722	Study to Explore the Safety, Tolerability and Efficacy of MK-3475 in Combination With INCB024360 in Participants With Selected Cancers. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02178722	Nicht E2
(21)	NCT02180061	Study of Pembrolizumab (MK-3475) in Participants With Advanced Melanoma (MK-3475-041/KEYNOTE-041). ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02180061	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(22)	NCT02194738	Genetic Testing in Screening Patients With Stage IB-IIIA Non-small Cell Lung Cancer That Has Been or Will Be Removed by Surgery (The ALCHEMIST Screening Trial). ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02194738	Nicht E1
(23)	NCT02263508	Pembrolizumab With or Without Talimogene Laherparepvec or Talimogene Laherparepvec Placebo in Unresected Melanoma (KEYNOTE-034). ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02263508	Nicht E1
(24)	NCT02298959	Testing the PD-1 Antibody, MK3475, Given With Ziv-aflibercept in Patients With Advanced Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02298959	Nicht E2
(25)	NCT02302339	A Study of Glematumumab Vedotin as Monotherapy or in Combination With Immunotherapies in Patients With Advanced Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02302339	Nicht E2
(26)	NCT02303366	Pilot Study of Stereotactic Ablation for Oligometastatic Breast Neoplasia in Combination With the Anti-PD-1 Antibody MK-3475. ClinicalTrials.gov. 2017. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02303366	Nicht E2
(27)	NCT02303990	RADVAX: A Stratified Phase I Trial of Pembrolizumab With Hypofractionated Radiotherapy in Patients With Advanced and Metastatic Cancers. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02303990	Nicht E2
(28)	NCT02305186	Safety and Immunological Effect of Pembrolizumab in Resectable or Borderline Resectable Pancreatic Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02305186	Nicht E1
(29)	NCT02306850	Neoadjuvant Pembrolizumab for Unresectable Stage III and Unresectable Stage IV Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02306850	Nicht E1
(30)	NCT02318771	Radiation Therapy and MK-3475 for Patients With Recurrent/Metastatic Head and Neck Cancer, Renal Cell Cancer, Melanoma, and Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02318771	Nicht E2
(31)	NCT02332668	A Study of Pembrolizumab (MK-3475) in Pediatric Participants With an Advanced Solid Tumor or Lymphoma (MK-3475-051/KEYNOTE-051). ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02332668	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(32)	NCT02339324	Neoadjuvant Combination Biotherapy With Pembrolizumab and High Dose IFN-alfa2b. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02339324	Nicht E2
(33)	NCT02346955	Study of CM-24 (MK-6018) Alone and In Combination With Pembrolizumab (MK-3475) in Participants With Selected Advanced or Recurrent Malignancies (MK-6018-001). ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02346955	Nicht E2
(34)	NCT02359851	Pembrolizumab in Treating Patients With Advanced Uveal Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02359851	Nicht E1
(35)	NCT02362594	Study of Pembrolizumab (MK-3475) Versus Placebo After Complete Resection of High-Risk Stage III Melanoma (MK-3475-054/1325-MG/KEYNOTE-054). ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02362594	Nicht E1
(36)	NCT02376699	Safety Study of SEA-CD40 in Cancer Patients. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02376699	Nicht E2
(37)	NCT02395627	Reversing Therapy Resistance With Epigenetic-Immune Modification. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02395627	Nicht E2
(38)	NCT02407171	Evaluating the Combination of MK-3475 and Stereotactic Body Radiotherapy in Patients With Metastatic Melanoma or NSCLC. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02407171	Nicht E1
(39)	NCT02419495	Selinexor With Multiple Standard Chemotherapy or Immunotherapy Regimens in Treating Patients With Advanced Malignancies. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02419495	Nicht E2
(40)	NCT02423863	In Situ, Autologous Therapeutic Vaccination Against Solid Cancers With Intratumoral Hiltonol®. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02423863	Nicht E2
(41)	NCT02432963	Vaccine Therapy and Pembrolizumab in Treating Patients With Solid Tumors That Have Failed Prior Therapy. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02432963	Nicht E2
(42)	NCT02434354	A Tissue Collection Study of Pembrolizumab (MK-3475) in Subjects With Resectable Advanced Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02434354	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(43)	NCT02437136	Ph1b/2 Dose-Escalation Study of Entinostat With Pembrolizumab in NSCLC With Expansion Cohorts in NSCLC, Melanoma, and Colorectal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02437136	Nicht E2
(44)	NCT02447003	Study of Pembrolizumab (MK-3475) Monotherapy for Metastatic Triple-Negative Breast Cancer (MK-3475-086/KEYNOTE-086). ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02447003	Nicht E1
(45)	NCT02449837	Investigation of Circulating Tumor Cells From Cancer Patients Undergoing Radiation Therapy. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02449837	Nicht E1
(46)	NCT02451930	A Study of the Combination of Necitumumab (LY3012211) and Pembrolizumab (MK3475) in Participants With NSCLC. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02451930	Nicht E1
(47)	NCT02452424	A Combination Clinical Study of PLX3397 and Pembrolizumab To Treat Advanced Melanoma and Other Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02452424	Nicht E2
(48)	NCT02475213	Safety Study of Enoblituzumab (MGA271) in Combination With Pembrolizumab or MGA012 in Refractory Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02475213	Nicht E2
(49)	NCT02493361	Trial of pIL-12/MK-3475 in Metastatic Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02493361	Nicht E2
(50)	NCT02500576	Pembrolizumab, Standard Chemotherapy, Tumor Infiltrating Lymphocytes, and High- or Low-Dose Aldesleukin in Treating Patients With Metastatic Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02500576	Nicht E2
(51)	NCT02501096	A Trial of Lenvatinib (E7080) Plus Pembrolizumab in Participants With Selected Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02501096	Nicht E2
(52)	NCT02506153	High-Dose Recombinant Interferon Alfa-2B, Ipilimumab, or Pembrolizumab in Treating Patients With Stage III-IV High Risk Melanoma That Has Been Removed by Surgery. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02506153	Nicht E1
(53)	NCT02509507	Trial to Evaluate the Safety of Talimogene Laherparepvec Injected Into Tumors Alone and in Combination With Systemic Pembrolizumab MK-3475-611/Keynote-611. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02509507	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(54)	NCT02513472	Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Eribulin Mesylate in Combination With Pembrolizumab in Participants With Metastatic Triple-Negative Breast Cancer (mTNBC). ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02513472	Nicht E1
(55)	NCT02515227	Safety Study of a Helper Peptide Vaccine Plus Pembrolizumab. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02515227	Nicht E2
(56)	NCT02521870	A Trial of Intratumoral Injections of SD-101 in Combination With Pembrolizumab in Patients With Metastatic Melanoma or Recurrent or Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02521870	Nicht E2
(57)	NCT02530502	Radiation Therapy With Temozolomide and Pembrolizumab in Treating Patients With Newly Diagnosed Glioblastoma. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02530502	Nicht E1
(58)	NCT02555657	Study of Single Agent Pembrolizumab (MK-3475) Versus Single Agent Chemotherapy for Metastatic Triple Negative Breast Cancer (MK-3475-119/KEYNOTE-119). ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02555657	Nicht E1
(59)	NCT02557321	PV-10 in Combination With Pembrolizumab for Treatment of Metastatic Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02557321	Nicht E1
(60)	NCT02562625	Trial of Pembrolizumab and Radiotherapy in Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02562625	Nicht E1
(61)	NCT02565992	Intratumoral CAVATAK (CVA21) and Pembrolizumab in Patients With Advanced Melanoma (VLA-011 CAPRA). ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02565992	Nicht E2
(62)	NCT02574533	Pilot Study of Vigil™ + Pembrolizumab for Advanced Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2017. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02574533	Nicht E2
(63)	NCT02575404	GR-MD-02 Plus Pembrolizumab in Melanoma, Non-small Cell Lung Cancer, and Squamous Cell Head and Neck Cancer Patients. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02575404	Nicht E2
(64)	NCT02581228	Multi-Centre, Retrospective, Open Label Study, to Validate ML-PrediCare by Patients With Melanoma Under 1st and 2nd Lines of Immunotherapy. ClinicalTrials.gov. 2016. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02581228	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(65)	NCT02591654	MRI and PET to Assess Pembrolizumab Response. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02591654	Nicht E2
(66)	NCT02595866	Testing the Addition of an Experimental Medication MK-3475 (Pembrolizumab) to Usual Anti-Retroviral Medications in Patients With HIV and Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02595866	Nicht E2
(67)	NCT02600143	Identification of Predictive Parameters for Colitis in Melanoma Patients Treated With Immunotherapy.. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02600143	Nicht E1
(68)	NCT02600169	Retrospective Analysis of Response Markers and Adverse Events in Melanoma Patients Treated With Pembrolizumab. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02600169	Nicht E1
(69)	NCT02617849	Pembrolizumab With Carboplatin/Paclitaxel in Patients With Metastatic Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02617849	Nicht E2
(70)	NCT02621021	A Prospective Randomized and Phase 2 Trial for Metastatic Melanoma Using Adoptive Cell Therapy With Tumor Infiltrating Lymphocytes Plus IL-2 Either Alone or Following the Administration of Pembrolizumab. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02621021	Nicht E2
(71)	NCT02622074	Safety and Efficacy Study of Pembrolizumab (MK-3475) in Combination With Chemotherapy as Neoadjuvant Treatment for Participants With Triple Negative Breast Cancer (TNBC) (MK-3475-173/KEYNOTE-173). ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02622074	Nicht E1
(72)	NCT02625337	Study Comparing Pembrolizumab With Dual MAPK Pathway Inhibition Plus Pembrolizumab in Melanoma Patients. ClinicalTrials.gov. 2017. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02625337	Nicht E1
(73)	NCT02635672	Phase I Dose Escalation Study for VIP152 in Patients With Advanced Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02635672	Nicht E1
(74)	NCT02638090	Pembro and Vorinostat for Patients With Stage IV Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC). ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02638090	Nicht E1
(75)	NCT02644369	Study of the Effects of Pembrolizumab in Patients With Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02644369	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(76)	NCT02644967	A Study to Assess the Safety and Efficacy of Intratumoral IMO-2125 in Combination With Ipilimumab or Pembrolizumab in Patients With Metastatic Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02644967	Nicht E2
(77)	NCT02646748	Pembrolizumab Combined With Itacitinib (INCB039110) and/or Pembrolizumab Combined With INCB050465 in Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02646748	Nicht E2
(78)	NCT02648477	Pembrolizumab and Doxorubicin Hydrochloride or Anti-Estrogen Therapy in Treating Patients With Triple-Negative or Hormone Receptor-Positive Metastatic Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02648477	Nicht E1
(79)	NCT02658097	Pembrolizumab Alone or Sequentially Following Single Fraction Non-ablative Radiation to One of the Target Lesions, in Previously Treated Patients With Stage IV NSCLC. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02658097	Nicht E2
(80)	NCT02661100	A Trial of CDX-1401 in Combination With Poly-ICLC and Pembrolizumab, in Previously Treated Advanced Solid Tumor Patients. ClinicalTrials.gov. 2016. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02661100	Nicht E2
(81)	NCT02663258	A Study of Anti-PD-1 (Pembrolizumab) Therapy in Metastatic Melanoma (ADAPTeM). ClinicalTrials.gov. 2017. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02663258	Nicht E1
(82)	NCT02673970	Biomarkers for the Activity of Immune Checkpoint Inhibitor Therapy in Patients With Advanced Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02673970	Nicht E1
(83)	NCT02676869	Phase 1 Study of IMP321 (Eftilagimod Alpha) Adjuvant to Anti-PD-1 Therapy in Unresectable or Metastatic Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02676869	Nicht E2
(84)	NCT02680184	Clinical Study of CMP-001 in Combination With Pembrolizumab or as a Monotherapy. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02680184	Nicht E2
(85)	NCT02681549	Pembrolizumab Plus Bevacizumab for Treatment of Brain Metastases in Metastatic Melanoma or Non-small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02681549	Nicht E2
(86)	NCT02690948	Pembrolizumab With or Without Vismodegib in Treating Metastatic or Unresectable Basal Cell Skin Cancer. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02690948	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(87)	NCT02693535	TAPUR: Testing the Use of Food and Drug Administration (FDA) Approved Drugs That Target a Specific Abnormality in a Tumor Gene in People With Advanced Stage Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02693535	Nicht E7
(88)	NCT02697630	Efficacy Study of Pembrolizumab With Entinostat to Treat Metastatic Melanoma of the Eye. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02697630	Nicht E2
(89)	NCT02706353	APX005M in Combination With Systemic Pembrolizumab in Patients With Metastatic Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02706353	Nicht E2
(90)	NCT02716077	Early FDG PET in Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02716077	Nicht E1
(91)	NCT02719015	Dose Escalation and Cohort Expansion of Safety and Tolerability Study of Intratumoral rAd.CD40L (ISF35) in Combination of Systemic Pembrolizumab in Patients With Refractory Metastatic Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2017. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02719015	Nicht E2
(92)	NCT02721732	Pembrolizumab in Treating Patients With Rare Tumors That Cannot Be Removed by Surgery or Are Metastatic. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02721732	Nicht E1
(93)	NCT02730130	Study to Assess the Efficacy of Pembrolizumab Plus Radiotherapy in Metastatic Triple Negative Breast Cancer Patients. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02730130	Nicht E1
(94)	NCT02731729	Ipilimumab vs Ipilimumab Plus Nivolumab in Patients With Stage III-IV Melanoma Who Have Progressed or Relapsed on PD-1 Inhibitor Therapy. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02731729	Nicht E2
(95)	NCT02734290	Standard of Care Chemotherapy Plus Pembrolizumab for Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02734290	Nicht E1
(96)	NCT02740920	Response to Pembrolizumab in Metastatic Melanoma: Computed Tomography Texture Analysis as a Predictive Biomarker. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02740920	Nicht E1
(97)	NCT02743819	Pembrolizumab and Ipilimumab After Prior Immunotherapy for Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02743819	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(98)	NCT02744209	Immune Predictors of Response to Pembrolizumab Therapy in Stage IV Melanoma Patients. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02744209	Nicht E1
(99)	NCT02748564	Aldesleukin and Pembrolizumab in Treating Patients With Stage III-IV Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02748564	Nicht E2
(100)	NCT02752074	A Phase 3 Study of Pembrolizumab + Epcadostad or Placebo in Subjects With Unresectable or Metastatic Melanoma (Keynote-252 / ECHO-301). ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02752074	Nicht E1
(101)	NCT02752685	Phase II Study of Pembrolizumab and Nab-paclitaxel in HER-2 Negative Metastatic Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02752685	Nicht E1
(102)	NCT02755272	A Study of Pembrolizumab With Carboplatin and Gemcitabine in Patients With Metastatic Triple Negative Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02755272	Nicht E1
(103)	NCT02760225	Pembrolizumab-PET Imaging. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02760225	Nicht E1
(104)	NCT02768701	Study Of Single-dose Cyclophosphamide +Pembrolizumab In Patients With Metastatic Triple Negative Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02768701	Nicht E1
(105)	NCT02775851	Pembrolizumab in Treating Patients With Desmoplastic Melanoma That Can or Cannot Be Removed by Surgery. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02775851	Nicht E1
(106)	NCT02777385	Pembrolizumab in Combination With Cisplatin and Intensity Modulated Radiotherapy (IMRT) in Head and Neck Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02777385	Nicht E1
(107)	NCT02778685	Pembrolizumab, Endocrine Therapy, and Palbociclib in Treating Postmenopausal Patients With Newly Diagnosed Metastatic Stage IV Estrogen Receptor Positive Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02778685	Nicht E1
(108)	NCT02783300	An Open-label, Dose Escalation Study to Investigate the Safety, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics and Clinical Activity of GSK3326595 in Participants With Solid Tumors and Non-Hodgkin's Lymphoma. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02783300	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(109)	NCT02791594	Imaging FDG Flare in Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02791594	Nicht E1
(110)	NCT02796352	A Phase II Study of High Dose Bolus IL2 in Patients With Inoperable Stage III or Stage IV Melanoma Who Have Failed Prior Anti-PD1 Immunotherapy: Efficacy and Biomarker Study. ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02796352	Nicht E2
(111)	NCT02799095	A Study of the Effects of ALKS 4230 (Nemvaleukin Alfa) on Subjects With Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02799095	Nicht E2
(112)	NCT02808143	Pembrolizumab and BCG Solution in Treating Patients With Recurrent Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02808143	Nicht E1
(113)	NCT02812693	Pembrolizumab and Imatinib in Patients With Locally Advanced/Metastatic Melanoma With c-KIT Mutation/Amplification. ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02812693	Nicht E2
(114)	NCT02816021	Study of Oral Azacitidine (CC-486) in Combination With Pembrolizumab (MK-3475) in Patients With Metastatic Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02816021	Nicht E2
(115)	NCT02818023	Dose-seeking Study of Pembrolizumab Plus Vemurafenib and Cobimetinib Advanced Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02818023	Nicht E2
(116)	NCT02819518	Study of Pembrolizumab (MK-3475) Plus Chemotherapy vs. Placebo Plus Chemotherapy for Previously Untreated Locally Recurrent Inoperable or Metastatic Triple Negative Breast Cancer (MK-3475-355/KEYNOTE-355). ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02819518	Nicht E1
(117)	NCT02821000	Safety and Efficacy Study of Pembrolizumab (MK-3475) in Chinese Participants With Locally Advanced or Metastatic Melanoma (MK-3475-151/KEYNOTE-151). ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02821000	Nicht E1
(118)	NCT02823405	X4P-001 and Pembrolizumab in Patients With Advanced Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02823405	Nicht E2
(119)	NCT02837042	Trial of Pembrolizumab for Advanced Penile Squamous Cell Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02837042	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(120)	NCT02837263	PI Pembro in Combination With Stereotactic Body Radiotherapy for Liver Metastatic Colorectal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02837263	Nicht E1
(121)	NCT02858869	Pembrolizumab and Stereotactic Radiosurgery for Melanoma or Non-Small Cell Lung Cancer Brain Metastases. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02858869	Nicht E2
(122)	NCT02858921	Neoadjuvant Dabrafenib, Trametinib and/or Pembrolizumab in BRAF Mutant Resectable Stage III Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02858921	Nicht E1
(123)	NCT02872259	BGB324 in Combination With Pembrolizumab or Dabrafenib/Trametinib in Metastatic Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02872259	Nicht E1
(124)	NCT02875132	Pembrolizumab in Advanced/Metastatic Acral Lentiginous Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02875132	Nicht E1
(125)	NCT02883556	Study of Pembrolizumab as First Line Therapy in Patients With Unresectable Squamous Cell Carcinoma of the Skin. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02883556	Nicht E1
(126)	NCT02886585	Pembrolizumab In Central Nervous System Metastases. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02886585	Nicht E2
(127)	NCT02890368	Trial of Intratumoral Injections of TTI-621 in Subjects With Relapsed and Refractory Solid Tumors and Mycosis Fungoides. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02890368	Nicht E2
(128)	NCT02902042	Encorafenib + Binimetinib + Pembrolizumab in Patients With Unresectable or Metastatic BRAF V600 Mutant Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02902042	Nicht E1
(129)	NCT02903914	Arginase Inhibitor INCB001158 as a Single Agent and in Combination With Immune Checkpoint Therapy in Patients With Advanced/Metastatic Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02903914	Nicht E2
(130)	NCT02909348	Immunophenotyping of Melanoma Patients on Treatment With Pembrolizumab. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02909348	Nicht E1
(131)	NCT02922283	IL2 Imaging in Metastatic Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02922283	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(132)	NCT02922764	A Study of RGX-104 in Patients With Advanced Solid Malignancies and Lymphoma. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02922764	Nicht E1
(133)	NCT02938728	Definition of an Immune Signature Predictive of Anti-PD1 (Programmed Death-1) Antibody in the Treatment of Advanced Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2016. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02938728	Nicht E1
(134)	NCT02939651	A Study of Pembrolizumab in Patients With Neuroendocrine Tumors. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02939651	Nicht E1
(135)	NCT02959437	Azacitidine Combined With Pembrolizumab and Epcadostat in Subjects With Advanced Solid Tumors (ECHO-206). ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02959437	Nicht E2
(136)	NCT02963610	Phase I/II Study of Lenalidomide Plus Pembrolizumab in Patients With Solid Tumors With Expansion in Non-small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02963610	Nicht E2
(137)	NCT02964559	Pembrolizumab in Patients With Locally Advanced or Metastatic Skin Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02964559	Nicht E1
(138)	NCT02965716	Talimogene Laherparepvec and Pembrolizumab in Treating Patients With Stage III-IV Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02965716	Nicht E2
(139)	NCT02971748	Pembrolizumab in Treating Patients With Hormone Receptor Positive, Localized Inflammatory Breast Cancer Who Are Receiving Hormone Therapy and Did Not Achieve a Pathological Complete Response to Chemotherapy. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02971748	Nicht E1
(140)	NCT02971761	Pembrolizumab and Enobosarm in Treating Patients With Androgen Receptor Positive Metastatic Triple Negative Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02971761	Nicht E1
(141)	NCT02977468	Effects of MK-3475 (Pembrolizumab) on the Breast Tumor Microenvironment in Triple Negative Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02977468	Nicht E1
(142)	NCT02981303	Study of Imprime PGG and Pembrolizumab in Advanced Melanoma and Triple Negative Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02981303	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(143)	NCT02987998	Neoadjuvant Chemoradiation Plus Pembrolizumab Followed By Consolidation Pembrolizumab in NSCLC. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02987998	Nicht E1
(144)	NCT02990416	A-dmDT390-bisFv(UCHT1) Fusion Protein With Ionizing Radiation and Pembrolizumab for the Treatment of Stage IV Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2016. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02990416	Nicht E2
(145)	NCT02990845	Pembrolizumab and Exemestane/ Leuprolide in Premenopausal HR+/ HER2- Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02990845	Nicht E1
(146)	NCT02996474	Pembrolizumab and Decitabine for Refractory or Relapsed Acute Myeloid Leukemia. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02996474	Nicht E1
(147)	NCT02999477	A Study Of Changes In PD-L1 Expression During Preoperative Treatment With Nab-Paclitaxel And Pembrolizumab In Hormone Receptor-Positive Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02999477	Nicht E1
(148)	NCT03003676	A Pilot Study of Sequential ONCOS-102, an Engineered Oncolytic Adenovirus Expressing GMCSF, and Pembrolizumab in Patients With Advanced or Unresectable Melanoma Progressing After Programmed Cell Death Protein 1 (PD1) Blockade. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03003676	Nicht E2
(149)	NCT03006887	Phase 1b Trial of Lenvatinib Plus Pembrolizumab in Participants With Selected Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03006887	Nicht E2
(150)	NCT03009058	Study of IMM 101 in Combination With Standard of Care in Patients With Metastatic or Unresectable Cancer. ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03009058	Nicht E2
(151)	NCT03012230	Pembrolizumab and Ruxolitinib Phosphate in Treating Patients With Metastatic Stage IV Triple Negative Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03012230	Nicht E1
(152)	NCT03018080	Pilot Study of Paclitaxel Plus Pembrolizumab in Metastatic HER2-Negative Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03018080	Nicht E1
(153)	NCT03021460	Pembrolizumab and Ibrutinib in Treating Patients With Stage III-IV Melanoma That Cannot Be Removed by Surgery. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03021460	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(154)	NCT03025035	Pembrolizumab in Combination With Olaparib in Advanced BRCA-mutated or HDR-defect Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03025035	Nicht E1
(155)	NCT03025880	Trial to Evaluate Efficacy and Safety of Pembrolizumab and Gemcitabine in HER2-negative ABC. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03025880	Nicht E1
(156)	NCT03029403	Phase 2 Study of Pembrolizumab, DPX-Survivac Vaccine and Cyclophosphamide in Advanced Ovarian, Primary Peritoneal or Fallopian Tube Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03029403	Nicht E2
(157)	NCT03032107	A Study Of Pembrolizumab In Combination With Trastuzumab-DM1. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03032107	Nicht E1
(158)	NCT03036488	Study of Pembrolizumab (MK-3475) Plus Chemotherapy vs Placebo Plus Chemotherapy as Neoadjuvant Therapy and Pembrolizumab vs Placebo as Adjuvant Therapy in Participants With Triple Negative Breast Cancer (TNBC) (MK-3475-522/KEYNOTE-522). ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03036488	Nicht E1
(159)	NCT03040791	Nivolumab in Prostate Cancer With DNA Repair Defects (ImmunoProst Trial). ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03040791	Nicht E1
(160)	NCT03050060	Image Guided Hypofractionated Radiation Therapy, Nelfinavir Mesylate, Pembrolizumab, Nivolumab and Atezolizumab in Treating Patients With Advanced Melanoma, Lung, or Kidney Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03050060	Nicht E2
(161)	NCT03051659	A Randomized Phase II Study Of Eribulin Mesylate With or Without Pembrolizumab For Metastatic Hormone Receptor Positive Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03051659	Nicht E1
(162)	NCT03051672	Phase II PEMBROLIZUMAB + PALLIATIVE RADIOTHERAPY IN BC. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03051672	Nicht E1
(163)	NCT03057613	The Addition of Pembrolizumab to Postoperative Radiotherapy in Cutaneous Squamous Cell Cancer of the Head and Neck. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03057613	Nicht E1
(164)	NCT03058289	A Phase ½ Safety Study of Intratumorally Dosed INT230-6. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03058289	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(165)	NCT03065400	PD-1 Inhibition in Advanced Myeloproliferative Neoplasms. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03065400	Nicht E1
(166)	NCT03070392	Safety and Efficacy of IMCgp100 Versus Investigator Choice in Advanced Uveal Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03070392	Nicht E1
(167)	NCT03077828	Pembrolizumab and Combination Chemotherapy in Treating Patients With Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03077828	Nicht E1
(168)	NCT03084640	Phase 1B Study Evaluating Alternative Routes of Administration of CMP-001 in Combination With Pembrolizumab in Participants With Advanced Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03084640	Nicht E2
(169)	NCT03089606	Pembrolizumab TX-naive Distant Mets Melanoma and Use of (C11-AMT) PET at Baseline as Imaging Biomarker. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03089606	Nicht E1
(170)	NCT03092453	Dendritic Cell Vaccination in Patients With Advanced Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03092453	Nicht E2
(171)	NCT03095352	Pembrolizumab With Carboplatin Compared to Carboplatin Alone in Breast Cancer Patients With Chest Wall Disease. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03095352	Nicht E1
(172)	NCT03106415	Pembrolizumab and Binimetinib in Treating Patients With Locally Advanced or Metastatic Triple Negative Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03106415	Nicht E1
(173)	NCT03111901	Low-dose Interleukin-2 and Pembrolizumab in Melanoma and Renal Cell Cancer. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03111901	Nicht E2
(174)	NCT03121352	Carboplatin, Nab-Paclitaxel and Pembrolizumab for Metastatic Triple-Negative Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03121352	Nicht E1
(175)	NCT03131908	Study of the Selective PI3K-Beta Inhibitor GSK2636771 in Combination With Pembrolizumab in Patients With Metastatic Melanoma and PTEN Loss. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03131908	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(176)	NCT03132675	Tavo and Pembrolizumab in Patients With Stage III/IV Melanoma Progressing on Pembrolizumab or Nivolumab Treatment. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03132675	Nicht E2
(177)	NCT03138889	Bempegaldesleukin and Pembrolizumab With or Without Chemotherapy in Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03138889	Nicht E2
(178)	NCT03139851	Evaluation of Pembrolizumab in Lymphopenic Metastatic Breast Cancer Patients Treated With Metronomic Cyclophosphamide. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03139851	Nicht E1
(179)	NCT03140137	Immune Checkpoint Inhibitors and Pre-existing Autoimmune Diseases. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03140137	Nicht E1
(180)	NCT03145961	A Trial Using ctDNA Blood Tests to Detect Cancer Cells After Standard Treatment to Trigger Additional Treatment in Early Stage Triple Negative Breast Cancer Patients. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03145961	Nicht E1
(181)	NCT03149029	Abbreviated MAPK Targeted Therapy Plus Pembrolizumab in Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03149029	Nicht E2
(182)	NCT03153202	Study to Evaluate the Safety and Preliminary Efficacy of Ibrutinib and Pembrolizumab in Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) or Mantle Cell Lymphoma (MCL). ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03153202	Nicht E2
(183)	NCT03158935	The ACTIVATE (Adoptive Cell Therapy InVigorated to Augment Tumor Eradication) Trial. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03158935	Nicht E2
(184)	NCT03161431	SX-682 Treatment in Subjects With Metastatic Melanoma Concurrently Treated With Pembrolizumab. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03161431	Nicht E2
(185)	NCT03171064	Exercise as a Supportive Measure for Patients Undergoing Checkpoint-inhibitor Treatment. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03171064	Nicht E2
(186)	NCT03179436	Study of Quavonlimab (MK-1308) in Combination With Pembrolizumab (MK-3475) in Advanced Solid Tumors (MK-1308-001). ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03179436	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(187)	NCT03184558	Bemcentinib (BGB324) in Combination With Pembrolizumab in Patients With TNBC. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03184558	Nicht E1
(188)	NCT03197389	Effect of Pembrolizumab (Keytruda®) on Biomarkers in Early Breast Cancer.. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03197389	Nicht E1
(189)	NCT03197636	Co-stimulatory Markers and Vitamin D Status in Anti-PD1 Treated Melanoma Patients. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03197636	Nicht E1
(190)	NCT03200847	Pembrolizumab and All-Trans Retinoic Acid Combination Treatment of Advanced Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03200847	Nicht E2
(191)	NCT03222856	Ph II Study of Pembrolizumab & Eribulin in Patients With HR+/HER2- MBC Previously Treated With Anthracyclines & Taxanes. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03222856	Nicht E2
(192)	NCT03225547	Study of Pembrolizumab and Mifepristone in Patients With Advanced HER2-negative Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03225547	Nicht E1
(193)	NCT03226249	PET-Directed Therapy With Pembrolizumab and Combination Chemotherapy in Treating Patients With Previously Untreated Classical Hodgkin Lymphoma. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03226249	Nicht E1
(194)	NCT03228667	QUILT-3.055: A Study of Combination Immunotherapies in Patients Who Have Previously Received Treatment With Immune Checkpoint Inhibitors. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03228667	Nicht E2
(195)	NCT03229278	Trigriluzole With Nivolumab and Pembrolizumab in Treating Patients With Metastatic or Unresectable Solid Malignancies or Lymphoma. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03229278	Nicht E2
(196)	NCT03236935	Phase Ib of L-NMMA and Pembrolizumab. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03236935	Nicht E2
(197)	NCT03237572	Focused Ultrasound and Pembrolizumab in Metastatic Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03237572	Nicht E1
(198)	NCT03239145	Pembrolizumab (Anti-PD-1) and AMG386 (Angiopoietin-2 (Ang-2) in Patients With Advanced Solid Tumor. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03239145	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(199)	NCT03241927	Pembrolizumab Effects on NK Cell Exhaustion in Melanoma (Merck NK-IIT). ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03241927	Nicht E1
(200)	NCT03244384	Testing MK-3475 (Pembrolizumab) After Surgery for Localized Muscle-Invasive Bladder Cancer and Locally Advanced Urothelial Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03244384	Nicht E1
(201)	NCT03245177	Pembrolizumab in Combination With Radiotherapy in Locally Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03245177	Nicht E1
(202)	NCT03260322	A Multiple-dose Study of ASP8374, an Immune Checkpoint Inhibitor, as a Single Agent and in Combination With Pembrolizumab in Subjects With Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03260322	Nicht E2
(203)	NCT03265080	Expressing Personalized Tumor Antigens Study. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03265080	Nicht E2
(204)	NCT03272334	Her2-BATS and Pembrolizumab in Metastatic Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03272334	Nicht E1
(205)	NCT03273153	A Study of Cobimetinib Plus Atezolizumab Versus Pembrolizumab in Participants With Previously Untreated Advanced BRAFv600 Wild-Type Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03273153	Nicht E1
(206)	NCT03276832	Imiquimod and Pembrolizumab in Treating Patients With Stage IIIB-IV Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03276832	Nicht E2
(207)	NCT03277352	INCAGN01876 in Combination With Immune Therapies in Subjects With Advanced or Metastatic Malignancies. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03277352	Nicht E2
(208)	NCT03278665	4SC-202 in Combination With Pembrolizumab in Patients Primary Refractory/Non-responding to Prior Anti-PD-1 Therapy. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03278665	Nicht E2
(209)	NCT03289819	Neoadjuvant Pembrolizumab(Pbr)/Nab-Paclitaxel Followed by Pbr/Epirubicin/Cyclophosphamide in TNBC. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03289819	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(210)	NCT03301636	A Study of Indoximod or Placebo Plus Pembrolizumab or Nivolumab for Subjects With Unresectable or Metastatic Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03301636	Nicht E2
(211)	NCT03310957	Safety and Efficacy of SGN-LIV1A Plus Pembrolizumab for Patients With Locally-Advanced or Metastatic Triple-Negative Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03310957	Nicht E1
(212)	NCT03311308	A Trial of Pembrolizumab and Metformin Versus Pembrolizumab Alone in Advanced Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03311308	Nicht E1
(213)	NCT03311542	Expanded Access for Pembrolizumab (MK-3475). ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03311542	Nicht E1
(214)	NCT03313206	Neoadjuvant Treatment Associated With Maintenance Therapy by Anti-PD1 Immunotherapy in Patients With Resectable Head and Neck Mucosal Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03313206	Nicht E2
(215)	NCT03325101	Dendritic Cell Therapy After Cryosurgery in Combination With Pembrolizumab in Treating Patients With Stage III-IV Melanoma That Cannot Be Remove by Surgery. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03325101	Nicht E1
(216)	NCT03329950	A Study of CDX-1140 (CD40) as Monotherapy or in Combination in Patients With Advanced Malignancies. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03329950	Nicht E2
(217)	NCT03341143	Fecal Microbiota Transplant (FMT) in Melanoma Patients. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03341143	Nicht E2
(218)	NCT03348891	TNF in Melanoma Patients Treated With Immunotherapy. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03348891	Nicht E1
(219)	NCT03356470	Pilot Study of Biomarkers of Response to Immune Checkpoint Blockade in Metastatic Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03356470	Nicht E1
(220)	NCT03361228	A Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Antitumor Activity of INCB001158 Plus Epacadostat, With or Without Pembrolizumab, in Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03361228	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(221)	NCT03362060	PVX-410 Vaccine Plus Pembrolizumab in HLA-A2+ Metastatic Triple Negative Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03362060	Nicht E2
(222)	NCT03366844	Breast Cancer Study of Preoperative Pembrolizumab + Radiation. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03366844	Nicht E2
(223)	NCT03384836	Propranolol Hydrochloride and Pembrolizumab in Treating Patients With Stage IIIC-IV Melanoma That Cannot Be Removed by Surgery. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03384836	Nicht E2
(224)	NCT03393845	Study of Pembrolizumab Plus Fulvestrant in Hormone Receptor Positive, HER-2 Negative Advanced/Metastatic Breast Cancer Patients. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03393845	Nicht E2
(225)	NCT03396952	Prostaglandin Inhibition and Immune Checkpoint Blockade in Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03396952	Nicht E2
(226)	NCT03405792	Study Testing The Safety and Efficacy of Adjuvant Temozolomide Plus TTFIELDS (Optune®) Plus Pembrolizumab in Patients With Newly Diagnosed Glioblastoma (2-THE-TOP). ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03405792	Nicht E2
(227)	NCT03407170	Immunologic Determinants of Response to Pembrolizumab (MK-3475) in Advanced Melanoma (MK-3475-161/KEYNOTE-161). ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03407170	Nicht E1
(228)	NCT03426891	Pembrolizumab and Vorinostat Combined With Temozolomide for Newly Diagnosed Glioblastoma. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03426891	Nicht E2
(229)	NCT03432741	Direct Tumor Microinjection and FDG-PET in Testing Drug Sensitivity in Patients With Relapsed or Refractory Non-Hodgkin Lymphoma, Hodgkin Lymphoma, or Stage IV Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03432741	Nicht E2
(230)	NCT03435952	Pembrolizumab With Intratumoral Injection of Clostridium Novyi-NT. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03435952	Nicht E2
(231)	NCT03448666	ECT-Pembrolizumab in Patients With Unresectable Melanoma With Superficial or Superficial and Visceral Metastases. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03448666	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(232)	NCT03458455	Improved Therapy Response Assessment in Metastatic Brain Tumors. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03458455	Nicht E1
(233)	NCT03474497	UCDCC#272: IL-2, Radiotherapy, and Pembrolizumab in Patients Refractory to Checkpoint Blockade. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03474497	Nicht E2
(234)	NCT03476174	Anti-PD-1 Antibody With HD IL-2 in Metastatic Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03476174	Nicht E2
(235)	NCT03486873	Long-term Safety and Efficacy Extension Study for Participants With Advanced Tumors Who Are Currently on Treatment or in Follow-up in a Pembrolizumab (MK-3475) Study (MK-3475-587/KEYNOTE-587). ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03486873	Nicht E1
(236)	NCT03492918	Pembrolizumab in Combination With Paclitaxel in the Hormone Receptor-positive Metastatic Breast Cancer With High Tumor Mutational Burden Selected by Whole Exome Sequencing: Korean Cancer Study Group Trial (KCSG BR20-16). ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03492918	Nicht E1
(237)	NCT03511391	CHEckpoint Inhibition in Combination With an Immunoboost of External Beam Radiotherapy in Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03511391	Nicht E1
(238)	NCT03514901	To Evaluate the Efficacy Beyond Progression of Vemurafenib+Cobimetinib Associated With Local Treatment Compared to Second-line Treatment in Patients With BRAFV600+ Metastatic Melanoma in Focal Progression With First-line+Vemurafenib+Cobimetinib.. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03514901	Nicht E1
(239)	NCT03515798	Study of Immunotherapy in Combination With Chemotherapy in HER2-negative Inflammatory Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03515798	Nicht E2
(240)	NCT03534635	Analysis of the Modulation of the Tumor Microenvironment by MK-3475 (Pembrolizumab) Using a Systems Biology Approach (PEMSYS). ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03534635	Nicht E1
(241)	NCT03538314	UV1 Vaccine With Pembrolizumab for Patients With Unresectable or Metastatic Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03538314	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(242)	NCT03544723	Safety and Efficacy of p53 Gene Therapy Combined With Immune Checkpoint Inhibitors in Solid Tumors.. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03544723	Nicht E2
(243)	NCT03546426	Pembrolizumab Plus Autologous Dendritic Cell Vaccine in Patients With PD-L1 Negative Advanced Mesothelioma Who Have Failed Prior Therapies. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03546426	Nicht E2
(244)	NCT03563729	Melanoma Metastasized to the Brain and Steroids. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03563729	Nicht E2
(245)	NCT03574220	Pembrolizumab After Lung SBRT for Medically Inoperable Early Stage Non-small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03574220	Nicht E1
(246)	NCT03589339	NBTXR3 Activated by Radiotherapy for Patients With Advanced Cancers Treated With An Anti-PD-1 Therapy. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03589339	Nicht E1
(247)	NCT03590054	A Phase 1b Dose Escalation/Expansion Study of Abexinostat in Combination With Pembrolizumab in Patients With Advanced Solid Tumor Malignancies. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03590054	Nicht E2
(248)	NCT03591276	Phase 1b Study of Pegylated Liposomal Doxorubicin and Pembrolizumab in Endocrine-resistant Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03591276	Nicht E2
(249)	NCT03595683	Pembrolizumab and EDP1503 in Advanced Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03595683	Nicht E2
(250)	NCT03599453	Chemokine Modulation Therapy and Pembrolizumab in Treating Participants With Metastatic Triple-Negative Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03599453	Nicht E1
(251)	NCT03611868	A Study of APG-115 in Combination With Pembrolizumab in Patients With Metastatic Melanomas or Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03611868	Nicht E2
(252)	NCT03617224	Pembrolizumab and Total Skin Electron Beam Radiotherapy in Mycosis Fungoides and Sézary Syndrome. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03617224	Nicht E2
(253)	NCT03620019	Denosumab + PD-1 in Subjects With Stage III/ IV Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03620019	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(254)	NCT03621982	Study of ADCT-301 in Patients With Selected Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03621982	Nicht E2
(255)	NCT03627026	Evaluation of Sphingolipids as Predictive Biomarkers of Immune Checkpoint Inhibitor Response in Melanoma Patients. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03627026	Nicht E1
(256)	NCT03632941	A Study to Evaluate Concurrent VRP-HER2 Vaccination and Pembrolizumab for Patients With Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03632941	Nicht E1
(257)	NCT03633110	Safety, Tolerability, Immunogenicity, and Antitumor Activity of GEN-009 Adjuvanted Vaccine. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03633110	Nicht E2
(258)	NCT03637803	Live Biotherapeutic Product MRx0518 and Pembrolizumab Combination Study in Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03637803	Nicht E2
(259)	NCT03639948	Neoadjuvant Phase II Study of Pembrolizumab And Carboplatin Plus Docetaxel in Triple Negative Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03639948	Nicht E2
(260)	NCT03644589	Effect of Pembrolizumab and Cisplatin on Metastatic, Locally Recurrent or Inoperable Triple-Negative Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03644589	Nicht E2
(261)	NCT03645928	Study of Autologous Tumor Infiltrating Lymphocytes in Patients With Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03645928	Nicht E2
(262)	NCT03665597	Relative Bioavailability Study of Subcutaneous Injection Versus Intravenous Infusion of Pembrolizumab (MK-3475) in Participants With Advanced Melanoma (MK-3475-555/KEYNOTE-555). ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03665597	Nicht E1
(263)	NCT03666325	Immunotherapy +/- EGFR Inhibitor In Advanced/Metastatic cSCC: Tackling Primary And Secondary Resistance. ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03666325	Nicht E1
(264)	NCT03681951	First-time-in-human (FTIH) Study of GSK3145095 Alone and in Combination With Other Anticancer Agents in Adults With Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03681951	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(265)	NCT03684785	Intratumoral Cavrotolimod Combined With Pembrolizumab or Cemiplimab in Patients With Merkel Cell Carcinoma, Cutaneous Squamous Cell Carcinoma, or Other Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03684785	Nicht E2
(266)	NCT03693014	A Study of Several Radiation Doses for Patients With Progression on Immunotherapy/Checkpoint Inhibitors. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03693014	Nicht E2
(267)	NCT03698019	A Study to Compare the Administration of Pembrolizumab After Surgery Versus Administration Both Before and After Surgery for High-Risk Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03698019	Nicht E1
(268)	NCT03712605	Testing Pembrolizumab Versus Observation in Patients With Merkel Cell Carcinoma After Surgery, STAMP Study. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03712605	Nicht E2
(269)	NCT03715205	Study to Evaluate the Safety of Pembrolizumab in Participants With Unresectable or Metastatic Melanoma or Non-small Cell Lung Cancer in India (MK-3475-593/KEYNOTE-593). ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03715205	Nicht E1
(270)	NCT03720431	TTAC-0001 and Pembrolizumab Phase Ib Combination Trial in Metastatic Triple-negative Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03720431	Nicht E2
(271)	NCT03725059	Study of Pembrolizumab (MK-3475) Versus Placebo in Combination With Neoadjuvant Chemotherapy & Adjuvant Endocrine Therapy in the Treatment of Early-Stage Estrogen Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative (ER+/HER2-) Breast Cancer (MK-3475-756/KEYNOTE-756). ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03725059	Nicht E2
(272)	NCT03732391	Phase 2 Study of Pembrolizumab+Carboplatin in Breast Related Cancer Antigens-related Metastatic Breast Cancer (PEMBRACA). ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03732391	Nicht E1
(273)	NCT03734809	NEO-SPACE Trial: Pembrolizumab and Chemoradiation in Nasopharyngeal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03734809	Nicht E1
(274)	NCT03747120	Neoadjuvant Her2-targeted Therapy and Immunotherapy With Pembrolizumab. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03747120	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(275)	NCT03747484	Gene-Modified Immune Cells (FH-MCVA2TCR) in Treating Patients With Metastatic or Unresectable Merkel Cell Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03747484	Nicht E2
(276)	NCT03755739	Trans-Artery/Intra-Tumor Infusion of Checkpoint Inhibitors for Immunotherapy of Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03755739	Nicht E1
(277)	NCT03757689	Neoadjuvant PD-1 Blockade in Patients With Stage IIB/C Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03757689	Nicht E1
(278)	NCT03765229	An Exploratory Study of Pembrolizumab Plus Entinostat in Non-Inflamed Stage III/IV Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03765229	Nicht E2
(279)	NCT03767465	Treatment With Immunological Checkpoint Inhibitors of HIV-infected Subjects With Cancer. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03767465	Nicht E1
(280)	NCT03772899	Fecal Microbial Transplantation in Combination With Immunotherapy in Melanoma Patients (MIMic). ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03772899	Nicht E2
(281)	NCT03773744	MG1-MAGEA3 With Ad-MAGEA3 and Pembrolizumab in Patients With Previously Treated Metastatic Melanoma or Cutaneous Squamous Cell Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03773744	Nicht E2
(282)	NCT03776136	Efficacy and Safety of Lenvatinib (E7080/MK-7902) Plus Pembrolizumab (MK-3475) for Advanced Melanoma in Anti-Programmed Death-1/Programmed Death-Ligand 1 (PD-1/L1)-Exposed Participants (MK-7902-004/E7080-G000-225/LEAP-004). ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03776136	Nicht E2
(283)	NCT03783078	Pembrolizumab (MK-3475) as First-line Therapy for Advanced Merkel Cell Carcinoma (MK-3475-913). ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03783078	Nicht E1
(284)	NCT03793179	Testing the Timing of Pembrolizumab Alone or With Chemotherapy as First Line Treatment and Maintenance in Non-small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03793179	Nicht E1
(285)	NCT03799003	A Study of ASP1951 in Subjects With Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03799003	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(286)	NCT03804944	Converting HR+ Breast Cancer Into an Individualized Vaccine. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03804944	Nicht E2
(287)	NCT03809624	Study of INBRX-105 in Patients With Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03809624	Nicht E2
(288)	NCT03815058	A Study to Evaluate The Efficacy And Safety Of RO7198457 In Combination With Pembrolizumab Versus Pembrolizumab Alone In Participants With Previously Untreated Advanced Melanoma.. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03815058	Nicht E1
(289)	NCT03818893	Combination Therapy With GEN0101 and Pembrolizumab in Advanced Melanoma Patients PIb/PII. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03818893	Nicht E2
(290)	NCT03820986	Safety and Efficacy Study of Pembrolizumab (MK-3475) Combined With Lenvatinib (MK-7902/E7080) as First-line Intervention in Adults With Advance Melanoma (MK-7902-003/E7080-G000-312/LEAP-003). ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03820986	Nicht E1
(291)	NCT03841110	FT500 as Monotherapy and in Combination With Immune Checkpoint Inhibitors in Subjects With Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03841110	Nicht E2
(292)	NCT03841747	Paclitaxel Plus Pembrolizumab vs. Paclitaxel Weekly in ER+ Luminal B Metastatic Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03841747	Nicht E2
(293)	NCT03842943	Neoadjuvant Combination Immunotherapy for Stage III Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03842943	Nicht E2
(294)	NCT03843593	A Study To See Why Patients Agree To or Decline To Have Treatment After Surgery. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03843593	Nicht E1
(295)	NCT03849469	A Study of XmAb®22841 Monotherapy & in Combination w/ Pembrolizumab in Subjects w/ Selected Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03849469	Nicht E2
(296)	NCT03872947	A Study of TRK-950 in Combinations With Anti-Cancer Treatment Regimens in Patients With Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03872947	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(297)	NCT03873818	Low Dose Ipilimumab With Pembrolizumab in Treating Patients With Melanoma That Has Spread to the Brain. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03873818	Nicht E2
(298)	NCT03875079	A Study To Evaluate Safety And Therapeutic Activity Of RO6874281 In Combination With Pembrolizumab, In Participants With Advanced Or Metastatic Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03875079	Nicht E2
(299)	NCT03879174	Pembrolizumab And Tamoxifen Among Women With Advanced Hormone Receptor Positive Breast Cancer And Esr1 Mutation. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03879174	Nicht E2
(300)	NCT03897881	An Efficacy Study of Adjuvant Treatment With the Personalized Cancer Vaccine mRNA-4157 and Pembrolizumab in Participants With High-Risk Melanoma (KEYNOTE-942). ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03897881	Nicht E1
(301)	NCT03952325	Tesetaxel Plus 3 Different PD-(L)1 Inhibitors in Patients With Triple-Negative MBC and Tesetaxel Monotherapy in Patients With HER2-Negative MBC. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03952325	Nicht E2
(302)	NCT03954067	A Study of an Intratumoral Oncolytic Virus in Patients With Advanced Metastatic Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03954067	Nicht E1
(303)	NCT03957551	Cabozantinib and Pembrolizumab for Advanced Metastatic Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03957551	Nicht E2
(304)	NCT03966456	Real World Study of Four PD-1 Agents in China. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03966456	Nicht E1
(305)	NCT03971045	Pembrolizumab and Oral Metronomic Cyclophosphamide in Patients With Chest Wall Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03971045	Nicht E2
(306)	NCT03979651	MEK and Autophagy Inhibition in Metastatic/Locally Advanced, Unresectable Neuroblastoma RAS (NRAS) Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03979651	Nicht E2
(307)	NCT03982004	Epicutaneous Cryoimmunotherapy Combined With Pembrolizumab for Cutaneous Metastatic Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03982004	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(308)	NCT03988036	A Study With Pembrolizumab in Combination With Dual Anti-HER2 Blockade With Trastuzumab and Pertuzumab in Early Breast Cancer Patients With Molecular HER2-enriched Intrinsic Subtype (Keyriched-1). ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03988036	Nicht E2
(309)	NCT03988647	Palliative RT & Anti-PD-1/PD-L1 Checkpoint Blockade in Metastatic Merkel Cell Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03988647	Nicht E2
(310)	NCT03989089	Study of Pembrolizumab in Metastatic HER2-negative Breast Cancer Patients With APOBEC3B Mutation. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03989089	Nicht E1
(311)	NCT04007744	Sonidegib and Pembrolizumab in Treating Patients With Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04007744	Nicht E2
(312)	NCT04017897	The Combination of Anti-PD-1 With Radiotherapy in Previously Untreated Metastatic Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04017897	Nicht E2
(313)	NCT04021420	Safety and Efficacy of Sonocloud Device Combined With Nivolumab in Brain Metastases From Patients With Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04021420	Nicht E2
(314)	NCT04024800	Establishing the Recommended Biological Dose for AE37 Peptide Vaccine in Combination With Pembrolizumab That Will Enhance the Tumor-specific Immune Response and Demonstrate Efficacy in Patients With Advanced Triple-negative Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04024800	Nicht E2
(315)	NCT04068181	Talimogene Laherparepvec With Pembrolizumab in Melanoma Following Progression on Prior Anti-PD-1 Based Therapy (MASTERKEY-115) (Mk-3475-A07/KEYNOTE-A07).. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04068181	Nicht E2
(316)	NCT04074096	Binimetinib Encorafenib Pembrolizumab +/- Stereotactic Radiosurgery in BRAFV600 Melanoma With Brain Metastasis. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04074096	Nicht E2
(317)	NCT04079166	A Phase 2, Multicenter, Open-Label Study of SCIB1 in Patients With Advanced Unresectable Melanoma Receiving Pembrolizumab. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04079166	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(318)	NCT04083599	GEN1042 Safety Trial and Anti-tumor Activity in Subjects With Malignant Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04083599	Nicht E2
(319)	NCT04095689	Docetaxel Chemotherapy and Pembrolizumab Plus Interleukin-12 Gene Therapy in Triple Negative Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04095689	Nicht E2
(320)	NCT04107168	Microbiome Immunotherapy Toxicity and Response Evaluation. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04107168	Nicht E1
(321)	NCT04114136	Anti-PD-1 mAb Plus Metabolic Modulator in Solid Tumor Malignancies. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04114136	Nicht E1
(322)	NCT04115410	PD-1 Immune Checkpoint Inhibitors and Immune-Related Adverse Events: a Cohort Study. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04115410	Nicht E1
(323)	NCT04116320	Focused Ultrasound Ablation and PD-1 Antibody Blockade in Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04116320	Nicht E2
(324)	NCT04129515	NovoTTF-200A + Pembrolizumab In Melanoma Brain Metastasis. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04129515	Nicht E2
(325)	NCT04130516	Study Assessing MTD, Safety, Tolerability, PK and Anti-tumor Effects of LNS8801alone and With Pembrolizumab. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04130516	Nicht E2
(326)	NCT04133948	Multicenter Phase 1b Trial Testing the Neoadjuvant Combination of Domatinostat, Nivolumab and Ipilimumab in IFN-gamma Signature-low and IFN-gamma Signature-high RECIST 1.1-measurable Stage III Cutaneous or Unknown Primary Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04133948	Nicht E2
(327)	NCT04135352	A Study of Intratumoral/Intralesional Administration of V938 in Combination With Pembrolizumab (MK-3475) in Participants With Advanced/Metastatic or Recurrent Malignancies (V938-001). ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04135352	Nicht E2
(328)	NCT04140526	Safety, PK and Efficacy of ONC-392 in Monotherapy and in Combination of Anti-PD-1 in Advanced Solid Tumors and NSCLC. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04140526	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(329)	NCT04146064	Breathomics as Predictive Biomarker for Checkpoint Inhibitor Response. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04146064	Nicht E1
(330)	NCT04148937	A Study of the CD73 Inhibitor LY3475070 Alone or in Combination With Pembrolizumab in Participants With Advanced Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04148937	Nicht E2
(331)	NCT04152863	Efficacy, Safety, and Tolerability of V937 Administered Intravenously or Intratumorally With Pembrolizumab (MK-3475) Versus Pembrolizumab Alone in Participants With Advanced/Metastatic Melanoma (V937-011). ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04152863	Nicht E1
(332)	NCT04157517	A Study of Modakafusp Alfa (TAK-573) Given by Itself and Together With Pembrolizumab in Adults With Metastatic Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04157517	Nicht E2
(333)	NCT04157985	Evaluation of the Length of Treatment With PD-1/PD-L1 Inhibitors in Patients With Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04157985	Nicht E1
(334)	NCT04158544	Immune Monitoring in Metastatic Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04158544	Nicht E1
(335)	NCT04164082	Testing the Addition of an Anti-cancer Drug, Pembrolizumab, to the Usual Intravesical Chemotherapy Treatment (Gemcitabine) for the Treatment of BCG-Unresponsive Non-muscle Invasive Bladder Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04164082	Nicht E2
(336)	NCT04169321	Granzyme B PET Imaging Drug as a Predictor of Immunotherapy Response in Melanoma or NSCLC Participants. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04169321	Nicht E2
(337)	NCT04187872	LITT and Pembrolizumab in Recurrent Brain Metastasis. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04187872	Nicht E2
(338)	NCT04190056	Pembrolizumab and Tamoxifen With or Without Vorinostat for the Treatment of Estrogen Receptor Positive Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04190056	Nicht E2
(339)	NCT04191135	Study of Olaparib Plus Pembrolizumab Versus Chemotherapy Plus Pembrolizumab After Induction With First-Line Chemotherapy Plus Pembrolizumab in Triple Negative Breast Cancer (TNBC) (MK-7339-009/KEYLYNK-009). ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04191135	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(340)	NCT04198766	Study of INBRX-106 and INBRX-106 in Combination With Pembrolizumab in Subjects With Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors (Hexavalent OX40 Agonist). ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04198766	Nicht E2
(341)	NCT04205227	ENB003 Plus Pembrolizumab Phase 1b/2a in Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04205227	Nicht E2
(342)	NCT04207086	A Phase II Study of Neoadjuvant Pembrolizumab & Lenvatinib for Resectable Stage III Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04207086	Nicht E2
(343)	NCT04234113	Study of SO-C101 and SO-C101 in Combination With Pembro in Adult Patients With Advanced/Metastatic Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04234113	Nicht E2
(344)	NCT04244552	A Phase 1b Trial of ATRC-101 in Adults With Advanced Solid Malignancies. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04244552	Nicht E2
(345)	NCT04249739	Pembrolizumab + Capecitabine/Oxaliplatin (CapeOx) -HER2 Negative and Pembrolizumab + Trastuzumab + Cisplatin/Capecitabine HER2 Positive. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04249739	Nicht E2
(346)	NCT04251169	Pembrolizumab + Paclitaxel in Hormone Receptor-positive (HR+)/Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-negative (HER2-) Non-luminal (by PAM50) Advanced Breast Cancer After Cyclin-dependent Kinase 4/6 (CDK4/6) Inhibitors Progression. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04251169	Nicht E2
(347)	NCT04265872	Bortezomib Followed by Pembrolizumab and Cisplatin in metTNBC. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04265872	Nicht E2
(348)	NCT04267848	Testing the Addition of a Type of Drug Called Immunotherapy to the Usual Chemotherapy Treatment for Non-small Cell Lung Cancer, ALCHEMIST Chemo-IO Study. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04267848	Nicht E1
(349)	NCT04268368	Immune Related-adverse Events in Patients Receiving Immune Checkpoint Inhibitors. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04268368	Nicht E1
(350)	NCT04301011	Study of TBio-6517 Given Alone or in Combination With Pembrolizumab in Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04301011	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(351)	NCT04303169	Substudy 02C: Safety and Efficacy of Pembrolizumab in Combination With Investigational Agents or Pembrolizumab Alone in Participants With Stage III Melanoma Who Are Candidates for Neoadjuvant Therapy (MK-3475-02C/KEYMAKER-U02). ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04303169	Nicht E1
(352)	NCT04305041	Substudy 02A: Safety and Efficacy of Pembrolizumab in Combination With Investigational Agents in Participants With Programmed Cell-death 1 (PD-1) Refractory Melanoma (MK-3475-02A/KEYMAKER-U02). ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04305041	Nicht E2
(353)	NCT04305054	Substudy 02B: Safety and Efficacy of Pembrolizumab in Combination With Investigational Agents or Pembrolizumab Alone in Participants With First Line (1L) Advanced Melanoma (MK-3475-02B/KEYMAKER-U02). ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04305054	Nicht E1
(354)	NCT04305795	An Open-label Study Using ASP-1929 Photoimmunotherapy in Combination With Anti-PD1 Therapy in EGFR Expressing Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04305795	Nicht E2
(355)	NCT04318717	Pembrolizumab and Hypofractionated Radiation Therapy for the Treatment of Mucosal Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04318717	Nicht E2
(356)	NCT04348916	Study of ONCR-177 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. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04348916	Nicht E2
(357)	NCT04370587	A Clinical Study of Intratumoral MVR-T3011 (T3011) Given as a Single Agent and in Combination With Intravenous Pembrolizumab in Participants With Advanced or Metastatic Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04370587	Nicht E2
(358)	NCT04373031	Pembrolizumab, IRX-2, and Chemotherapy in Triple Negative Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04373031	Nicht E1
(359)	NCT04381650	A Study of TAK-981 Given With Pembrolizumab in Participants With Select Advanced or Metastatic Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04381650	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(360)	NCT04382664	UV1 Vaccination Plus Nivolumab and Ipilimumab in Treatment of Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04382664	Nicht E2
(361)	NCT04386967	OH2 Injection in Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04386967	Nicht E2
(362)	NCT04387084	Short-term Fasting Prior to PD-1/PD-L1 Inhibitor Therapy for of Advanced or Metastatic Skin Malignancy. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04387084	Nicht E1
(363)	NCT04418219	Breast Cancer Vaccine in Combination With Pembrolizumab for Treatment of Persistent, Recurrent, or Metastatic Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04418219	Nicht E2
(364)	NCT04427293	Preoperative Lenvatinib Plus Pembrolizumab in Early-Stage Triple-Negative Breast Cancer (TNBC). ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04427293	Nicht E2
(365)	NCT04443348	Pre-op Pembro + Radiation Therapy in Breast Cancer (P-RAD). ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04443348	Nicht E1
(366)	NCT04448886	Sacituzumab Govitecan +/- Pembrolizumab In HR+ / HER2 - MBC. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04448886	Nicht E1
(367)	NCT04452214	A Study of the Safety and Tolerance of CAN04 in Combination With Pembrolizumab in Subjects With Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04452214	Nicht E2
(368)	NCT04454528	BreastVax: Radiation Boost to Enhance Effectiveness of Immune Checkpoint Blockade Therapy in Operable Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04454528	Nicht E1
(369)	NCT04462406	Using Biomarkers to Help Guide Safe Immunotherapy Discontinuation in Patients With Unresectable Stage IIIB-IV Melanoma, The PET-Stop Trial. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04462406	Nicht E1
(370)	NCT04468061	Sacituzumab Govitecan +/- Pembrolizumab in Metastatic TNBC. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04468061	Nicht E2
(371)	NCT04473027	BLood Groups as Biomarker to Optimize Odds of Response to Anti-PD-1 Drugs. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04473027	Nicht E1
(372)	NCT04485013	TTX-080 HLA-G Antagonist in Subjects With Advanced Cancers. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04485013	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(373)	NCT04513028	Beta Glucan's Effect on Pembrolizumab Immunologic Response in Stage III-IV Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04513028	Nicht E2
(374)	NCT04516122	Bone Loss in Melanoma Survivors Receiving Immunotherapy. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04516122	Nicht E1
(375)	NCT04533451	Testing the Effects of MK-3475 (Pembrolizumab) With or Without the Usual Chemotherapy Treatment for Patients 70 Years of Age and Older With Advanced Non-small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04533451	Nicht E1
(376)	NCT04541108	Phase 0 Master Protocol for CIVO Intratumoral Microdosing of Anti-Cancer Therapies. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04541108	Nicht E1
(377)	NCT04543071	Chemo4METPANC Combination Chemokine Inhibitor, Immunotherapy, and Chemotherapy in Pancreatic Adenocarcinoma. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04543071	Nicht E2
(378)	NCT04546074	Imatinib Mesylate in Combination With Pembrolizumab in Patients With Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04546074	Nicht E2
(379)	NCT04548752	Testing the Addition of Pembrolizumab, an Immunotherapy Cancer Drug to Olaparib Alone as Therapy for Patients With Pancreatic Cancer That Has Spread With Inherited BRCA Mutations. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04548752	Nicht E2
(380)	NCT04554030	Impact of Immunotherapy on the Sperm Count of Patients With Cancer. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04554030	Nicht E1
(381)	NCT04562129	IL2 With Ipilimumab Followed by Nivolumab in Stage 3 or 4 Melanoma Patients. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04562129	Nicht E2
(382)	NCT04570332	BO-112 With Pembrolizumab in Unresectable Malignant Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04570332	Nicht E2
(383)	NCT04571632	Clinical Trial of SBRT and Systemic Pembrolizumab With or Without Avelumab/Ipilimumab +Dendritic Cells in NSCLC. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04571632	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(384)	NCT04581382	Radiation Therapy, Plasma Exchange, and Immunotherapy (Pembrolizumab or Nivolumab) for the Treatment of Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04581382	Nicht E2
(385)	NCT04594187	Nodal Radiation Therapy for Sentinel Lymph Node Positive Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04594187	Nicht E1
(386)	NCT04609566	Brentuximab Vedotin With Pembrolizumab in Metastatic Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04609566	Nicht E2
(387)	NCT04622566	Lenvatinib and Pembrolizumab in Resectable Mucosal Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04622566	Nicht E2
(388)	NCT04631731	Risk Factors of Immune-Checkpoint Inhibitors Mediated Liver, Gastrointestinal, Endocrine and Skin Toxicity. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04631731	Nicht E4
(389)	NCT04633902	Phase II Study of Olaparib and Pembrolizumab in Advanced Melanoma With Homologous Recombination (HR) Mutation. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04633902	Nicht E2
(390)	NCT04645680	Effect of Diet on the Immune System in Patients With Stage III-IV Melanoma Receiving Immunotherapy, DIET Study. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04645680	Nicht E1
(391)	NCT04657991	A Clinical Trial of Three Study Medicines (Encorafenib, Binimetinib, and Pembrolizumab) in Patients With Advanced or Metastatic Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04657991	Nicht E1
(392)	NCT04659629	NL-201 in Patients With Relapsed or Refractory Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04659629	Nicht E1
(393)	NCT04683445	Efficacy and Safety of Eribulin in the Treatment of Advanced Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04683445	Nicht E1
(394)	NCT04683679	A Study of Radiation Therapy With Pembrolizumab and Olaparib in Women Who Have Triple-Negative Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04683679	Nicht E2
(395)	NCT04697576	Intralesional Influenza Vaccine for the Treatment of Stage I, II, and IV Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04697576	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(396)	NCT04700072	Substudy 02D: Safety and Efficacy of Pembrolizumab in Combination With Investigational Agents or Pembrolizumab Alone in Participants With Melanoma Brain Metastasis (MK-3475-02D/KEYMAKER-U02). ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04700072	Nicht E2
(397)	NCT04701918	Pembrolizumab And Cryoablation In Urothelial Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04701918	Nicht E2
(398)	NCT04703426	Sargramostim (GM-CSF) + PD-1. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04703426	Nicht E2
(399)	NCT04708418	A Study Evaluating Whether Pembrolizumab Alone or in Combination With CMP-001 Improves Efficacy in Patients With Operable Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04708418	Nicht E1
(400)	NCT04725331	A Clinical Trial Assessing BT-001 Alone and in Combination With Pembrolizumab in Metastatic or Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04725331	Nicht E2
(401)	NCT04740996	Study of Pembrolizumab in the First Line Therapy for R/M HNSCC in China. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04740996	Nicht E1
(402)	NCT04768881	Safety and Efficacy of Selinexor in Combination With Pembrolizumab in Recurrent Advanced Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04768881	Nicht E2
(403)	NCT04789096	Tucatinib Together With Pembrolizumab and Trastuzumab. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04789096	Nicht E2
(404)	NCT04834973	A Trial of Tigilanol Tiglate in Combination With Pembrolizumab in Stage IIIB to IV M1c-melanoma. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04834973	Nicht E2
(405)	NCT04847466	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. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04847466	Nicht E2
(406)	NCT04857164	Study of Pembrolizumab Combined With Chemotherapy in the First Line Therapy for R/M HNSCC in China. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04857164	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(407)	NCT04860076	Open-label, Uncontrolled, Non-Interventional, Retrospective Study to Evaluate Molecular Determinants of Outcome to the Immune Checkpoint Inhibitors (Anti-PD-1/Anti-PD-L1 Monoclonal Antibodies) Treatment for Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04860076	Nicht E1
(408)	NCT04869137	Neoadjuvant Lenvatinib Plus Pembrolizumab in Merkel Cell Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04869137	Nicht E2
(409)	NCT04889118	Safety and Efficacy Study of Pembrolizumab (MK-3475) Combined With Lenvatinib (MK-7902/E7080) as First-line Intervention in Adults With Advanced Melanoma (MK-7902-003/E7080-G000-312/LEAP-003)-China Extension Study. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04889118	Nicht E1
(410)	NCT04895358	Study of Pembrolizumab (MK-3475) Plus Chemotherapy Versus Placebo Plus Chemotherapy for HR+/HER2- Locally Recurrent Inoperable or Metastatic Breast Cancer (MK-3475-B49/KEYNOTE-B49). ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04895358	Nicht E2
(411)	NCT04896697	XTX101 Monotherapy and XTX101 and Pembrolizumab Combination Therapy in Patients With Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04896697	Nicht E2
(412)	NCT04898751	Analysis of Reporting of Cutaneous Toxicities Associated With Immune Checkpoint Inhibitors. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04898751	Nicht E7
(413)	NCT04902040	Plinabulin in Combination With Radiation/Immunotherapy in Patients With Select Advanced Cancers After Progression on PD-1 or PD-L1 Targeted Antibodies. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04902040	Nicht E2
(414)	NCT04904185	ImmPACT Expanded Multiple Antigen Specific Endogenously Derived T Cells (MASE-T) to Patients With Metastatic Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04904185	Nicht E2
(415)	NCT04913025	REduced Frequency ImmuNE Checkpoint Inhibition in Cancers. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04913025	Nicht E1
(416)	NCT04913337	Study of NGM707 as Monotherapy and in Combination With Pembrolizumab in Advanced or Metastatic Solid Tumor Malignancies. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04913337	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(417)	NCT04939701	Study of ASP0739 Alone and With Pembrolizumab in Advanced Solid Tumors With NY-ESO-1 Expression Participants. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04939701	Nicht E2
(418)	NCT04946227	Pembrolizumab and Paclitaxel in Hormone Receptor-positive, hyperMUTATted Metastatic Breast Cancer Identified by Whole exOme sequeNcing (,MUTATION2*). ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04946227	Nicht E2
(419)	NCT04951583	Fecal Microbial Transplantation Non-Small Cell Lung Cancer and Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04951583	Nicht E2
(420)	NCT04955743	Pembrolizumab and Lenvatinib in Patients With Brain Metastases From Melanoma or Renal Cell Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04955743	Nicht E2
(421)	NCT04960618	Pembrolizumab in Combination With Gemcitabine in People With Advanced Mycosis Fungoides or Sézary Syndrome. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04960618	Nicht E2
(422)	NCT04971499	A Study of Dapansutrile Plus Pembrolizumab in Patients With PD-1 Refractory Advanced Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04971499	Nicht E2
(423)	NCT04977453	GI-101 as a Single Agent or in Combination With Pembrolizumab, Lenvatinib or Local Radiotherapy in Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04977453	Nicht E2
(424)	NCT04987996	GR-MD-02 + Pembrolizumab Versus Pembrolizumab Monotherapy in Melanoma and Squamous Cell Head and Neck Cancer Patients. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04987996	Nicht E1
(425)	NCT04990479	Nous-PEV: a Novel Immunotherapy for Lung Cancer and Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04990479	Nicht E2
(426)	NCT04990921	Study of Palliative Radiation Combined With Pembrolizumab in Unresectable Metastatic Stage IV Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04990921	Nicht E1
(427)	NCT04993677	A Study of SEA-CD40 Given With Other Drugs in Cancers. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04993677	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(428)	NCT04995094	Study of Neoadjuvant Imprime PGG and Pembrolizumab for Stage III, Resectable Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04995094	Nicht E1
(429)	NCT04999800	Study of Pembrolizumab Combined With Anlotinib in the First Line Therapy for R/M HNSCC With CPS $\geq$ 1. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04999800	Nicht E2
(430)	NCT05033756	Comprehensive Analysis of Predictors of the Treatment With Pembrolizumab and Olaparib in Patients With Unresectable or Metastatic HER2 Negative Breast Cancer and a Deleterious Germline Mutation or a Homologous Recombination Deficiency (COMPENDO). ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05033756	Nicht E2
(431)	NCT05034536	Pembrolizumab + Infliximab for Metastatic Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05034536	Nicht E1
(432)	NCT05039801	IACS-6274 With or Without Pembrolizumab for the Treatment of Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05039801	Nicht E2
(433)	NCT05047094	A Safety and Efficacy Study for Combinational Treatment of DaRT and Check Point Inhibitor for Recurrent Unresectable or mHNSCC. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05047094	Nicht E2
(434)	NCT05060432	Study of EOS-448 With Standard of Care and/or Investigational Therapies in Participants With Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05060432	Nicht E2
(435)	NCT05061017	Pixatimod (PG545) Plus Nivolumab in PD-1 Relapsed/Refractory Metastatic Melanoma and NSCLC and With Nivolumab and Low-dose Cyclophosphamide in MSS Metastatic Colorectal Carcinoma (mCRC). ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05061017	Nicht E2
(436)	NCT05069935	FT538 in Combination With Monoclonal Antibodies in Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05069935	Nicht E2
(437)	NCT05082259	ASTEROID: A Trial of ASTX660 in Combination With Pembrolizumab. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05082259	Nicht E2
(438)	NCT05091346	A Study of E7386 in Combination With Pembrolizumab in Previously Treated Participants With Selected Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05091346	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(439)	NCT05094804	A Study of OR2805, a Monoclonal Antibody Targeting CD163, Alone and in Combination With a PD-1 Inhibitor. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05094804	Nicht E2
(440)	NCT05098132	Phase 1a/1b Study of STK-012 Monotherapy and in Combination With Pembrolizumab in Subjects With Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05098132	Nicht E2
(441)	NCT05105100	Peripheral T Cell Determinants of Response and Resistance to Pembrolizumab in Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05105100	Nicht E1
