

# Pembrolizumab (Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs, HER2- positiv)

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

A horizontal bar with a dark blue background and white text. The text 'DOSSIERBEWERTUNG' is centered within the bar. Below the bar is a row of 18 small squares in various shades of blue and grey.

**DOSSIERBEWERTUNG**

Projekt: A24-01

Version: 1.0

Stand: 26.03.2024

IQWiG-Berichte – Nr. 1752

DOI: 10.60584/A24-01

# Impressum

## Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

## Thema

Pembrolizumab (Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs, HER2-positiv) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

## Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

## Datum des Auftrags

03.01.2024

## Interne Projektnummer

A24-01

## DOI-URL

<https://dx.doi.org/10.60584/A24-01>

## Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen  
Im Mediapark 8  
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: [berichte@iqwig.de](mailto:berichte@iqwig.de)

Internet: [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de)

**ISSN: 1864-2500**

**Zitiervorschlag**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Pembrolizumab (Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs, HER2-positiv); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2024 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: <https://dx.doi.org/10.60584/A24-01>.

**Schlagwörter**

Pembrolizumab, Magentumoren, Ösophagustumoren, Nutzenbewertung, NCT03615326

**Keywords**

Pembrolizumab, Stomach Neoplasms, Esophageal Neoplasms, Benefit Assessment, NCT03615326

**Medizinisch-fachliche Beratung**

- Ingo Schmidt-Wolf

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

**Beteiligung von Betroffenen**

Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen ein.

**An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG**

- Jonas Goretzko
- Nadia Abu Rajab
- Merlin Bittlinger
- Deborah Ingenhag-Reister
- Claudia Kapp
- Anke Schulz
- Volker Vervölgyi
- Pamela Wronski

# Inhaltsverzeichnis

	<b>