(442)	NCT05112536	Trilaciclib, a CDK4/6 Inhibitor, in Patients With Early-Stage Triple Negative Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05112536	Nicht E1
(443)	NCT05155033	Phase II Trial of Combination Anti-PD-1 and Aldesleukin for Metastatic Melanoma and Renal Cell Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05155033	Nicht E1
(444)	NCT05155254	IO102-IO103 in Combination With Pembrolizumab Versus Pembrolizumab Alone in Advanced Melanoma (IOB-013 / KN-D18). ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05155254	Nicht E1
(445)	NCT05159778	Phase 2 Study of Imprime PGG and Pembrolizumab in Patients With HR+/HER2- Metastatic Breast Cancer (mBCA). ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05159778	Nicht E1
(446)	NCT05163223	Therapeutic Cancer Vaccine (AST-301, pNGVL3-hICD) in Patients With Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05163223	Nicht E1
(447)	NCT05174832	Induction of Cisplatin/Nab-paclitaxel/Pembrolizumab Followed by Olaparib/Pembrolizumab Maintenance in mTNBC Patients. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05174832	Nicht E1
(448)	NCT05176470	Neoadj Admin Autologous Tumor Infiltrating Lymphocytes & Pembrolizumab for Treatment of Adv Melanoma Patients. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05176470	Nicht E1
(449)	NCT05197322	NEOadjuvant PembRolizumab In Stratified Medicine - ColoRectal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05197322	Nicht E1
(450)	NCT05203445	A Study of Olaparib and Pembrolizumab in People With Triple Negative Breast Cancer (TNBC) or Hormone Receptor-positive HER2-negative Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05203445	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(451)	NCT05215574	Study of NGM831 as Monotherapy and in Combination With Pembrolizumab in Advanced or Metastatic Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05215574	Nicht E1
(452)	NCT05220748	RM-1995 Photoimmunotherapy, as Monotherapy or Combined With Pembrolizumab, in Patients With Advanced CuSCC and HNSCC. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05220748	Nicht E1
(453)	NCT05229614	Immunotherapy and Carbon Ion Radiotherapy In Solid Cancers With Stable Disease. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05229614	Nicht E1
(454)	NCT05255302	De-escalation Immunotherapy mMaintenance Duration Trial for Stage IV Lung Cancer Patients With Disease Control After Chemo-immunotherapy Induction. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05255302	Nicht E1
(455)	NCT05259696	Glycan Mediated Immune Regulation With a Bi-Sialidase Fusion Protein (GLIMMER-01). ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05259696	Nicht E1
(456)	NCT05269381	Personalized Neoantigen Peptide-Based Vaccine in Combination With Pembrolizumab for the Treatment of Advanced Solid Tumors, The PNeoVCA Study. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05269381	Nicht E1
(457)	NCT05280314	Phase II Trial of Neoadjuvant and Adjuvant IO102-IO103 and Pembrolizumab in Patients With Resectable Tumors. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05280314	Nicht E1
(458)	NCT05282901	Efficacy and Safety of Pembrolizumab in Combination With Lenvatinib in Metastatic Uveal Melanoma Patients (PLUME). ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05282901	Nicht E1
(459)	NCT05286437	Phase II Lenvatinib and Pembrolizumab in Endocrine Resistant Breast Cancer With Letrozole. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05286437	Nicht E1
(460)	NCT05303493	Camu-Camu Prebiotic and Immune Checkpoint Inhibition in Patients With Non-small Cell Lung Cancer and Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05303493	Nicht E1
(461)	NCT05304546	Overcoming Primary Resistance to Immunotherapy in Metastatic Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05304546	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(462)	NCT05308901	Lenvatinib Plus Pembrolizumab In Patients With Immune Checkpoint Inhibitor Naïve Metastatic Uveal Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05308901	Nicht E1
(463)	NCT05309421	Study of EVX-01 Vaccine in Combination With Pembrolizumab in Adults With Unresectable or Metastatic Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05309421	Nicht E1
(464)	NCT05311618	Study of NGM438 as Monotherapy and in Combination With Pembrolizumab in Advanced or Metastatic Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05311618	Nicht E1
(465)	NCT05313243	Pembrolizumab and Brentuximab Vedotin in Patients With Relapsed/Refractory T-cell Lymphoma. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05313243	Nicht E1
(466)	NCT05318469	Ivermectin and Pembrolizumab for the Treatment of Metastatic Triple Negative Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05318469	Nicht E1
(467)	NCT05338580	Clinical Trial of TJ271 Injection Combined With Pembrolizumab in the Treatment of Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05338580	Nicht E1
(468)	NCT05341349	Stereotactic Radiosurgery and Immune Checkpoint Inhibitors With NovoTTF-100M for the Treatment of Melanoma Brain Metastases. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05341349	Nicht E1
(469)	NCT05352672	Clinical Study of Fianlimab in Combination With Cemiplimab in Adolescent and Adult Patients With Previously Untreated Unresectable Locally Advanced or Metastatic Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05352672	Nicht E1
(470)	NCT01174121	Immunotherapy Using Tumor Infiltrating Lymphocytes for Patients With Metastatic Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01174121	Nicht E1
EU-CTR			
(471)	2012-003030-17	Randomized, Phase II Study of MK-3475 versus Chemotherapy in Patients with Advanced Melanoma. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003030-17	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(472)	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 Adv [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004907-10	Nicht E1
(473)	2014-000185-22	A Phase 1b/2, Multicenter, Open-label Trial of Talimogene Laherparepvec in Combination With MK-3475 for Treatment of Previously Untreated, Unresected, Stage IIIB to IVM1c Melanoma. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000185-22	Nicht E1
(474)	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 Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002950-38	Nicht E1
(475)	2014-004065-25	Randomised Phase II Trial of Pembrolizumab and Radiotherapy in Melanoma. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004065-25	Nicht E1
(476)	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 o [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004944-37	Nicht E1
(477)	2014-005386-67	A Phase 1b/2, Multicenter, Open-label, Basket Trial to Evaluate the Safety of Talimogene Laherparepvec Injected into Liver Tumors Alone and in Combination With Systemic Pembrolizumab in Phase 1b an [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005386-67	Nicht E2
(478)	2015-000417-44	A Single-arm, Multi-Center, Open-Label Study to Evaluate the Efficacy, Safety and Pharmacokinetics of Melphalan/HDS Treatment in Patients with Hepatic-Dominant Ocular Melanoma.. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000417-44	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(479)	2015-000681-55	A Phase I/II Study to Assess the Safety and Efficacy of MK-3475 in Combination with Trametinib and Dabrafenib in Subjects with Advanced Melanoma. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000681-55	Nicht E1
(480)	2015-003120-31	Phase 2 Study Comparing Pembrolizumab with Intermittent/Short-term Dual MAPK Pathway Inhibition Plus Pembrolizumab in patients harboring the BRAFV600 mutation (IMPemBra). EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003120-31	Nicht E1
(481)	2015-003153-18	A Phase II Randomized, Open-label, Multi-center Study of the Safety and Efficacy of IMCgp100 Compared with Investigator's Choice in HLA-A*0201 Positive Patients with Previously Untreated Advanced U [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003153-18	Nicht E1
(482)	2015-004991-31	A Phase 3 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Pembrolizumab (MK-3475) in Combination With Epcadostat or Placebo in Subjects with Unresectable or Metastatic Melanoma (Keynote-252 [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004991-31	Nicht E1
(483)	2016-001925-15	Evaluation of immunological effects of the RANKL-inhibitor Denosumab when administered concurrently with PD1-blocking antibodies (Nivolumab, Pembrolizumab) in patients with metastatic malignant me [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001925-15	Nicht E1
(484)	2016-002076-28	Phase II Study of Pembrolizumab (MK-3475) as First Line Single Drug Therapy in Patients with unresectable Squamous Cell Carcinoma of the Skin. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002076-28	Nicht E1
(485)	2016-002114-50	A multicenter phase II open label study to evaluate efficacy of concomitant use of pembrolizumab and entinostat in adult patients with metastatic uveal melanoma. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002114-50	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(486)	2016-003832-19	A Phase II, Open Study to Assess Efficacy and Safety of Rigosertib in Patients with Recessive Dystrophic Epidermolysis bullosa associated Locally Advanced/Metastatic Squamous Cell Carcinoma. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003832-19	Nicht E1
(487)	2016-004154-15	A phase II, multicentric, open label, non-randomized, interventional study of Pembrolizumab in combination with Electrochemotherapy in patients with unresectable melanoma with superficial or superf [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004154-15	Nicht E1
(488)	2016-004289-25	A Phase ½ Study Exploring the Safety, Tolerability, Effect on the Tumor Microenvironment, and Efficacy of Azacitidine in Combination With Pembrolizumab and Epcadostat in Subjects With Advanced S [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004289-25	Nicht E1
(489)	2016-004372-22	A Phase 1-2 Study of Ti-061 Alone and in combination with other anti-cancer agents in Patients with Advanced Malignancies. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004372-22	Nicht E1
(490)	2016-004387-18	A PHASE III, OPEN-LABEL, MULTICENTER, TWO ARM, RANDOMIZED STUDY TO INVESTIGATE THE EFFICACY AND SAFETY OF COBIMETINIB PLUS ATEZOLIZUMAB VERSUS PEMBROLIZUMAB IN PATIENTS WITH PREVIOUSLY UNTREATED AD [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004387-18	Nicht E1
(491)	2016-004461-47	A Phase 1b/2, Open-label, Multicenter, Dose-escalation and Expansion Trial of Intratumoral SD-101 in Combination With Pembrolizumab in Patients With Metastatic Melanoma or Recurrent or Metastati [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004461-47	Nicht E1
(492)	2016-005197-35	A Phase III Randomized Trial Comparing Physician/Patient Choice of Either High Dose Interferon or Ipilimumab to MK-3475 (Pembrolizumab) in Patients with High Risk Resected Melanoma.. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-005197-35	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(493)	2017-000300-26	A Multicenter, Open-Label Phase 1b/2 Trial of Lenvatinib (E7080) Plus Pembrolizumab in Subjects With Selected Solid Tumors. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000300-26	Nicht E1
(494)	2017-000433-30	Phase II Trial of Pembrolizumab and Radiotherapy in Cutaneous T cell lymphoma. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000433-30	Nicht E1
(495)	2017-000594-37	A Phase 2, Open-label, Single arm Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Pembrolizumab in Participants with Recurrent or Metastatic Cutaneous Squamous Cell Carcinoma (R/M cSCC). EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000594-37	Nicht E1
(496)	2017-001050-33	An open-label Phase Ib/ II, multi-center study of 4SC-202 in Combination with Pembrolizumab in Patients with Unresectable Stage III/Metastatic Stage IV Cutaneous Melanoma primary refractory/non-res [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001050-33	Nicht E1
(497)	2017-002435-42	DANTE: A randomised phase III trial to evaluate the Duration of ANti-PD1 monoclonal antibody Treatment in patients with metastatic mElanoma. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002435-42	Nicht E1
(498)	2017-002454-36	A Randomized Phase 3 Comparison of IMO-2125 with Ipilimumab versus Ipilimumab Alone in Subjects with Anti-PD-1 Refractory Melanoma. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002454-36	Nicht E1
(499)	2017-002474-39	An open-label first-in-human phase 1/2a study to evaluate safety, feasibility and efficacy of multiple dosing with individualised VB10.NEO or VB10.NEO and bempegaldesleukin (NKTR-214) immunotherapy [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002474-39	Nicht E1
(500)	2017-003038-98	An evaluation of the efficacy beyond progression of vemurafenib combined with cobimetinib associated with local treatment compared to second-line treatment in patients with BRAFV600 mutation-positi [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003038-98	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(501)	2017-003556-23	A Phase 2, single arm study on dacarbazine (DTIC) followed by immunotherapy re-challenge in unresectable or metastatic melanoma with primary resistance to PD-1/PD-L1 or PD-1 + CTLA4 Blockade Pre [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003556-23	Nicht E1
(502)	2017-003634-93	A Phase 2/3 (Adaptive Design) Study of the Concomitant Administration of Indoximod or Placebo plus Pembrolizumab or Nivolumab in Adult Patients with Unresectable Stage III or Stage IV Malignant Mel [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003634-93	Nicht E1
(503)	2017-003765-10	Immunotherapy Followed By EGFR Inhibitor In Locally Advanced Or Metastatic Squamous Cell Cancer Of The Skin: Tackling Primary And Secondary Resistance. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003765-10	Nicht E1
(504)	2018-000610-38	A randomized, open-label, phase II open platform study evaluating the efficacy and safety of novel spartalizumab (PDR001) combinations in previously treated unresectable or metastatic melanoma. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000610-38	Nicht E1
(505)	2018-000669-35	Adjuvant Therapy with Pembrolizumab versus Placebo in Resected High-risk Stage II Melanoma: A Randomized, Double-blind Phase 3 Study (KEYNOTE 716). EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000669-35	Nicht E1
(506)	2018-000759-41	A PHASE II TWO COHORT STUDY EVALUATING THE SAFETY AND EFFICACY OF COBIMETINIB PLUS ATEZOLIZUMAB IN BRAFV600 WILD-TYPE MELANOMA WITH CENTRAL NERVOUS SYSTEM METASTASES AND COBIMETINIB PLUS ATEZOLIZU [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000759-41	Nicht E2
(507)	2018-000875-34	Efficacy of immunotherapy in melanoma patients with brain metastases treated with steroids. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000875-34	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(508)	2018-001360-39	A Phase II Randomized Controlled Trial of Neoadjuvant Pembrolizumab with Radiotherapy and Adjuvant Pembrolizumab in Patients with High-Risk, Localized Soft Tissue Sarcoma of the Extremity. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001360-39	Nicht E1
(509)	2018-001608-12	A Phase 2, Multicenter Study of Autologous Tumor Infiltrating Lymphocytes (LN-144 or LN-145) in Patients with Solid Tumors. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001608-12	Nicht E1
(510)	2018-001773-24	A PHASE II, OPEN-LABEL, MULTICENTER, RANDOMIZED STUDY OF THE EFFICACY AND SAFETY OF RO7198457 IN COMBINATION WITH PEMBROLIZUMAB VERSUS PEMBROLIZUMAB IN PATIENTS WITH PREVIOUSLY UNTREATED ADVANCED M [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001773-24	Nicht E1
(511)	2018-001974-76	A Phase 3, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate Pembrolizumab Versus Placebo as Adjuvant Therapy Following Surgery and Radiation in Participants with High-risk Locally Adv [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001974-76	Nicht E1
(512)	2018-002518-10	A Multicenter, Open-label, Phase 2 Trial to Assess the Efficacy and Safety of Lenvatinib (E7080/MK-7902) in Combination with Pembrolizumab (MK-3475) in Participants with Advanced Melanoma Previousl [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002518-10	Nicht E1
(513)	2018-002520-16	A Phase 3 Randomized, Placebo-controlled Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of Pembrolizumab (MK-3475) and Lenvatinib (E7080/MK-7902) Versus Pembrolizumab Alone as First-line Intervention in [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002520-16	Nicht E1
(514)	2018-002601-57	A Phase 3 Open-label, Single Arm Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Pembrolizumab (MK-3475) as First-line Therapy in Participants With Advanced Merkel Cell Carcinoma (KEYNOTE-913)). EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002601-57	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(515)	2018-002844-10	A Phase 2, Multicenter, Open-Label Study of SCIB1 in Patients with Advanced Unresectable Melanoma Receiving Pembrolizumab. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002844-10	Nicht E1
(516)	2018-003352-20	An open label, multicenter extension study in patients previously enrolled in a Genentech and/or F. Hoffmann-La Roche Ltd sponsored atezolizumab study (IMBRELLA B). EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003352-20	Nicht E2
(517)	2018-003616-49	The effect of seasonal prophylactic influenza vaccination and factors influencing the patients' immune-competence during anti-PD-1 treatment of patients with melanoma. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003616-49	Nicht E1
(518)	2018-003716-47	A first-in-human, open-label, dose-escalation trial with expansion cohorts to evaluate safety of GEN1042 in subjects with malignant solid tumors. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003716-47	Nicht E1
(519)	2018-004003-39	A stratified dual-arm open-label two-stage phase 2 trial of trametinib in patients with advanced pretreated BRAFV600 wild-type melanoma. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004003-39	Nicht E1
(520)	2019-000132-25	A Phase 1/2a Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Efficacy of Relatlimab Administered in Combination with Ipilimumab or Ipilimumab Alone in Participants with Unresectable or Metastatic [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000132-25	Nicht E1
(521)	2019-001399-13	MEK and Autophagy Inhibition in Metastatic/Locally Advanced, Unresectable NRAS Melanoma: A Phase Ib/II Trial of Trametinib plus Hydroxychloroquine in Patients with NRAS Melanoma. CHLORO TRAM MEL. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001399-13	Nicht E1
(522)	2019-001409-26	A Multicenter Phase 2, Open-Label Study of Intratumoral Tavokinogene Telseplasmid (tavo, pIL-12) plus Electroporation in Combination with Intravenous Pembrolizumab in Patients with Stage III/IV Mel [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001409-26	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(523)	2019-001879-37	A Phase ½, 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 [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001879-37	Nicht E1
(524)	2019-001906-61	Phase 2 Study of Talimogene Laherparepvec in Combination With Pembrolizumab in Subjects With Unresectable/Metastatic Stage IIIB-IVM1d Melanoma Who Have Progressed on Prior Anti PD-1 Based Therapy. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001906-61	Nicht E1
(525)	2019-001923-11	Phase 1/2a Clinical Trial of BI-1206, a Monoclonal Antibody to CD32b (FcγRIIB), in Combination with Pembrolizumab in Subjects with Advanced Solid Tumors Previously Treated with Anti-PD1 or Anti-PDL [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001923-11	Nicht E1
(526)	2019-001998-90	A Phase ½ Study of ALKS 4230 Administered Intravenously as Monotherapy and in Combination with Pembrolizumab in Subjects with Advanced Solid Tumors- ARTISTRY-1. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001998-90	Nicht E1
(527)	2019-002034-36	A Phase 2, Randomized Clinical Study of Intravenous or Intratumoral Administration of V937 in Combination with Pembrolizumab (MK-3475) Versus Pembrolizumab Alone in Participants with Advanced/Metas [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002034-36	Nicht E1
(528)	2019-003703-35	A Phase ½ Open Label, Multi-Arm, Multicenter Study of MK-1308 in Combination with Pembrolizumab in Subjects with Advanced Solid Tumors. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003703-35	Nicht E1
(529)	2019-003847-31	A first-in-human, two-part, open-label, clinical study to assess the safety, tolerability and activity of intravenous doses of ICT01 as monotherapy and in combination with an immune checkpoint inhi [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003847-31	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(530)	2019-003956-35	A Phase ½ Open-Label Rolling-Arm Umbrella Platform Design of Investigational Agents With or Without Pembrolizumab or Pembrolizumab Alone in Participants with Melanoma (KEYNOTE-U02): Substudy 02A. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003956-35	Nicht E1
(531)	2019-003977-24	A Phase ½ Open-Label Rolling-Arm Umbrella Platform Design of Investigational Agents With or Without Pembrolizumab or Pembrolizumab Alone in Participants with Melanoma (KEYNOTE-U02): Substudy 02B. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003977-24	Nicht E1
(532)	2019-003978-22	A Phase ½ Open-Label Rolling-Arm Umbrella Platform Design of Investigational Agents With or Without Pembrolizumab or Pembrolizumab Alone in Participants with Melanoma (KEYNOTE-U02): Substudy 02C. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003978-22	Nicht E1
(533)	2019-004046-16	A Phase ½ First-in-Human Study of the Safety and Efficacy of IMC-F106C as a Single Agent and in Combination with Checkpoint Inhibitors in HLA-A*02:01-Positive Participants with Advanced PRAME-Pos [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004046-16	Nicht E1
(534)	2019-004233-16	INDUCING REMISSION IN MELANOMA PATIENTS WITH CHECKPOINT INHIBITOR THERAPY USING FECAL MICROBIOTA TRANSPLANTATION.. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004233-16	Nicht E1
(535)	2020-000505-80	A phase I/IIa study of intra-tumoral BT-001 (TG6030) administered alone and in combination with pembrolizumab in patients with cutaneous or, subcutaneous lesions or easily injectable lymph nodes of [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000505-80	Nicht E1
(536)	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 lun [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-002626-86	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(537)	2020-003742-36	A Phase ½ Open-Label Rolling-Arm Umbrella Platform Design of Investigational Agents With or Without Pembrolizumab or Pembrolizumab Alone in Participants With Melanoma (KEYMAKER-U02): Substudy 02D. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-003742-36	Nicht E1
(538)	2020-004426-36	A Phase II single-arm study of pembrolizumab plus lenvatinib in previously treated classic Kaposi sarcoma (CKS). EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-004426-36	Nicht E1
(539)	2020-004850-31	A PHASE 3, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND STUDY OF ENCORAfenIB AND BINIMETINIB PLUS PEMBROLIZUMAB VERSUS PLACEBO PLUS PEMBROLIZUMAB IN PARTICIPANTS WITH BRAF V600E/K MUTATION-POSITIVE METASTATIC OR UNRES [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-004850-31	Nicht E1
(540)	2021-000058-24	Administration of immune checkpoint inhibitors through an elastomeric pump. A patient preference study and cost analysis.. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-000058-24	Nicht E1
(541)	2021-001329-29	A Multicenter, Open-Label, Phase I/II Study of EOS884448 in combination with standard of care and/or investigational therapies in participants with advanced solid tumors. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-001329-29	Nicht E1
(542)	2021-001557-31	A Phase 2, Open-label, Multicenter, Cohort Study of Nemvaleukin Alfa (ALKS 4230) Monotherapy Administered Subcutaneously in Patients With Advanced Cutaneous Melanoma or Intravenously in Patients Wi [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-001557-31	Nicht E1
(543)	2021-001568-10	An Open-Label, Multicenter, Phase 1b/2 Study of E7386 in Combination With Pembrolizumab in Previously Treated Subjects With Selected Solid Tumors. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-001568-10	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(544)	2021-001722-21	MONETTE: A Randomised, Open-Label, Phase 2 Study of Ceralasertib Monotherapy and Ceralasertib plus Durvalumab in Patients with Unresectable or Advanced Melanoma and Primary or Secondary Resistance [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-001722-21	Nicht E1
(545)	2021-002037-42	An Open-label, Phase 2 Basket Study of SEA-CD40 Combination Therapies in Advanced Malignancies. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-002037-42	Nicht E1
(546)	2021-004594-32	An open-label, randomized, Phase 3 clinical trial of IO102-IO103 in combination with pembrolizumab versus pembrolizumab alone in patients with previously untreated, unresectable, or metastatic (adv [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-004594-32	Nicht E1
ICTRP			
(547)	ACTRN12616001637437	Phase I Study of Complete Freund's Adjuvant (CFA) in Patients with Refractory and Relapsed Solid Tumours. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12616001637437	Nicht E1
(548)	ACTRN12617001621303	Novel Triple Combination Immunotherapy for Patients with Metastatic Melanoma. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12617001621303	Nicht E1
(549)	ChiCTR1900024899	A case records based retrospective study for Patients With Multiple Liver Metastases of Melanoma Treated by Cryoablation combined with Transarterial Infusion of Pembrolizumab (CATAP). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR1900024899	Nicht E1
(550)	CTRI/2018/12/016591	Safety of Pembrolizumab in advanced lung cancer or melanoma. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2018/12/016591	Nicht E1
(551)	DRKS00008771	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. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00008771	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(552)	DRKS00014063	Case register study to capture the efficacy of Ipilimumab and other therapies after treatment with Nivolumab or Pembrolizumab in Ipilimumab naive patients with stage IV or non-resectable stage III metastatic melanoma. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00014063	Nicht E1
(553)	DRKS00016064	Evaluation of immunological effects of the RANKL-inhibitor Denosumab when administered concurrently with PD1-blocking antibodies (Nivolumab, Pembrolizumab) in patients with metastatic malignant melanoma with bone involvement. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00016064	Nicht E1
(554)	EUCTR2012-003030-17-ES	Estudio del fármaco MK-3475 frente a la quimioterapia de uso común para el tratamiento del melanoma avanzado (cáncer de piel que se ha extendido a otras partes del cuerpo). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-003030-17-ES	Nicht E1
(555)	EUCTR2012-004907-10-GB	MK-3475 Compared to Ipilimumab in Patients with Advanced Melanoma. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-004907-10-GB	Nicht E1
(556)	EUCTR2014-000185-22-SE	MK 3475 With or Without Talimogene Laherparepvec in Unresected Melanoma. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-000185-22-SE	Nicht E1
(557)	EUCTR2014-002950-38-Outside-EU/EEA	A Phase I/II trial of MK-3475 (pembrolizumab) in children's solid tumors and lymphoma. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-002950-38-Outside-EU/EEA	Nicht E1
(558)	EUCTR2014-004065-25-GB	A Randomised Phase II Trial of Pembrolizumab and Radiotherapy in the treatment of advanced Melanoma. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-004065-25-GB	Nicht E1
(559)	EUCTR2014-004944-37-DK	Immunotherapeutic treatment with Pembrolizumab (antibody) in melanoma patients at high risk of recurrence after complete surgical resection. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-004944-37-DK	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(560)	EUCTR2015-000417-44-GB	A Single-arm, Multi-Center, Open-Label Study to Evaluate the Efficacy, Safety and Pharmacokinetics of Melphalan/HDS Treatment in Patients with cancer of the eye that has spread to the liver. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-000417-44-GB	Nicht E1
(561)	EUCTR2015-003120-31-NL	Study in which melanoma patients are treated with pembrolizumab combined with dabrafenib and trametinib. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-003120-31-NL	Nicht E1
(562)	EUCTR2015-003153-18-DE	A clinical trial comparing the safety and activity of IMCgp100 to Investigator's Choice. This study will only take place in patients who have a particular type (HLA-A*0201) of the uveal melanoma (a cancer which started and then spread from the coloured cells of the eye). ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-003153-18-DE	Nicht E1
(563)	EUCTR2015-004991-31-SE	Phase 3 Study of Epacadostat and Pembrolizumab in Melanoma. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-004991-31-SE	Nicht E1
(564)	EUCTR2016-001925-15-DE	Effects of a treatment with Denosumab, applied together with either Nivolumab oder Pembrolizumab, in patients with skin cancer and bone metastases. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-001925-15-DE	Nicht E1
(565)	EUCTR2016-002114-50-SE	A multicenter phase II open label study to evaluate efficacy of concomitant use of pembrolizumab and entinostat in adult patients with metastatic uveal melanoma. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-002114-50-SE	Nicht E1
(566)	EUCTR2016-004154-15-IT	Pembrolizumab in combination with Electrochemotherapy in patients with unresectable melanoma. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-004154-15-IT	Nicht E1
(567)	EUCTR2016-004461-47-DE	A Trial of Intratumoral Injections of SD-101 in Combination With Pembrolizumab in Patients With Metastatic Melanoma and Head and Neck Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-004461-47-DE	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(568)	EUCTR2016-005197-35-IE	A clinical trial to compare the effects, good and/or bad, of the experimental drug MK-3475 (also called pembrolizumab) to the usual treatment of either interferon alfa-2b or ipilimumab for patients with melanoma that has been successfully treated with surgery but has a high probability of coming back. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-005197-35-IE	Nicht E1
(569)	EUCTR2017-000300-26-ES	Phase 1b/2 Trial of Drugs Lenvatinib and Pembrolizumab in Solid Tumors. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-000300-26-ES	Nicht E1
(570)	EUCTR2017-001050-33-DE	Eine offene, multizentrische Phase Ib/II Studie mit 4SC-202 in Kombination mit Pembrolizumab bei Patienten mit einem Melanom der Haut im nicht-resezierbaren Stadium III oder metastasierten Stadium IV, primär refraktär oder ohne Ansprechen auf eine vorherige Behandlung mit einem Anti-PD-1 Antikörper. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-001050-33-DE	Nicht E1
(571)	EUCTR2017-002435-42-GB	DANTE - A trial to assess the length of anti-PD1 therapy for metastatic melanoma. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-002435-42-GB	Nicht E1
(572)	EUCTR2017-003038-98-IT	To evaluate the efficacy beyond progression of vemurafenib combined with cobimetinib associated with local treatment compared to second-line treatment in patients with BRAFV600 mutation-positive metastatic melanoma in focal progression with first-line combined vemurafenib and cobimetinib. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-003038-98-IT	Nicht E1
(573)	EUCTR2017-003556-23-DE	Preconditioning of Tumor, Tumor Microenvironment and the Immune System to Immunotherapy (PROMIT). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-003556-23-DE	Nicht E1
(574)	EUCTR2017-003634-93-GB	A Phase 2/3 (Adaptive Design) Study of the Concomitant Administration of Indoximod or Placebo plus Pembrolizumab or Nivolumab in Adult Patients with Unresectable Stage III or Stage IV Malignant Melanoma. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-003634-93-GB	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(575)	EUCTR2018-000875-34-DK	Efficacy of immunotherapy in melanoma patients with brain metastases treated with steroids. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-000875-34-DK	Nicht E1
(576)	EUCTR2018-002518-10-ES	Phase 2 study of lenvatinib plus pembrolizumab for advanced melanoma in anti-PD-1/L1-exposed participants. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-002518-10-ES	Nicht E1
(577)	EUCTR2018-002518-10-SE	Phase 2 study of lenvatinib plus pembrolizumab for advanced melanoma in anti-PD-1/L1-exposed participants. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-002518-10-SE	Nicht E1
(578)	EUCTR2018-002520-16-ES	Pembrolizumab plus Lenvatinib as First-line Intervention for Advanced Melanoma. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-002520-16-ES	Nicht E1
(579)	EUCTR2018-002844-10-GB	Study of SCIB1 in melanoma (skin cancer) patients receiving pembrolizumab. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-002844-10-GB	Nicht E1
(580)	EUCTR2018-003616-49-FI	The effect and influence of seasonal prophylactic influenza vaccination to the immunesystem in patients receiving PD-1 melanoma treatment. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-003616-49-FI	Nicht E1
(581)	EUCTR2018-003716-47-DK	GEN1042 safety trial in patients with malignant solid tumors. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-003716-47-DK	Nicht E1
(582)	EUCTR2019-001409-26-IT	Tavo and Pembrolizumab in Patients With Stage III/IV Melanoma Progressing on Pembrolizumab or Nivolumab Treatment. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-001409-26-IT	Nicht E1
(583)	EUCTR2019-001409-26-PL	Tavo and Pembrolizumab in Patients With Stage III/IV Melanoma Progressing on Pembrolizumab or Nivolumab Treatment. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-001409-26-PL	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(584)	EUCTR2019-001998-90-ES	A Phase ½ Study of ALKS 4230 Administered Intravenously as Monotherapy and in Combination with Pembrolizumab in Subjects with Advanced Solid Tumors- ARTISTRY-1. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-001998-90-ES	Nicht E1
(585)	EUCTR2019-002034-36-GB	A Phase 2, Randomized Clinical Study of Intravenous or Intratumoral Administration of V937 in Combination with Pembro. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-002034-36-GB	Nicht E1
(586)	EUCTR2019-003956-35-FR	Ph ½ Substudy of Oncological Treatment(s) in PD-1 Refractory MEL. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-003956-35-FR	Nicht E1
(587)	EUCTR2019-004046-16-GB	Phase ½ Study of IMC-F106C in Advanced PRAME-Positive Cancers. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-004046-16-GB	Nicht E1
(588)	EUCTR2020-000505-80-BE	A phase I/IIa clinical study of BT-001 in the treatment of patients with metastatic or advanced solid cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-000505-80-BE	Nicht E1
(589)	EUCTR2020-003742-36-FR	Ph ½ Substudy of Oncological Treatment(s) in PD-1 naïve or PD-1 exposed participants with MBM. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-003742-36-FR	Nicht E1
(590)	EUCTR2021-000058-24-NL	Patient preference for administration of cancer immunotherapy via an elastomeric pump. A patient preference study and an economic analysis. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-000058-24-NL	Nicht E1
(591)	EUCTR2021-002037-42-SE	A Study of SEA-CD40 Given with Other Drugs in Cancers. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-002037-42-SE	Nicht E1
(592)	ISRCTN80472712	Testing IMM60 in combination with pembrolizumab in melanoma and non-small cell lung cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN80472712	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(593)	JPRN-JMA-IIA00410	Phase1b/2 investigator-initiated safety and efficacy clinical trial of combination therapy of intracutaneous GEN0101 with intravenous Pembrolizumab in patients who have advanced melanoma. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JMA-IIA00410	Nicht E1
(594)	JPRN-jRCT2031210417	A Study of TAK-981 Given With Pembrolizumab in Participants With Select Advanced or Metastatic Solid Tumors. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2031210417	Nicht E1
(595)	JPRN-jRCT2051190009	GEN0101 and pembrolizumab combination therapy in patients with advanced melanoma. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2051190009	Nicht E1
(596)	JPRN-jRCT2051210120	An investigator-initiated phase II trial of IMmune checkpoint inhibitor And niraparib for patients with homologous recombination repair GENE-mutated unresectable/recurrent advanced solid tumor. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2051210120	Nicht E1
(597)	JPRN-jRCTs031190202	Imatinib and Pembrolizumab combination therapy for advanced KIT-mutant melanoma: a phase I/II trial (IMPAKT trial). ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCTs031190202	Nicht E1
(598)	JPRN-UMIN000026925	Combination therapy of immuno checkpoint inhibitors and radiosensitization treatment for metastatic melanoma. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000026925	Nicht E1
(599)	JPRN-UMIN000034302	Follow-up survey of nivolumab, pembrolizumab and ipilimumab in Sapporo City General Hospital. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000034302	Nicht E1
(600)	KCT0004145	Anti-PD-1 agent with radiotherapy in previously untreated, surgically unresectable metastatic melanoma. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=KCT0004145	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(601)	NCT01295827	Study of Pembrolizumab (MK-3475) in Participants With Progressive Locally Advanced or Metastatic Carcinoma, Melanoma, or Non-small Cell Lung Carcinoma (P07990/MK-3475-001/KEYNOTE-001). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01295827	Nicht E1
(602)	NCT01704287	Study of Pembrolizumab (MK-3475) Versus Chemotherapy in Participants With Advanced Melanoma (MK-3475-002/P08719/KEYNOTE-002). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01704287	Nicht E1
(603)	NCT01789827	Aldelesleukin Imaging in Viewing Tumor Growth in Patients With Stage IV Melanoma Receiving Ipilimumab or Pembrolizumab Therapy. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01789827	Nicht E1
(604)	NCT01866319	Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Two Different Dosing Schedules of Pembrolizumab (MK-3475) Compared to Ipilimumab in Participants With Advanced Melanoma (MK-3475-006/KEYNOTE-006). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01866319	Nicht E1
(605)	NCT01986426	LTX-315 in Patients With Transdermally Accessible Tumours as Monotherapy or Combination With Ipilimumab or Pembrolizumab. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01986426	Nicht E1
(606)	NCT01993719	Immunotherapy Using Tumor Infiltrating Lymphocytes for Patients With Metastatic Melanoma. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01993719	Nicht E1
(607)	NCT02009449	A Phase 1 Study of Pegilodecakin (LY3500518) in Participants With Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02009449	Nicht E2
(608)	NCT02054520	Immunotherapy Study for Patients With Stage IV Melanoma. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02054520	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(609)	NCT02073123	Study of IDO Inhibitor in Combination With Checkpoint Inhibitors for Adult Patients With Metastatic Melanoma. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02073123	Nicht E1
(610)	NCT02083484	Program for Pembrolizumab (MK-3475) in Participants With Metastatic Melanoma Who Have Failed Standard of Care Therapy Including Ipilimumab (MK-3475-030). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02083484	Nicht E1
(611)	NCT02085070	MK-3475 in Melanoma and NSCLC Patients With Brain Metastases. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02085070	Nicht E1
(612)	NCT02089685	Safety and Tolerability of Pembrolizumab (MK-3475) + Pegylated Interferon Alfa-2b and Pembrolizumab+ Ipilimumab in Participants With Advanced Melanoma or Renal Cell Carcinoma (MK-3475-029/KEYNOTE-29). ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02089685	Nicht E2
(613)	NCT02112032	Treatment of Advanced Melanoma With MK-3475 and Peginterferon. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02112032	Nicht E2
(614)	NCT02130466	A Study of the Safety and Efficacy of Pembrolizumab (MK-3475) in Combination With Trametinib and Dabrafenib in Participants With Advanced Melanoma (MK-3475-022/KEYNOTE-022). ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02130466	Nicht E2
(615)	NCT02178722	Study to Explore the Safety, Tolerability and Efficacy of MK-3475 in Combination With INCB024360 in Participants With Selected Cancers. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02178722	Nicht E2
(616)	NCT02180061	Study of Pembrolizumab (MK-3475) in Participants With Advanced Melanoma (MK-3475-041/KEYNOTE-041). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02180061	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(617)	NCT02298959	Testing the PD-1 Antibody, MK3475, Given With Ziv-aflibercept in Patients With Advanced Cancer. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02298959	Nicht E2
(618)	NCT02302339	A Study of Glembatumumab Vedotin as Monotherapy or in Combination With Immunotherapies in Patients With Advanced Melanoma. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02302339	Nicht E2
(619)	NCT02306850	Neoadjuvant Pembrolizumab for Unresectable Stage III and Unresectable Stage IV Melanoma. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02306850	Nicht E1
(620)	NCT02318771	Radiation Therapy and MK-3475 for Patients With Recurrent/Metastatic Head and Neck Cancer, Renal Cell Cancer, Melanoma, and Lung Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02318771	Nicht E2
(621)	NCT02332668	A Study of Pembrolizumab (MK-3475) in Pediatric Participants With an Advanced Solid Tumor or Lymphoma (MK-3475-051/KEYNOTE-051). ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02332668	Nicht E1
(622)	NCT02339324	Neoadjuvant Combination Biotherapy With Pembrolizumab and High Dose IFN-alfa2b. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02339324	Nicht E2
(623)	NCT02346955	Study of CM-24 (MK-6018) Alone and In Combination With Pembrolizumab (MK-3475) in Participants With Selected Advanced or Recurrent Malignancies (MK-6018-001). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02346955	Nicht E2
(624)	NCT02359851	Pembrolizumab in Treating Patients With Advanced Uveal Melanoma. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02359851	Nicht E1
(625)	NCT02362594	Study of Pembrolizumab (MK-3475) Versus Placebo After Complete Resection of High-Risk Stage III Melanoma (MK-3475-054/1325-MG/KEYNOTE-054). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02362594	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(626)	NCT02376699	Safety Study of SEA-CD40 in Cancer Patients. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02376699	Nicht E2
(627)	NCT02407171	Evaluating the Combination of MK-3475 and Stereotactic Body Radiotherapy in Patients With Metastatic Melanoma or NSCLC. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02407171	Nicht E1
(628)	NCT02419495	Selinexor With Multiple Standard Chemotherapy or Immunotherapy Regimens in Treating Patients With Advanced Malignancies. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02419495	Nicht E2
(629)	NCT02432963	Vaccine Therapy and Pembrolizumab in Treating Patients With Solid Tumors That Have Failed Prior Therapy. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02432963	Nicht E2
(630)	NCT02434354	A Tissue Collection Study of Pembrolizumab (MK-3475) in Subjects With Resectable Advanced Melanoma. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02434354	Nicht E1
(631)	NCT02437136	Ph1b/2 Dose-Escalation Study of Entinostat With Pembrolizumab in NSCLC With Expansion Cohorts in NSCLC, Melanoma, and Colorectal Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02437136	Nicht E2
(632)	NCT02452424	A Combination Clinical Study of PLX3397 and Pembrolizumab To Treat Advanced Melanoma and Other Solid Tumors. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02452424	Nicht E2
(633)	NCT02475213	Safety Study of Enoblituzumab (MGA271) in Combination With Pembrolizumab or MGA012 in Refractory Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02475213	Nicht E2
(634)	NCT02493361	Trial of pIL-12/MK-3475 in Metastatic Melanoma. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02493361	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(635)	NCT02500576	Pembrolizumab, Standard Chemotherapy, Tumor Infiltrating Lymphocytes, and High- or Low-Dose Aldesleukin in Treating Patients With Metastatic Melanoma. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02500576	Nicht E2
(636)	NCT02501096	A Trial of Lenvatinib (E7080) Plus Pembrolizumab in Participants With Selected Solid Tumors. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02501096	Nicht E2
(637)	NCT02506153	High-Dose Recombinant Interferon Alfa-2B, Ipilimumab, or Pembrolizumab in Treating Patients With Stage III-IV High Risk Melanoma That Has Been Removed by Surgery. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02506153	Nicht E1
(638)	NCT02515227	Safety Study of a Helper Peptide Vaccine Plus Pembrolizumab. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02515227	Nicht E2
(639)	NCT02521870	A Trial of Intratumoral Injections of SD-101 in Combination With Pembrolizumab in Patients With Metastatic Melanoma or Recurrent or Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02521870	Nicht E2
(640)	NCT02557321	PV-10 in Combination With Pembrolizumab for Treatment of Metastatic Melanoma. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02557321	Nicht E1
(641)	NCT02565992	Intratumoral CAVATAK (CVA21) and Pembrolizumab in Patients With Advanced Melanoma (VLA-011 CAPRA). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02565992	Nicht E2
(642)	NCT02574533	Pilot Study of Vigil™ + Pembrolizumab for Advanced Melanoma. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02574533	Nicht E2
(643)	NCT02575404	GR-MD-02 Plus Pembrolizumab in Melanoma, Non-small Cell Lung Cancer, and Squamous Cell Head and Neck Cancer Patients. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02575404	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(644)	NCT02591654	MRI and PET to Assess Pembrolizumab Response. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02591654	Nicht E2
(645)	NCT02595866	Testing the Addition of an Experimental Medication MK-3475 (Pembrolizumab) to Usual Anti-Retroviral Medications in Patients With HIV and Cancer. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02595866	Nicht E2
(646)	NCT02600169	Retrospective Analysis of Response Markers and Adverse Events in Melanoma Patients Treated With Pembrolizumab. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02600169	Nicht E1
(647)	NCT02617849	Pembrolizumab With Carboplatin/Paclitaxel in Patients With Metastatic Melanoma. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02617849	Nicht E2
(648)	NCT02621021	A Prospective Randomized and Phase 2 Trial for Metastatic Melanoma Using Adoptive Cell Therapy With Tumor Infiltrating Lymphocytes Plus IL-2 Either Alone or Following the Administration of Pembrolizumab. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02621021	Nicht E2
(649)	NCT02644369	Study of the Effects of Pembrolizumab in Patients With Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02644369	Nicht E1
(650)	NCT02644967	A Study to Assess the Safety and Efficacy of Intratumoral IMO-2125 in Combination With Ipilimumab or Pembrolizumab in Patients With Metastatic Melanoma. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02644967	Nicht E2
(651)	NCT02646748	Pembrolizumab Combined With Itacitinib (INCB039110) and/or Pembrolizumab Combined With INCB050465 in Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02646748	Nicht E2
(652)	NCT02661100	A Trial of CDX-1401 in Combination With Poly-ICLC and Pembrolizumab, in Previously Treated Advanced Solid Tumor Patients. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02661100	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(653)	NCT02663258	A Study of Anti-PD-1 (Pembrolizumab) Therapy in Metastatic Melanoma (ADAPTeM). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02663258	Nicht E1
(654)	NCT02676869	Phase 1 Study of IMP321 (Eftilagimod Alpha) Adjuvant to Anti-PD-1 Therapy in Unresectable or Metastatic Melanoma. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02676869	Nicht E2
(655)	NCT02680184	Clinical Study of CMP-001 in Combination With Pembrolizumab or as a Monotherapy. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02680184	Nicht E2
(656)	NCT02681549	Pembrolizumab Plus Bevacizumab for Treatment of Brain Metastases in Metastatic Melanoma or Non-small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02681549	Nicht E2
(657)	NCT02697630	Efficacy Study of Pembrolizumab With Entinostat to Treat Metastatic Melanoma of the Eye. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02697630	Nicht E2
(658)	NCT02706353	APX005M in Combination With Systemic Pembrolizumab in Patients With Metastatic Melanoma. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02706353	Nicht E2
(659)	NCT02716077	Early FDG PET in Melanoma. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02716077	Nicht E1
(660)	NCT02719015	Dose Escalation and Cohort Expansion of Safety and Tolerability Study of Intratumoral rAd.CD40L (ISF35) in Combination of Systemic Pembrolizumab in Patients With Refractory Metastatic Melanoma. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02719015	Nicht E2
(661)	NCT02740920	Response to Pembrolizumab in Metastatic Melanoma: Computed Tomography Texture Analysis as a Predictive Biomarker. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02740920	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(662)	NCT02743819	Pembrolizumab and Ipilimumab After Prior Immunotherapy for Melanoma. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02743819	Nicht E2
(663)	NCT02744209	Immune Predictors of Response to Pembrolizumab Therapy in Stage IV Melanoma Patients. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02744209	Nicht E1
(664)	NCT02748564	Aldesleukin and Pembrolizumab in Treating Patients With Stage III-IV Melanoma. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02748564	Nicht E2
(665)	NCT02752074	A Phase 3 Study of Pembrolizumab + Epcadostat or Placebo in Subjects With Unresectable or Metastatic Melanoma (Keynote-252 / ECHO-301). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02752074	Nicht E1
(666)	NCT02760225	Pembrolizumab-PET Imaging. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02760225	Nicht E1
(667)	NCT02775851	Pembrolizumab in Treating Patients With Desmoplastic Melanoma That Can or Cannot Be Removed by Surgery. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02775851	Nicht E1
(668)	NCT02791594	Imaging FDG Flare in Melanoma. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02791594	Nicht E1
(669)	NCT02799095	A Study of the Effects of ALKS 4230 (Nemvaleukin Alfa) on Subjects With Solid Tumors. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02799095	Nicht E2
(670)	NCT02812693	Pembrolizumab and Imatinib in Patients With Locally Advanced/Metastatic Melanoma With c-KIT Mutation/Amplification. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02812693	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(671)	NCT02816021	Study of Oral Azacitidine (CC-486) in Combination With Pembrolizumab (MK-3475) in Patients With Metastatic Melanoma. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02816021	Nicht E2
(672)	NCT02818023	Dose-seeking Study of Pembrolizumab Plus Vemurafenib and Cobimetinib Advanced Melanoma. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02818023	Nicht E2
(673)	NCT02821000	Safety and Efficacy Study of Pembrolizumab (MK-3475) in Chinese Participants With Locally Advanced or Metastatic Melanoma (MK-3475-151/KEYNOTE-151). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02821000	Nicht E1
(674)	NCT02823405	X4P-001 and Pembrolizumab in Patients With Advanced Melanoma. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02823405	Nicht E2
(675)	NCT02858869	Pembrolizumab and Stereotactic Radiosurgery for Melanoma or Non-Small Cell Lung Cancer Brain Metastases. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02858869	Nicht E2
(676)	NCT02858921	Neoadjuvant Dabrafenib, Trametinib and/or Pembrolizumab in BRAF Mutant Resectable Stage III Melanoma. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02858921	Nicht E1
(677)	NCT02872259	BGB324 in Combination With Pembrolizumab or Dabrafenib/Trametinib in Metastatic Melanoma. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02872259	Nicht E1
(678)	NCT02875132	Pembrolizumab in Advanced/Metastatic Acral Lentiginous Melanoma. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02875132	Nicht E1
(679)	NCT02902042	Encorafenib + Binimetinib + Pembrolizumab in Patients With Unresectable or Metastatic BRAF V600 Mutant Melanoma. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02902042	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(680)	NCT02909348	Immunophenotyping of Melanoma Patients on Treatment With Pembrolizumab. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02909348	Nicht E1
(681)	NCT02965716	Talimogene Laherparepvec and Pembrolizumab in Treating Patients With Stage III-IV Melanoma. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02965716	Nicht E2
(682)	NCT02981303	Study of Imprime PGG and Pembrolizumab in Advanced Melanoma and Triple Negative Breast Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02981303	Nicht E2
(683)	NCT02990416	A-dmDT390-bisFv(UCHT1) Fusion Protein With Ionizing Radiation and Pembrolizumab for the Treatment of Stage IV Melanoma. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02990416	Nicht E2
(684)	NCT03003676	A Pilot Study of Sequential ONCOS-102, an Engineered Oncolytic Adenovirus Expressing GMCSF, and Pembrolizumab in Patients With Advanced or Unresectable Melanoma Progressing After Programmed Cell Death Protein 1 (PD1) Blockade. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03003676	Nicht E2
(685)	NCT03021460	Pembrolizumab and Ibrutinib in Treating Patients With Stage III-IV Melanoma That Cannot Be Removed by Surgery. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03021460	Nicht E2
(686)	NCT03050060	Image Guided Hypofractionated Radiation Therapy, Nelfinavir Mesylate, Pembrolizumab, Nivolumab and Atezolizumab in Treating Patients With Advanced Melanoma, Lung, or Kidney Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03050060	Nicht E2
(687)	NCT03070392	Safety and Efficacy of IMCgp100 Versus Investigator Choice in Advanced Uveal Melanoma. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03070392	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(688)	NCT03084640	A Multicenter, Two Part, Phase 1B Study Evaluating Alternative Routes of Administration of CMP-001 in Combination With Pembrolizumab in Subjects With Advanced Melanoma. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03084640	Nicht E2
(689)	NCT03089606	Pembrolizumab in Systemic Treatment-Naïve Distant Metastatic Melanoma and Exploration of Use of Baseline 11C-methyl-L-tryptophan (C11-AMT) PET Imaging as a Predictive Imaging Biomarker of Antitumor Response. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03089606	Nicht E1
(690)	NCT03092453	Dendritic Cell Vaccination in Patients With Advanced Melanoma. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03092453	Nicht E2
(691)	NCT03111901	Low-dose Interleukin-2 and Pembrolizumab in Melanoma and Renal Cell Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03111901	Nicht E2
(692)	NCT03131908	Study of the Selective PI3K-Beta Inhibitor GSK2636771 in Combination With Pembrolizumab in Patients With Metastatic Melanoma and PTEN Loss. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03131908	Nicht E2
(693)	NCT03132675	Tavo and Pembrolizumab in Patients With Stage III/IV Melanoma Progressing on Pembrolizumab or Nivolumab Treatment. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03132675	Nicht E2
(694)	NCT03149029	Abbreviated MAPK Targeted Therapy Plus Pembrolizumab in Melanoma. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03149029	Nicht E2
(695)	NCT03158935	The ACTIVATE (Adoptive Cell Therapy InVigorated to Augment Tumor Eradication) Trial. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03158935	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(696)	NCT03161431	SX-682 Treatment in Subjects With Metastatic Melanoma Concurrently Treated With Pembrolizumab. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03161431	Nicht E2
(697)	NCT03179436	Study of Quavonlimab (MK-1308) in Combination With Pembrolizumab (MK-3475) in Advanced Solid Tumors (MK-1308-001). ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03179436	Nicht E2
(698)	NCT03197636	Co-stimulatory Markers and Vitamin D Status in Anti-PD1 Treated Melanoma Patients. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03197636	Nicht E1
(699)	NCT03200847	Pembrolizumab and All-Trans Retinoic Acid Combination Treatment of Advanced Melanoma. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03200847	Nicht E2
(700)	NCT03228667	QUILT-3.055: A Study of Combination Immunotherapies in Patients Who Have Previously Received Treatment With Immune Checkpoint Inhibitors. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03228667	Nicht E2
(701)	NCT03229278	Trigriluzole With Nivolumab and Pembrolizumab in Treating Patients With Metastatic or Unresectable Solid Malignancies or Lymphoma. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03229278	Nicht E2
(702)	NCT03236935	Phase Ib of L-NMMA and Pembrolizumab. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03236935	Nicht E2
(703)	NCT03241927	Pembrolizumab Effects on NK Cell Exhaustion in Melanoma (Merck NK-IIT). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03241927	Nicht E1
(704)	NCT03265080	Expressing Personalized Tumor Antigens Study. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03265080	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(705)	NCT03273153	A Study of Cobimetinib Plus Atezolizumab Versus Pembrolizumab in Participants With Previously Untreated Advanced BRAFv600 Wild-Type Melanoma. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03273153	Nicht E1
(706)	NCT03276832	Imiquimod and Pembrolizumab in Treating Patients With Stage IIIB-IV Melanoma. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03276832	Nicht E2
(707)	NCT03278665	4SC-202 in Combination With Pembrolizumab in Patients Primary Refractory/Non-responding to Prior Anti-PD-1 Therapy. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03278665	Nicht E2
(708)	NCT03301636	A Study of Indoximod or Placebo Plus Pembrolizumab or Nivolumab for Subjects With Unresectable or Metastatic Melanoma. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03301636	Nicht E2
(709)	NCT03311308	A Trial of Pembrolizumab and Metformin Versus Pembrolizumab Alone in Advanced Melanoma. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03311308	Nicht E1
(710)	NCT03311542	Expanded Access for Pembrolizumab (MK-3475). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03311542	Nicht E1
(711)	NCT03313206	Neoadjuvant Treatment Associated With Maintenance Therapy by Anti-PD1 Immunotherapy in Patients With Resectable Head and Neck Mucosal Melanoma. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03313206	Nicht E2
(712)	NCT03325101	Dendritic Cell Therapy After Cryosurgery in Combination With Pembrolizumab in Treating Patients With Stage III-IV Melanoma That Cannot Be Remove by Surgery. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03325101	Nicht E1
(713)	NCT03329950	A Study of CDX-1140 (CD40) as Monotherapy or in Combination in Patients With Advanced Malignancies. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03329950	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(714)	NCT03341143	Fecal Microbiota Transplant (FMT) in Melanoma Patients. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03341143	Nicht E2
(715)	NCT03384836	Propranolol Hydrochloride and Pembrolizumab in Treating Patients With Stage IIIC-IV Melanoma That Cannot Be Removed by Surgery. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03384836	Nicht E2
(716)	NCT03396952	Prostaglandin Inhibition and Immune Checkpoint Blockade in Melanoma. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03396952	Nicht E2
(717)	NCT03407170	Immunologic Determinants of Response to Pembrolizumab (MK-3475) in Advanced Melanoma (MK-3475-161/KEYNOTE-161). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03407170	Nicht E1
(718)	NCT03448666	ECT-Pembrolizumab in Patients With Unresectable Melanoma With Superficial or Superficial and Visceral Metastases. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03448666	Nicht E1
(719)	NCT03474497	UCDCC#272: IL-2, Radiotherapy, and Pembrolizumab in Patients Refractory to Checkpoint Blockade. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03474497	Nicht E2
(720)	NCT03476174	Anti-PD-1 Antibody With HD IL-2 in Metastatic Melanoma. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03476174	Nicht E2
(721)	NCT03511391	CHECKpoint Inhibition in Combination With an Immunoboost of External Beam Radiotherapy in Solid Tumors. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03511391	Nicht E1
(722)	NCT03514901	To Evaluate the Efficacy Beyond Progression of Vemurafenib+Cobimetinib Associated With Local Treatment Compared to Second-line Treatment in Patients With BRAFV600+ Metastatic Melanoma in Focal Progression With First-line+Vemurafenib+Cobimetinib. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03514901	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(723)	NCT03534635	Analysis of the Modulation of the Tumor Microenvironment by MK-3475 (Pembrolizumab) Using a Systems Biology Approach (PEMSYS). ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03534635	Nicht E1
(724)	NCT03538314	UV1 Vaccine With Pembrolizumab for Patients With Unresectable or Metastatic Melanoma. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03538314	Nicht E2
(725)	NCT03553836	Safety and Efficacy of Pembrolizumab Compared to Placebo in Resected High-risk Stage II Melanoma (MK-3475-716/KEYNOTE-716). ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03553836	Nicht E1
(726)	NCT03563729	Melanoma Metastasized to the Brain and Steroids. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03563729	Nicht E2
(727)	NCT03590054	A Phase 1b Dose Escalation/Expansion Study of Abexinostat in Combination With Pembrolizumab in Patients With Advanced Solid Tumor Malignancies. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03590054	Nicht E2
(728)	NCT03595683	Pembrolizumab and EDP1503 in Advanced Melanoma. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03595683	Nicht E2
(729)	NCT03611868	A Study of APG-115 in Combination With Pembrolizumab in Patients With Metastatic Melanomas or Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03611868	Nicht E2
(730)	NCT03620019	Denosumab + PD-1 in Subjects With Stage III/ IV Melanoma. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03620019	Nicht E2
(731)	NCT03621982	Study of ADCT-301 in Patients With Selected Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03621982	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(732)	NCT03633110	Safety, Tolerability, Immunogenicity, and Antitumor Activity of GEN-009 Adjuvanted Vaccine. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03633110	Nicht E2
(733)	NCT03637803	Live Biotherapeutic Product MRx0518 and Pembrolizumab Combination Study in Solid Tumors. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03637803	Nicht E2
(734)	NCT03645928	Study of Autologous Tumor Infiltrating Lymphocytes in Patients With Solid Tumors. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03645928	Nicht E2
(735)	NCT03665597	Relative Bioavailability Study of Subcutaneous Injection Versus Intravenous Infusion of Pembrolizumab (MK-3475) in Participants With Advanced Melanoma (MK-3475-555/KEYNOTE-555). ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03665597	Nicht E2
(736)	NCT03684785	Intratumoral Cavrotolimod Combined With Pembrolizumab or Cemiplimab in Patients With Merkel Cell Carcinoma, Cutaneous Squamous Cell Carcinoma, or Other Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03684785	Nicht E2
(737)	NCT03693014	A Study of Several Radiation Doses for Patients With Progression on Immunotherapy/Checkpoint Inhibitors. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03693014	Nicht E2
(738)	NCT03698019	A Study to Compare the Administration of Pembrolizumab After Surgery Versus Administration Both Before and After Surgery for High-Risk Melanoma. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03698019	Nicht E1
(739)	NCT03715205	Study to Evaluate the Safety of Pembrolizumab in Participants With Unresectable or Metastatic Melanoma or Non-small Cell Lung Cancer in India (MK-3475-593/KEYNOTE-593). ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03715205	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(740)	NCT03755739	Trans-Artery/Intra-Tumor Infusion of Checkpoint Inhibitors for Immunotherapy of Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03755739	Nicht E1
(741)	NCT03757689	Neoadjuvant PD-1 Blockade in Patients With Stage IIB/C Melanoma. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03757689	Nicht E1
(742)	NCT03765229	An Exploratory Study of Pembrolizumab Plus Entinostat in Non-Inflamed Stage III/IV Melanoma. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03765229	Nicht E2
(743)	NCT03773744	MG1-MAGEA3 With Ad-MAGEA3 and Pembrolizumab in Patients With Previously Treated Metastatic Melanoma or Cutaneous Squamous Cell Carcinoma. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03773744	Nicht E2
(744)	NCT03776136	Efficacy and Safety of Lenvatinib (E7080/MK-7902) Plus Pembrolizumab (MK-3475) for Advanced Melanoma in Anti-Programmed Death-1/Programmed Death-Ligand 1 (PD-1/L1)-Exposed Participants (MK-7902-004/E7080-G000-225/LEAP-004). ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03776136	Nicht E2
(745)	NCT03809624	Study of INBRX-105 in Patients With Solid Tumors. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03809624	Nicht E2
(746)	NCT03815058	A Study to Evaluate The Efficacy And Safety Of RO7198457 In Combination With Pembrolizumab Versus Pembrolizumab Alone In Participants With Previously Untreated Advanced Melanoma. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03815058	Nicht E1
(747)	NCT03820986	Safety and Efficacy Study of Pembrolizumab (MK-3475) Combined With Lenvatinib (MK-7902/E7080) as First-line Intervention in Adults With Advance Melanoma (MK-7902-003/E7080-G000-312/LEAP-003). ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03820986	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(748)	NCT03841110	FT500 as Monotherapy and in Combination With Immune Checkpoint Inhibitors in Subjects With Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03841110	Nicht E2
(749)	NCT03842943	Neoadjuvant Combination Immunotherapy for Stage III Melanoma. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03842943	Nicht E2
(750)	NCT03849469	A Study of XmAb®22841 Monotherapy & in Combination w/ Pembrolizumab in Subjects w/ Selected Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03849469	Nicht E2
(751)	NCT03872947	A Study of TRK-950 in Combinations With Anti-Cancer Treatment Regimens in Patients With Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03872947	Nicht E2
(752)	NCT03873818	Low Dose Ipilimumab With Pembrolizumab in Treating Patients With Melanoma That Has Spread to the Brain. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03873818	Nicht E2
(753)	NCT03875079	A Study To Evaluate Safety And Therapeutic Activity Of RO6874281 In Combination With Pembrolizumab, In Participants With Advanced Or Metastatic Melanoma. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03875079	Nicht E2
(754)	NCT03897881	An Efficacy Study of Adjuvant Treatment With the Personalized Cancer Vaccine mRNA-4157 and Pembrolizumab in Participants With High-Risk Melanoma (KEYNOTE-942). ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03897881	Nicht E1
(755)	NCT03957551	Cabozantinib and Pembrolizumab for Advanced Metastatic Melanoma. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03957551	Nicht E2
(756)	NCT04007744	Sonidegib and Pembrolizumab in Treating Patients With Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04007744	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(757)	NCT04017897	The Combination of Anti-PD-1 With Radiotherapy in Previously Untreated Metastatic Melanoma. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04017897	Nicht E2
(758)	NCT04068181	Talimogene Laherparepvec With Pembrolizumab in Melanoma Following Progression on Prior Anti-PD-1 Based Therapy (MASTERKEY-115) (Mk-3475-A07/KEYNOTE-A07). ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04068181	Nicht E2
(759)	NCT04074096	Binimetinib Encorafenib Pembrolizumab +/- Stereotactic Radiosurgery in BRAFV600 Melanoma With Brain Metastasis. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04074096	Nicht E2
(760)	NCT04079166	A Phase 2, Multicenter, Open-Label Study of SCIB1 in Patients With Advanced Unresectable Melanoma Receiving Pembrolizumab. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04079166	Nicht E2
(761)	NCT04083599	GEN1042 Safety Trial and Anti-tumor Activity in Subjects With Malignant Solid Tumors. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04083599	Nicht E1
(762)	NCT04107168	Microbiome Immunotherapy Toxicity and Response Evaluation. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04107168	Nicht E1
(763)	NCT04114136	Anti-PD-1 mAb Plus Metabolic Modulator in Solid Tumor Malignancies. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04114136	Nicht E1
(764)	NCT04129515	NovoTTF-200A + Pembrolizumab In Melanoma Brain Metastasis. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04129515	Nicht E2
(765)	NCT04140526	Safety, PK and Efficacy of ONC-392 in Monotherapy and in Combination of Anti-PD-1 in Advanced Solid Tumors and NSCLC. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04140526	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(766)	NCT04152863	Efficacy, Safety, and Tolerability of V937 Administered Intravenously or Intratumorally With Pembrolizumab (MK-3475) Versus Pembrolizumab Alone in Participants With Advanced/Metastatic Melanoma (V937-011). ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04152863	Nicht E1
(767)	NCT04157517	A Study of Modakafusp Alfa (TAK-573) Given by Itself and Together With Pembrolizumab in Adults With Metastatic Solid Tumors. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04157517	Nicht E2
(768)	NCT04169321	Granzyme B PET Imaging Drug as a Predictor of Immunotherapy Response in Melanoma or NSCLC Participants. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04169321	Nicht E2
(769)	NCT04187872	LITT and Pembrolizumab in Recurrent Brain Metastasis. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04187872	Nicht E2
(770)	NCT04198766	Study of INBRX-106 and INBRX-106 in Combination With Pembrolizumab in Subjects With Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors (Hexavalent OX40 Agonist). ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04198766	Nicht E2
(771)	NCT04205227	ENB003 Plus Pembrolizumab Phase 1b/2a in Solid Tumors. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04205227	Nicht E2
(772)	NCT04207086	A Phase II Study of Neoadjuvant Pembrolizumab & Lenvatinib for Resectable Stage III Melanoma. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04207086	Nicht E2
(773)	NCT04234113	Study of SO-C101 and SO-C101 in Combination With Pembrolizumab in Adult Patients With Advanced/Metastatic Solid Tumors. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04234113	Nicht E2
(774)	NCT04244552	A Phase 1b Trial of ATRC-101 in Adults With Advanced Solid Malignancies. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04244552	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(775)	NCT04303169	Substudy 02C: Safety and Efficacy of Pembrolizumab in Combination With Investigational Agents or Pembrolizumab Alone in Participants With Stage III Melanoma Who Are Candidates for Neoadjuvant Therapy (MK-3475-02C/KEYMAKER-U02). ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04303169	Nicht E1
(776)	NCT04305041	Substudy 02A: Safety and Efficacy of Pembrolizumab in Combination With Investigational Agents in Participants With Programmed Cell-death 1 (PD-1) Refractory Melanoma (MK-3475-02A/KEYMAKER-U02). ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04305041	Nicht E2
(777)	NCT04305054	Substudy 02B: Safety and Efficacy of Pembrolizumab in Combination With Investigational Agents or Pembrolizumab Alone in Participants With First Line (1L) Advanced Melanoma (MK-3475-02B/KEYMAKER-U02). ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04305054	Nicht E1
(778)	NCT04318717	Pembrolizumab and Hypofractionated Radiation Therapy for the Treatment of Mucosal Melanoma. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04318717	Nicht E2
(779)	NCT04348916	Study of ONCR-177 Alone and in Combination With PD-1 Blockade in Adult Subjects With Advanced and/or Refractory Cutaneous, Subcutaneous or Metastatic Nodal Solid Tumors or With Liver Metastases of Solid Tumors. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04348916	Nicht E2
(780)	NCT04370587	A Clinical Study of Intratumoral MVR-T3011 (T3011) Given as a Single Agent and in Combination With Intravenous Pembrolizumab in Participants With Advanced or Metastatic Solid Tumors. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04370587	Nicht E2
(781)	NCT04386967	OH2 Injection in Solid Tumors. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04386967	Nicht E2
(782)	NCT04452214	A Study of the Safety and Tolerance of CAN04 in Combination With Pembrolizumab in Subjects With Solid Tumors. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04452214	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(783)	NCT04462406	Using Biomarkers to Help Guide Safe Immunotherapy Discontinuation in Patients With Unresectable Stage IIIB-IV Melanoma, The PET-Stop Trial. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04462406	Nicht E1
(784)	NCT04513028	Beta Glucan's Effect on Pembrolizumab Immunologic Response in Stage III-IV Melanoma. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04513028	Nicht E2
(785)	NCT04570332	BO-112 With Pembrolizumab in Unresectable Malignant Melanoma. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04570332	Nicht E2
(786)	NCT04581382	Radiation Therapy, Plasma Exchange, and Immunotherapy (Pembrolizumab or Nivolumab) for the Treatment of Melanoma. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04581382	Nicht E2
(787)	NCT04609566	Brentuximab Vedotin With Pembrolizumab in Metastatic Solid Tumors. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04609566	Nicht E2
(788)	NCT04622566	Lenvatinib and Pembrolizumab in Resectable Mucosal Melanoma. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04622566	Nicht E2
(789)	NCT04633902	Phase II Study of Olaparib and Pembrolizumab in Advanced Melanoma With Homologous Recombination (HR) Mutation. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04633902	Nicht E2
(790)	NCT04657991	A Clinical Trial of Three Study Medicines (Encorafenib, Binimetinib, and Pembrolizumab) in Patients With Advanced or Metastatic Melanoma. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04657991	Nicht E1
(791)	NCT04697576	Intralesional Influenza Vaccine for the Treatment of Stage I, II, and IV Melanoma. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04697576	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(792)	NCT04700072	Substudy 02D: Safety and Efficacy of Pembrolizumab in Combination With Investigational Agents or Pembrolizumab Alone in Participants With Melanoma Brain Metastasis (MK-3475-02D/KEYMAKER-U02). ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04700072	Nicht E2
(793)	NCT04703426	Sargramostim (GM-CSF) + PD-1. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04703426	Nicht E2
(794)	NCT04708418	A Study Evaluating Whether Pembrolizumab Alone or in Combination With CMP-001 Improves Efficacy in Patients With Operable Melanoma. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04708418	Nicht E1
(795)	NCT04725331	A Clinical Trial Assessing BT-001 Alone and in Combination With Pembrolizumab in Metastatic or Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04725331	Nicht E2
(796)	NCT04768881	Safety and Efficacy of Selinexor in Combination With Pembrolizumab in Recurrent Advanced Melanoma. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04768881	Nicht E2
(797)	NCT04834973	A Trial of Tigilanol Tiglate in Combination With Pembrolizumab in Stage IIIB to IV M1c-melanoma. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04834973	Nicht E2
(798)	NCT04860076	Open-label, Uncontrolled, Non-Interventional, Retrospective Study to Evaluate Molecular Determinants of Outcome to the Immune Checkpoint Inhibitors (Anti-PD-1/Anti-PD-L1 Monoclonal Antibodies) Treatment for Solid Tumors. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04860076	Nicht E1
(799)	NCT04889118	Safety and Efficacy Study of Pembrolizumab (MK-3475) Combined With Lenvatinib (MK-7902/E7080) as First-line Intervention in Adults With Advanced Melanoma (MK-7902-003/E7080-G000-312/LEAP-003)-China Extension Study. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04889118	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(800)	NCT04902040	Plinabulin in Combination With Radiation/Immunotherapy in Patients With Select Advanced Cancers After Progression on PD-1 or PD-L1 Targeted Antibodies. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04902040	Nicht E2
(801)	NCT04904185	ImmPACT Expanded Multiple Antigen Specific Endogenously Derived T Cells (MASE-T) to Patients With Metastatic Melanoma. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04904185	Nicht E2
(802)	NCT04913025	REduced Frequency ImmuNE Checkpoint Inhibition in Cancers. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04913025	Nicht E1
(803)	NCT04913337	Study of NGM707 as Monotherapy and in Combination With Pembrolizumab in Advanced or Metastatic Solid Tumor Malignancies. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04913337	Nicht E2
(804)	NCT04955743	Pembrolizumab and Lenvatinib in Patients With Brain Metastases From Melanoma or Renal Cell Carcinoma. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04955743	Nicht E2
(805)	NCT04971499	A Study of Dapansutrile Plus Pembrolizumab in Patients With PD-1 Refractory Advanced Melanoma. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04971499	Nicht E2
(806)	NCT04977453	GI-101 as a Single Agent or in Combination With Pembrolizumab, Lenvatinib or Local Radiotherapy in Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04977453	Nicht E2
(807)	NCT04987996	GR-MD-02 + Pembrolizumab Versus Pembrolizumab Monotherapy in Melanoma and Squamous Cell Head and Neck Cancer Patients. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04987996	Nicht E1
(808)	NCT04990479	Nous-PEV: a Novel Immunotherapy for Lung Cancer and Melanoma. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04990479	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(809)	NCT04993677	A Study of SEA-CD40 Given With Other Drugs in Cancers. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04993677	Nicht E2
(810)	NCT04995094	Study of Neoadjuvant Imprime PGG and Pembrolizumab for Stage III, Resectable Melanoma. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04995094	Nicht E1
(811)	NCT05034536	Pembrolizumab + Infliximab for Metastatic Melanoma. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05034536	Nicht E1
(812)	NCT05039801	IACS-6274 With or Without Pembrolizumab for the Treatment of Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05039801	Nicht E2
(813)	NCT05091346	A Study of E7386 in Combination With Pembrolizumab in Previously Treated Participants With Selected Solid Tumors. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05091346	Nicht E1
(814)	NCT05098132	Phase 1a/1b Study of STK-012 Monotherapy and in Combination With Pembrolizumab in Subjects With Solid Tumors. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05098132	Nicht E1
(815)	NCT05105100	Peripheral T Cell Determinants of Response and Resistance to Pembrolizumab in Melanoma. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05105100	Nicht E1
(816)	NCT05155033	Phase II Trial of Combination Anti-PD-1 and Aldesleukin for Metastatic Melanoma and Renal Cell Carcinoma. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05155033	Nicht E1
(817)	NCT05155254	IO102-IO103 in Combination With Pembrolizumab Versus Pembrolizumab Alone in Advanced Melanoma (IOB-013 / KN-D18). ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05155254	Nicht E1
(818)	NCT05215574	Study of NGM831 as Monotherapy and in Combination With Pembrolizumab in Advanced or Metastatic Solid Tumors. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05215574	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(819)	NCT05229614	Immunotherapy and Carbon Ion Radiotherapy In Solid Cancers With Stable Disease. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05229614	Nicht E1
(820)	NL9473	Administration of immune checkpoint inhibitors through an elastomeric pump. A patient preference study and cost analysis. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NL9473	Nicht E1
(821)	NTR7502	Safe Stop Onderzoek: het eerder staken van nivolumab of pembrolizumab bij patiënten met gevorderd melanoom die goed reageren op deze behandeling. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NTR7502	Nicht E1

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 4-102 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 4-102 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-102 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie KEYNOTE 716

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Primäre Studienziele: - Vergleich des Rezidivfreien Überlebens (RFS) zwischen den Behandlungsarmen. Hypothese (H1): Pembrolizumab ist Placebo in Bezug auf RFS überlegen, wie vom Prüfarzt des Zentrums beurteilt. Sekundäre Studienziele: - Vergleich des Fernmetastasenfreien Überlebens (DMFS) zwischen den Behandlungsarmen. Hypothese (H2): Pembrolizumab ist Placebo in Bezug auf DMFS überlegen, wie vom Prüfarzt des Zentrums beurteilt. - Vergleich des Gesamtüberlebens Hypothese (H3): Pembrolizumab ist Placebo bezüglich des Gesamtüberlebens überlegen. - Bewertung der Sicherheit und Verträglichkeit von Pembrolizumab im Vergleich zu Placebo im Hinblick auf den Anteil der unerwünschten Ereignisse. Tertiäre und explorative Studienziele: - Vergleich der durchschnittlichen Veränderung der globalen Lebensqualität gegenüber dem Ausgangswert während des adjuvanten (Behandlungs-)Zeitraums (bis zu 21 Tage nach der letzten Verabreichung) zwischen den beiden Behandlungsarmen unter Verwendung der globalen Gesundheitszustands-/QoL-Skala des European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire (EORTC QLQ-C30). - Charakterisierung des Gesundheitsnutzens anhand der Gesundheitsnutzenwerte des EuroQoL-5-Dimensionsfragebogens (EQ-5D-5L). - Vergleich der Zeit bis zur ersten Folgetherapie zwischen den Behandlungsarmen. - Vergleich von Progressions-/Rezidivfreiem Überleben 2 (PRFS2) zwischen den Behandlungsarmen. - Identifikation von molekularen (genomische, metabolische und/oder proteomische) Biomarkern, die auf das klinische Ansprechen/die Resistenz, die Sicherheit, die pharmakodynamische Aktivität und/oder den Wirkmechanismus von Pembrolizumab hinweisen können.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Randomisierte, parallele, doppelblinde Phase-III-Studie. Die Patienten werden 1:1 in folgende Behandlungsgruppen randomisiert: Pembrolizumab

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		• Placebo
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Amendment 01 am 18.03.2019 Hinzufügen der Endpunkte Zeit bis zur Folgeoperation und Zeit bis zur Folgetherapie. Zwischenanalyseplan aktualisiert auf eine Zwischenanalyse pro Endpunkt. Klarstellung, dass Schwangerschaftstests alle drei Wochen (Q3W) und nach der letzten Dosis der Studienmedikation gemäß dem Zeitplan der Aktivitäten durchgeführt werden. Eingefügte Information, dass französische Patienten nicht nach Ethnizität analysiert werden; für Ausschlusskriterium 14: Hepatitis-B- und Hepatitis-C-Tests sind beim Screening obligatorisch; hinzugefügte Informationen in Bezug auf Richtlinien zur Dosisanpassung und zum Toxizitätsmanagement und zum dauerhaften Absetzen der Studienmedikation bei bestimmten UE. Patienten mit rezidivierender Kolitis Grad 3 sollten von der Studienmedikation abgesetzt werden. Aktualisierte deutschlandspezifische Informationen, indem dem Originaltext in Abschnitt 8.2.1 die Bildgebung von Hals und Brust hinzugefügt wurde und auf die Verwendung von Magnetresonanztomographie anstelle von Computertomographie bei pädiatrischen Populationen verwiesen wurde. Amendment 02 am 05.08.2019 Ausschlusskriterium Nr. 14: Verweis auf die obligatorische Anforderung für Hepatitis B- und C-Tests im Vereinigten Königreich entfernt. Ausschlusskriterium Nr. 15: Verweis auf die obligatorische Anforderung für Tuberkulosestests im Vereinigten Königreich entfernt Gesamten Abschnitt mit Bezug auf UK-spezifische Anforderungen entfernt. Amendment 03 am 28.09.2020 Patienten, bei denen die Krankheit erneut auftritt, werden nach Rücksprache und Genehmigung durch den Sponsor entblindet. Entfernung des Endpunktes Zeit bis zur Folgeoperation, Hinzufügen des Endpunktes Progressions-/Rezidivfreies Überleben 2. Einschlusskriterium Nr. 7 entfernt. Ausschlusskriterium Nr. 18 entfernt. Die Sprache in den Abschnitten wurde aktualisiert, um die aktuellen Bedingungen im Zusammenhang mit COVID-19 und die Möglichkeit, eine schriftliche Einverständniserklärung einzuholen, widerzuspiegeln. Amendment 04 am 11.05.2021 Die Richtlinien zur Dosisanpassung und zum Toxizitätsmanagement für irAEs wurden aktualisiert.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		„Initiierung einer nicht studienbezogenen Krebsbehandlung“ wurde entfernt.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<u>Einschlusskriterien:</u> Um an der Studie teilnehmen zu können, müssen die Probanden folgende Kriterien erfüllen: 1. Männliche oder weibliche Patienten im Alter von ≥ 12 Jahren mit chirurgisch reseziertem und histologisch/pathologisch bestätigter neuer Diagnose eines kutanen Melanoms im Stadium IIB oder IIC (T-Stadium von T3b, T4a oder T4b mit pathologisch bestätigter negativer SLN-Biopsie und ohne Hinweis auf eine regionale [N0] oder fernmetastasierende [M0] Erkrankung) gemäß den American Joint Committee on Cancer (AJCC)-Richtlinien der achten Ausgabe. 2. Die Patienten dürfen über eine vollständige chirurgische Resektion hinaus nicht zuvor wegen eines Melanoms behandelt worden sein. Hinweis: Die Patienten wurden möglicherweise vor Studieneintritt nicht mit einer Strahlentherapie für ihr Melanom behandelt. 3. Zwischen der endgültigen chirurgischen Resektion und der Randomisierung dürfen nicht mehr als 12 Wochen vergehen. Die Behandlung sollte erst nach vollständiger Wundheilung nach der Operation beginnen. Wenn es aufgrund unvorhergesehener Umstände zu einer Verzögerung von 1 bis 7 Tagen über 12 Wochen kommt, sollte die Berechtigung mit dem Sponsor besprochen und die Entscheidung dokumentiert werden. Eine Verzögerung von 1 bis 7 Tagen für die Screening-Bildgebungsanforderungen ist zulässig, wenn der Sponsor eine einwöchige Verlängerung zwischen chirurgischer Resektion und Randomisierung zugelassen hat. Hinweis: Die endgültige chirurgische Resektion wird in diesem Protokoll als vollständige Resektion des Melanoms und eine SLN-Biopsie definiert. Wenn auf die weite Exzision die SLN-Biopsie folgt (d. h. nicht gleichzeitig durchgeführt wird), dürfen zwischen den beiden chirurgischen Eingriffen nicht mehr als 12 Wochen vergehen. Wenn nach der SLN-Biopsie eine zweite große Exzision durchgeführt werden muss, wird dieses Datum zur Berechnung des endgültigen Datums der chirurgischen Resektion verwendet. 4. Keine Hinweise auf eine metastatische Erkrankung in der Bildgebung, wie durch die Beurteilung des Prüfarztes festgestellt. Alle verdächtigen Läsionen, die einer Biopsie zugänglich sind, sollten als negativ für Malignität bestätigt werden. 5. Einen Leistungsstatus von 0 oder 1 auf der ECOG-Leistungsskala zum Zeitpunkt der Einschreibung, einen Lansky-Leistungsstatus (LPS)-Wert von ≥ 50 (für Patienten ≤ 16 Jahre) oder einen Karnofsky-Leistungsstatus (KPS)-Wert von ≥ 50 (für Patienten > 16 und < 18 Jahre). 6. Der Patient muss sich vor Beginn der Studienmedikation angemessen von Toxizität und/oder Komplikationen durch die Operation erholt haben.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		7. Eine weibliche Patientin ist teilnahmeberechtigt, wenn sie nicht schwanger ist oder stillt und mindestens eine der folgenden Bedingungen zutrifft: a. Ist keine Frau im gebärfähigen Alter b. Ist eine Frau im gebärfähigen Alter und wendet eine hochwirksame Verhütungsmethode an (mit einer Misserfolgsrate von < 1 % pro Jahr) oder auf heterosexuellen Verkehr als bevorzugte und übliche Lebensweise verzichtet (langfristig und dauerhaft abstinert) während des Interventionszeitraums und für mindestens 120 Tage nach der letzten Dosis der Studienintervention. Der Prüfarzt sollte das Potenzial für ein Versagen der Verhütungsmethode (d. h. Nichteinhaltung, kürzlich begonnen) in Bezug auf die erste Dosis der Studienintervention bewerten. Des Weiteren müssen folgende Bedingungen erfüllt sein: c. Eine Frau im gebärfähigen Alter muss innerhalb von 72 Stunden vor der ersten Dosis der Studienintervention einen negativen hochempfindlichen Schwangerschaftstest ([Urin oder Serum] gemäß den örtlichen Vorschriften) aufweisen. d. Wenn ein Urintest nicht als negativ bestätigt werden kann (z. B. ein mehrdeutiges Ergebnis), ist ein Serum-Schwangerschaftstest erforderlich. In solchen Fällen muss die Patientin bei positivem Serumschwangerschaftsergebnis von der Teilnahme ausgeschlossen werden. e. Der Prüfarzt ist verantwortlich für die Überprüfung der Krankengeschichte, Menstruationsgeschichte und jüngste sexuelle Aktivität, um das Risiko für die Aufnahme einer Frau mit einer frühen unentdeckten Schwangerschaft zu verringern. f. Die Anwendung von Verhütungsmitteln durch Frauen sollte mit den örtlichen Vorschriften bezüglich der Verhütungsmethoden für diejenigen, die an klinischen Studien teilnehmen, übereinstimmen. 8. Der Patient (oder ggf. ein gesetzlich zulässiger Vertreter) gibt eine dokumentierte Einverständniserklärung/Einwilligung für die Studie ab und stimmt der Erhebung von DMFS- und Gesamtüberleben-Daten zu, bis diese Studienendpunkte erreicht sind. 9. Der Patient gibt sein Einverständnis/Zustimmung für zukünftige biomedizinische Forschung. Der Patient kann jedoch an der Hauptstudie teilnehmen, ohne an zukünftiger biomedizinischer Forschung teilzunehmen. 10. Adäquate Organfunktion, definiert als a. Hämatologische Parameter: absolute Neutrophilenzahl: $\geq 1.500/\mu\text{l}$, Thrombozyten $\geq 100.000/\mu\text{l}$, Hämoglobin $\geq 9 \text{ g/dl}$ oder $\geq 5,6 \text{ mmol/l}$ b. Nierenparameter: Kreatinin oder Gemessene oder berechnete Kreatinin-Clearance (GFR kann auch anstelle von Kreatinin oder CrCl verwendet werden) $\leq 1,5 \times$ Obergrenze des Normalwertes (ULN) oder

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		≥ 30 ml/min für Patienten mit Kreatininspiegeln $> 1,5 \times \text{ULN}$ der Institution c. Leberparameter: Gesamtbilirubin $\leq 1,5 \times \text{ULN}$ oder direktes Bilirubin $\leq \text{ULN}$ für Personen mit Gesamtbilirubin $> 1,5 \text{ ULN}$, Aspartat-Aminotransferase (AST) und Alanin-Aminotransferase (ALT) $\leq 2,5 \times \text{ULN}$ oder AST und ALT $\leq 5 \times \text{ULN}$ für Personen mit Lebermetastasen d. Gerinnungsparameter: Prothrombinzeit (PTZ)/International Normalized Ratio (INR) und aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT) $\leq 1,5 \times \text{ULN}$, es sei denn der Proband erhält eine Therapie mit Antikoagulanzen und PTZ/ Partielle Thromboplastinzeit (PTTZ) liegen innerhalb des therapeutischen Bereichs des vorgesehenen Einsatzes des Antikoagulans <u>Ausschlusskriterien:</u> Folgende Kriterien führen zum Ausschluss von Probanden: - Bekannte zusätzliche maligne Erkrankung, die fortschreitet oder innerhalb der letzten 5 Jahre eine aktive antineoplastische Therapie (einschließlich Hormontherapie) benötigt hat. Hinweis: Patienten mit Basalzellkarzinom der Haut, Plattenepithelkarzinom der Haut oder Carcinoma in situ (z. B. Mammakarzinom, Gebärmutterhalskrebs in situ), die einer potenziell kurativen Therapie unterzogen wurden, sind nicht ausgeschlossen. Hinweis: Patienten mit einer Vorgeschichte von nicht ulzerierten kutanen/akralen primären Melanomen < 1 mm Tiefe ohne Lymphknotenbeteiligung sind in dieser Studie zugelassen. Patienten mit einem früheren Melanom, das ulzeriert, ≥ 1 mm tief war, mit Lymphknotenbefall, Metastasen oder über eine chirurgische Resektion hinaus behandelt wurde (z. B. Strahlentherapie), sind für diese Studie nicht geeignet. Patienten mit synchronen Melanomen, bei denen nicht untersuchte Läsionen nicht ulzeriert und < 1 mm tief sind, sind in der Studie erlaubt. Patienten mit Schleimhaut- oder Aderhautmelanomen in der Vorgeschichte sind von dieser Studie ausgeschlossen, auch wenn Diagnose und Behandlung vor > 5 Jahren abgeschlossen wurden. - Diagnose von Immunschwäche oder Erhalt einer chronischen systemischen Steroidtherapie (in einer Dosierung von mehr als 10 mg täglich Prednisonäquivalent) oder eine andere Form der immunsuppressiven Therapie innerhalb von 7 Tagen vor der ersten Dosis des Studienmedikaments. Hinweis: Die Anwendung von inhalativen oder topischen Steroiden und systemischen Steroiden in physiologischen Dosen von Kortikosteroiden (bis zu 5 mg/m²/Tag

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Prednisonäquivalent mit einer maximalen Dosis von 10 mg täglich) ist in der Studie erlaubt. - Wenn sich der Patient einer größeren Operation unterzogen hat, muss er sich vor Beginn der Studienmedikation angemessen von der Toxizität und/oder den Komplikationen des Eingriffs erholt haben. - Frauen im gebärfähigen Alter, die innerhalb von 72 Stunden vor der Randomisierung einen positiven Urin-Schwangerschaftstest haben. Wenn der Urintest positiv ist oder nicht als negativ bestätigt werden kann, ist ein Serum-Schwangerschaftstest erforderlich. Hinweis: Für den Fall, dass zwischen dem Screening-Schwangerschaftstest und der ersten Dosis der Studienmedikation 72 Stunden vergangen sind, muss ein weiterer Schwangerschaftstest (Urin oder Serum) durchgeführt werden und negativ sein, damit die Patientin mit der Einnahme der Studienmedikation beginnen kann. - Vorherige Therapie mit einem Anti-PD-1-, Anti-PD-L1- oder Anti-PD-L2-Mittel oder mit einem Mittel, das auf einen anderen stimulierenden oder koinhibitorischen T-Zell-Rezeptor gerichtet ist (z. B. CTLA-4, OX-40, CD137). - Zuvor eine systemische Krebstherapie gegen Melanom erhalten, einschließlich Prüfsubstanzen. - Innerhalb von 30 Tagen vor der ersten Dosis des Studienmedikaments einen Lebendimpfstoff erhalten. - Derzeit an einer Studie mit einem Prüfpräparat beteiligt oder hat daran teilgenommen oder hat ein Prüfgerät innerhalb von 4 Wochen vor der ersten Dosis der Studienmedikation verwendet. Hinweis: Patienten, die in die Nachbeobachtungsphase einer Prüfstudie eingetreten sind, können teilnehmen, solange es 4 Wochen nach der letzten Dosis des vorherigen Prüfpräparats vergangen ist. - Schwere Überempfindlichkeit ($\geq$ Grad 3) gegen einen der Hilfsstoffe von Pembrolizumab. - Aktive Autoimmunerkrankung, die in den letzten 2 Jahren eine systemische Behandlung erforderte (d. h. mit der Verwendung von krankheitsmodifizierenden Mitteln, Kortikosteroiden oder immunsuppressiven Medikamenten). Eine Ersatztherapie (z. B. Thyroxin, Insulin oder eine physiologische Kortikosteroid-Ersatztherapie bei Nebennieren- oder Hypophyseninsuffizienz) gilt nicht als Form der systemischen Behandlung und ist zulässig. - Vorgeschichte von (nicht infektiöser) Pneumonitis, die Steroide erforderte, oder hat eine aktuelle Pneumonitis. - Aktive Infektion, die eine systemische Therapie erfordert. - Bekannte Vorgeschichte einer Infektion mit dem humanen Immundefizienzvirus (HIV). Es sind keine HIV-Tests

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		erforderlich, es sei denn, dies wird von der örtlichen Gesundheitsbehörde vorgeschrieben. Hinweis: Für Deutschland ist ein HIV-Test verpflichtend. 14. Bekannte Vorgeschichte von Hepatitis B (definiert als Hepatitis-B-Oberflächenantigen-reaktiv) oder bekanntermaßen aktives Hepatitis-C-Virus (definiert als Hepatitis-C-Virus-RNA [qualitativ] nachgewiesen) Infektion. Es sind keine Tests auf Hepatitis B und Hepatitis C erforderlich, es sei denn, dies wird von der örtlichen Gesundheitsbehörde vorgeschrieben. Hinweis: Für Deutschland und Frankreich ist ein Test auf Hepatitis B und C obligatorisch. 15. Vorgeschichte von aktiver Tuberkulose (<i>Bacillus tuberculosis</i>). Hinweis: Für Deutschland besteht eine Tuberkulose-Testpflicht. 16. Vorgeschichte oder aktuelle Hinweise auf eine Erkrankung, Therapie oder Laboranomalie, die die Ergebnisse der Studie verfälschen, die Teilnahme des Patienten für die gesamte Dauer der Studie beeinträchtigen oder nicht im besten Interesse des Patienten liegen könnten, nach Meinung des behandelnden Prüfarztes. 17. Bekannte psychiatrische oder Drogenmissbrauchsstörung, die die Fähigkeit des Patienten beeinträchtigen würde, mit den Anforderungen der Studie zusammenzuarbeiten. 18. Allogene Gewebe-/Festorgantransplantation.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Die Studie wurde an 141 Zentren in 16 Ländern durchgeführt: Australien, Belgien, Brasilien, Chile, Deutschland, Frankreich, Israel, Italien, Japan, Kanada, Polen, Schweiz, Spanien, Südafrika, Vereinigtes Königreich, Vereinigte Staaten
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Pembrolizumab Pädiatrische Patienten erhalten 2 mg/kg (maximal 200 mg) Pembrolizumab als intravenöse (i.v.) Infusion alle 3 Wochen (Q3W; 21-Tages-Zyklen) für bis zu 17 Zyklen in einem doppelblinden Design in Teil 1. Erwachsene Patienten erhalten 200 mg Pembrolizumab als i.v. Infusion Q3W (21-Tages-Zyklen) für bis zu 17 Zyklen in einem doppelblinden Design in Teil 1. Patienten, die 17 Pembrolizumab-Zyklen abgeschlossen haben und ein Wiederauftreten der Krankheit erfahren, können berechtigt sein, zusätzliche Pembrolizumab-Zyklen in Teil 2 in einem Open-Label-Design zu erhalten. In Teil 2 erhalten die Patienten bis zu 17 Zyklen Pembrolizumab bei einem resezierbaren Rezidiv oder bis zu 35 Zyklen Pembrolizumab bei einem nicht resezierbaren Rezidiv. Patienten mit Fernmetastasen können unter bestimmten Umständen bis zu 35 Zyklen Pembrolizumab erhalten. Placebo Die Patienten erhalten Kochsalzlösung als Placebo durch eine i.v. Infusion Q3W (21-Tage-Zyklen) für bis zu 17 Zyklen in einem doppelblinden Design in Teil 1. Patienten, die 17 Zyklen mit Placebo abgeschlossen haben und ein Wiederauftreten der

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Krankheit erfahren, können teilnahmeberechtigt sein Pembrolizumab in Teil 2 in einem Open-Label-Design zu erhalten. In Teil 2 erhalten die Patienten bis zu 17 Zyklen Pembrolizumab bei einem resezierbaren Rezidiv oder bis zu 35 Zyklen Pembrolizumab bei einem nicht resezierbaren Rezidiv. Patienten mit Fernmetastasen können unter bestimmten Umständen bis zu 35 Zyklen Pembrolizumab erhalten.
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	Primäres Zielkriterium: Die nichtparametrische Kaplan-Meier-Methode wird verwendet, um das RFS in jeder Behandlungsgruppe zu schätzen. Der Behandlungsunterschied bei RFS wird durch den stratifizierten Log-Rank-Test bewertet. Ein stratifiziertes Proportional-Hazard-Modell von Cox mit der „Efron’s tie handling“-Methode wird verwendet, um das Ausmaß des Behandlungsunterschieds (d. h. das Hazard Ratio, HR) zwischen den Behandlungsarmen zu bewerten. Das HR und sein 95 %-KI aus dem stratifizierten Cox-Modell werden berichtet. Für RFS werden Kaplan-Meier-Schätzungen und die entsprechenden 95 %-KI zu bestimmten Nachsorgezeitpunkten bereitgestellt. Die für die Randomisierung verwendeten Stratifizierungsfaktoren werden sowohl auf den stratifizierten Log-Rank-Test als auch auf das stratifizierte Cox-Modell angewendet. Sekundäre Zielkriterien: - Nichtparametrische kumulative Inzidenzkurven werden verwendet, um die Kurven der „Zeit bis zur Metastasierung“ für DMFS abzuschätzen. Der Behandlungsunterschied im Risiko für metastasierende Erkrankungen wird durch den stratifizierten Log-Rank-Test bewertet. Ein stratifiziertes Proportional-Hazard-Modell von Cox mit der „Efron’s tie handling“-Methode wird verwendet, um das Ausmaß des Behandlungsunterschieds (Hazard-Ratio) zu bewerten. Das HR und sein 95 %-KI aus dem stratifizierten Cox-Modell mit einer einzigen Behandlungskovariate werden berichtet. Patienten ohne dokumentierte metastasierende Krankheitsdiagnose (und am Leben) werden zum Datum ihrer letzten Krankheitsbewertung zensiert. - Zur Schätzung der Überlebenskurven wird die nichtparametrische Kaplan-Meier-Methode verwendet. Der Behandlungsunterschied beim Gesamtüberleben wird durch den stratifizierten Log-Rank-Test bewertet. Ein stratifiziertes Proportional-Hazard-Modell von Cox mit der „Efron’s tie handling“-Methode wird verwendet, um das Ausmaß des Behandlungsunterschieds (Hazard Ratio) zu bewerten. Das HR und sein 95 %-KI aus dem stratifizierten Cox-Modell mit einer einzigen Behandlungskovariate werden berichtet. Die für die Randomisierung verwendeten Stratifizierungsfaktoren werden als für die Analyse verwendete Stratifizierungsfaktoren sowohl

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		auf den stratifizierten Log-Rank-Test als auch auf das stratifizierte Cox-Modell angewendet. Für das Gesamtüberleben werden Kaplan-Meier-Schätzungen und die entsprechenden 95 %-KI zu bestimmten Nachsorgezeitpunkten bereitgestellt. Patienten ohne dokumentierten Tod zum Zeitpunkt der Analyse werden zum Zeitpunkt der letzten Nachuntersuchung zensiert.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Amendment 01 am 18.03.2019 Hinzufügen der Endpunkte Zeit bis zur Folgeoperation und Zeit bis zur ersten Folgeoperation. Zwischenanalyseplan aktualisiert auf eine Zwischenanalyse pro Endpunkt. Amendment 03 am 28.09.2020 Patienten, bei denen die Krankheit erneut auftritt, werden nach Rücksprache und Genehmigung durch den Sponsor entblindet. Entfernung des Endpunktes Zeit bis zur Folgeoperation, hinzufügen des Endpunktes Progressions-/Rezidivfreies Überleben 2 (PRFS2). Die Sprache in den Abschnitten wurde aktualisiert, um die aktuellen Bedingungen im Zusammenhang mit COVID-19 und die Möglichkeit, eine schriftliche Einverständniserklärung einzuholen, widerzuspiegeln.
7	Fallzahl	Die geplante Stichprobengröße beträgt ca. 954 Patienten.
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	RFS ist der primäre Endpunkt. Die endgültige RFS-Analyse ist ereignisgesteuert und wird durchgeführt, nachdem ungefähr 179 RFS-Ereignisse beobachtet wurden, es sei denn, die Studie wird vorzeitig beendet. Dies kann etwa 48 Monate nach der Randomisierung des ersten Patienten auftreten (abhängig von der Einschreibungsrate und der Häufungsrate von Ereignissen). Mit einem Alpha von 2,5 % (einseitig) und einer Stichprobengröße von 954 hat die Studie eine Gesamtpower von 92 % für RFS, unter der Annahme, dass das wahre Hazard Ratio (Pembrolizumab vs. Placebo) 0,60 beträgt. Diese Berechnungen basieren auf den folgenden Annahmen: • RFS folgt einem „Cure“-Modell mit einem langfristigen RFS von 50 % und einem geschätzten 60-Monats-RFS von 68 %; • Einschreibungszeitraum von 16 Monaten und mindestens 32 Monate Nachbeobachtung; • Jährliche Abbrecherquote von 4,7 %.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Für diese Studie sind fünf vorläufige Wirksamkeitsanalysen geplant, um RFS, DMFS und Gesamtüberleben zu bestimmen. Die Ergebnisse der Interimsanalysen werden von einem externen Datenüberwachungsausschuss (eDMC) überprüft, der dem Sponsor Empfehlungen zur Fortsetzung, Änderung oder Beendigung der Studie unterbreitet. Alle Patienten werden randomisiert in die Studie aufgenommen, bevor die erste Interimsanalyse durchgeführt wird.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		- Interimsanalyse I: Geplant bei ca. 128 beobachteten RFS-Ereignissen, etwa 33 Monate nachdem der erste Patient randomisiert wurde. Primärer Zweck: Erste Zwischenanalyse von RFS - Interimsanalyse II: Geplant bei ca. 179 beobachteten RFS-Ereignissen, etwa 48 Monate nachdem der erste Patient randomisiert wurde. Primärer Zweck: Abschließende Analyse von RFS - Interimsanalyse III: Geplant bei ca. 146 beobachteten DMFS-Ereignissen, etwa 60 Monate nachdem der erste Patient randomisiert wurde. Primärer Zweck: Erste Zwischenanalyse von DMFS - Interimsanalyse IV: Geplant bei ca. 195 beobachteten DMFS-Ereignissen, etwa 108 Monate nachdem der erste Patient randomisiert wurde. Primärer Zweck: Endgültige Analyse von DMFS - Interimsanalyse V: Geplant bei ca. 154 beobachteten Gesamtüberleben-Ereignissen, etwa 120 Monate nachdem der erste Patient randomisiert wurde. Primärer Zweck: Erste Zwischenanalyse des Gesamtüberleben
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Behandlungszuweisung/Randomisierung erfolgt zentral unter Verwendung eines Interactive-Response-Technologie-Systems (IRT). Es gibt 2 Behandlungsarme der Studie. Die Patienten werden nach dem Zufallsprinzip im Verhältnis 1:1 der Studienmedikation mit Pembrolizumab oder der Studienbehandlung mit Placebo (Kochsalzlösung) zugeteilt.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Behandlungszuweisung/Randomisierung wird nach folgenden Faktoren stratifiziert: - Melanom im T-Stadium nur für Erwachsene (T3b, T4a, T4b) - Ein separates Stratum für Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren
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 Behandlungszuweisung/Randomisierung erfolgt zentral unter Verwendung eines IRT im Zuteilungsverhältnis 1:1 in die beiden Behandlungsarme.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Der Sponsor generiert die randomisierte Zuteilungssequenz für die Zuordnung der Behandlung. Die Randomisierung wird in IRT implementiert.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Es liegt ein doppelblindes Studiendesign vor. a + b + c) Der Patient und der Prüfer, der an der Verabreichung der Studienmedikation oder der klinischen Bewertung der Patienten beteiligt ist, sind sich der Gruppenzuweisungen nicht bewusst.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht zutreffend.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<u>Intention-To-Treat (ITT)</u> Die ITT-Population dient als Population für primäre Wirksamkeitsanalysen. Alle randomisierten Patienten werden in diese Population aufgenommen. Die Patienten werden der Behandlungsgruppe zugeordnet, in welche sie randomisiert wurden. <u>All-Participants-as-Treated (APaT)</u> Die Population APaT wird für die Analyse der Sicherheitsdaten in dieser Studie verwendet. Die APaT-Population besteht aus allen randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Die Patienten werden in die Behandlungsgruppe aufgenommen, die der Studienmedikation entspricht, die sie tatsächlich für die Analyse der Sicherheitsdaten unter Verwendung der APaT-Population erhalten haben. Für die meisten Patienten wird dies die Behandlungsgruppe sein, der sie randomisiert zugeteilt wurden. Patienten, die während des gesamten Behandlungszeitraums eine falsche Studienmedikation erhalten, werden in die Behandlungsgruppe aufgenommen, die der tatsächlich erhaltenen Studienmedikation entspricht. Jeder Patient, der für einen Zyklus die falsche Studienmedikation, aber für alle anderen Zyklen die richtige Behandlung erhält, wird gemäß der

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		randomisierten Behandlungsgruppe analysiert, und es wird eine Schilderung für alle Ereignisse bereitgestellt, die während des Zyklus auftreten, für die der Patient eine falsche Dosis erhält. <u>PRO-Analysepopulation</u> PRO-Analysen basieren auf der Full Analysis Set (FAS)-Population, definiert als Patienten, für welche mindestens eine Erhebung patientenberichteter Endpunkte vorliegt und die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Primäres Zielkriterium <u>Rezidivfreies Überleben (RFS)</u> • Analysepopulation: ITT • Vergleich von Pembrolizumab und Placebo mittels stratifiziertem Log-Rank-Test. • Schätzung des HR mithilfe eines stratifizierten Cox-Regressions-Modells („Efron’s tie handling“-Methode). Sekundäre Zielkriterien <u>Fernmetastasenfreies Überleben (DMFS)</u> • Analysepopulation: ITT • Vergleich von Pembrolizumab und Placebo mittels stratifiziertem Log-Rank-Test. • Schätzung des HR mithilfe eines stratifizierten Cox-Regressions-Modells („Efron’s tie handling“-Methode). <u>Gesamtüberleben</u> • Analysepopulation: ITT • Vergleich von Pembrolizumab und Placebo mittels stratifiziertem Log-Rank-Test. • Schätzung des HR mithilfe eines stratifizierten Cox-Regressions-Modells („Efron’s tie handling“-Methode).
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Um zu bestimmen, ob der Behandlungseffekt über verschiedene Subgruppen hinweg konsistent ist, wird der Schätzwert des Behandlungseffekts zwischen den Gruppen (mit einem nominellen 95 %-KI) für den primären Endpunkt geschätzt und innerhalb jeder Kategorie der folgenden Klassifikation aufgetragen: • T-Klassifikation (T3b vs. T4a vs. T4b) • Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre) • Geschlecht (männlich vs. weiblich) • Abstammung (nicht-weiß vs. weiß) • ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1) oder äquivalenter KPS- oder LPS-Status
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe Flow-Chart.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
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	In den Pembrolizumab-Arm wurden a) 487 Probanden randomisiert, b) 483 tatsächlich behandelt, c) 487 in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt (ITT-Population). In den Placebo-Arm wurden a) 489 Probanden randomisiert, b) 486 tatsächlich behandelt, c) 489 in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt (ITT-Population).
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	In der Pembrolizumab-Gruppe brachen 162 (34 %) Probanden die Therapie aus folgenden Gründen ab: • Unerwünschtes Ereignis: 85 (18 %) - Mit COVID-19 assoziiert: 1 (1 %) • Entscheidung des Prüfarztes: 9 (2 %) • Verletzung des Protokolls: 4 (1 %) • Rückfall/Rezidiv: 25 (5 %) • Rücknahme der Einverständniserklärung: 39 (8 %) - Mit COVID-19 assoziiert: 6 (1 %) In der Placebo-Gruppe brachen 116 (24 %) Probanden die Therapie aus folgenden Gründen ab: • Unerwünschtes Ereignis: 23 (5 %) - Mit COVID-19 assoziiert: 1 (1 %) • Lost to Follow-up: 1 (1 %) • Non-Compliance mit der Studientherapie: 1 (1 %) • Entscheidung des Prüfarztes: 4 (1 %) - Mit COVID-19 assoziiert: 2 (1 %) • Verletzung des Protokolls: 1 (1 %) • Rückfall/Rezidiv: 60 (12 %) - Mit COVID-19 assoziiert: 1 (1 %) • Rücknahme der Einverständniserklärung: 26 (8 %) - Mit COVID-19 assoziiert: 7 (1 %)
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Erste Visite des ersten Patienten: 12.09.2018; Studie laufend.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Nicht zutreffend.
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

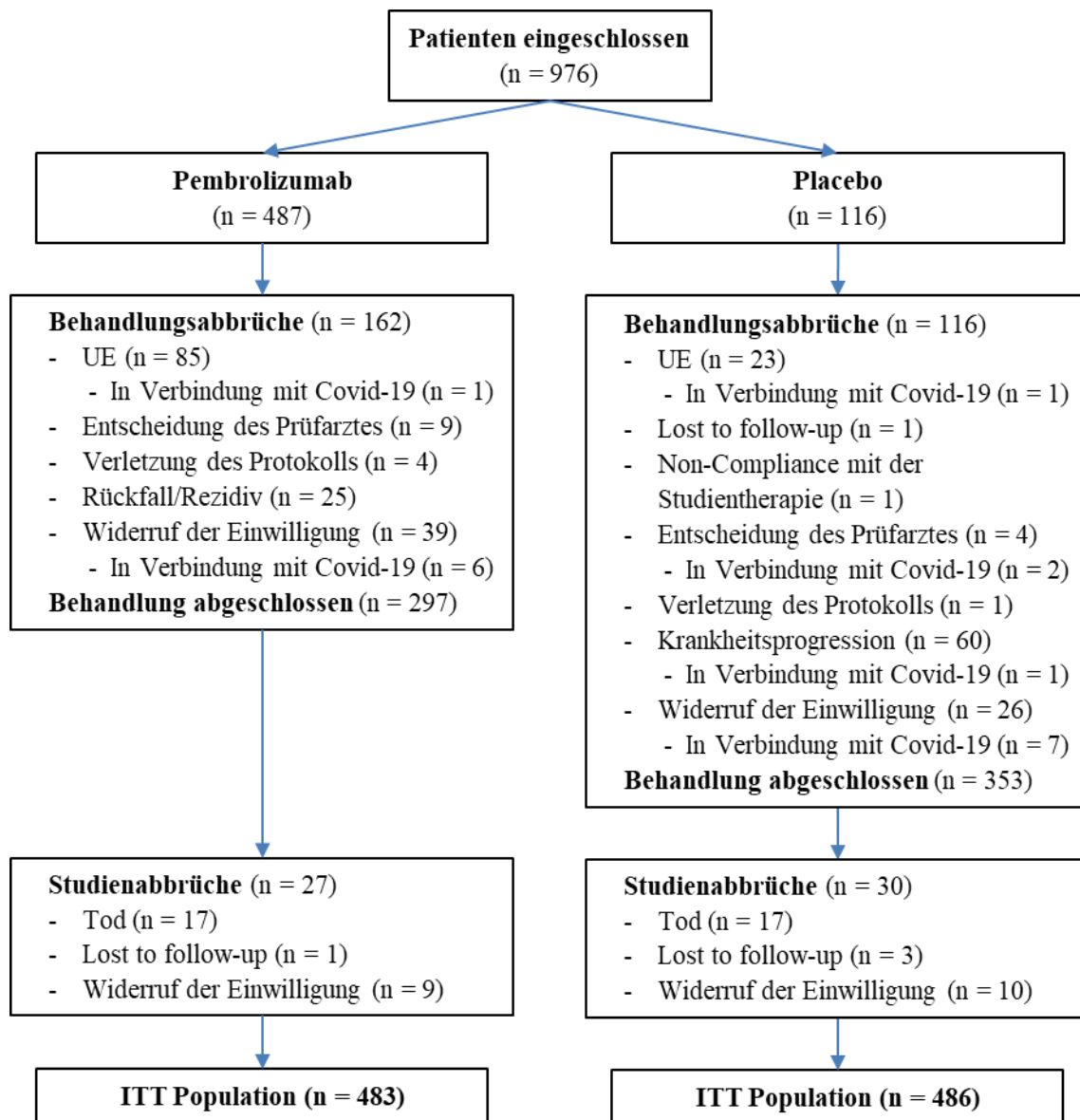


Abbildung 70: Flow-Chart für die Studie KEYNOTE 716

Bei der zur Beschreibung des Zusatznutzens in der pädiatrischen Population herangezogenen Studie KEYNOTE 051 handelt es sich um eine einarmige, nicht kontrollierte und offen geführte Studie. Studiendesign und -methodik werden entsprechend nach TREND dargestellt.

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. Quellspezifische 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 4-103 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie KEYNOTE 716

Studie: KEYNOTE 716

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Merck Sharp & Dohme Corp., a Subsidiary of Merck & Co., Inc., NJ, USA (MSD). Studienbericht KEYNOTE 716 (P716V03MK3475): Adjuvant Therapy with Pembrolizumab versus Placebo in Resected High-risk Stage II Melanoma: A Randomized, Double-blind Phase 3 Study. 2022.	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:

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:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Erzeugung der Randomisierungssequenz wurde in der Studie KEYNOTE 716 adäquat durchgeführt, die Gruppenzuteilung fand verdeckt statt. In dieser doppelblinden Studie waren sowohl Patienten als auch behandelnde Personen verblindet. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren wurden nicht identifiziert.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: Rezidivfreies Überleben****1. Verblindung der Endpunkterheber**

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

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 Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. Der Endpunkt Rezidivfreies Überleben wurde innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die alle randomisierten Patienten einschloss, unabhängig davon, ob sie die Studienmedikation erhalten haben oder nicht. Die Auswertung des Endpunkts erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hat stattgefunden. Sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren liegen nicht vor. Auch gibt es keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

Endpunkt: Fernmetastasenfreies Überleben

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

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 Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. Der Endpunkt Fernmetastatsenfreies Überleben wurde innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die alle randomisierten Patienten einschloss, unabhängig davon, ob sie die Studienmedikation erhalten haben oder nicht. Die Auswertung des Endpunkts erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hat stattgefunden. Sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren liegen nicht vor. Auch gibt es keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

Endpunkt: Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunkts erfolgte nicht verblindet, da in der Studie KEYNOTE 716 eine Entblindung stattfand, sobald ein Rezidiv auftrat.

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 Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. Der Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod wurde innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die alle randomisierten Patienten einschloss, unabhängig davon, ob sie die Studienmedikation erhalten haben oder nicht. Die Auswertung des Endpunkts erfolgte nicht verblindet, da in der Studie KEYNOTE 716 eine Entblindung stattfand, sobald ein Rezidiv auftrat. Eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hat stattgefunden. Sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren liegen nicht vor. Auch gibt es keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

Endpunkt: Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

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 Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. Die Einschätzung der Krankheitssymptomatik und des Gesundheitszustands erfolgte durch den verblindeten Patienten. 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 Patienten, 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 ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunkts erfolgte nicht verblindet, da in der Studie KEYNOTE 716 eine Entblindung stattfand, sobald ein Rezidiv auftrat.

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 Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. Der ergänzende Morbiditätsendpunkt Progressions-/Rezidivfreies Überleben 2 (PRFS2) wurden innerhalb der ITT-Population ausgewertet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hat stattgefunden. Die Auswertung des Endpunkts erfolgte nicht verblindet, da in der Studie KEYNOTE 716 eine Entblindung stattfand, sobald ein Rezidiv auftrat.. Sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren, liegen nicht vor, und es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

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 Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. Die Einschätzung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität erfolgte durch den verblindeten Patienten. Die Auswertung wurde in der FAS-Population gemäß ITT-Prinzip und ICH E9 Richtlinie durchgeführt. Diese umfasst alle Patienten, 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:

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 Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. Die Auswertung des Endpunkts erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hat stattgefunden. Der Endpunkt Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten wurde innerhalb der APaT-Population durchgeführt. Diese umfasst alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren, liegen nicht vor. Auch gibt es keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT)**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

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 Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. Die Auswertung des Endpunkts erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hat stattgefunden. Der

Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT) wurde innerhalb der APaT-Population ausgewertet. Diese umfasst alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren, liegen nicht vor. Auch gibt es keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

Endpunkt: Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI)**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

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 Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. Die Auswertung des Endpunkts erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hat stattgefunden. Der Endpunkt Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI) wurde innerhalb der APaT-Population ausgewertet. Diese umfasst alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten

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

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.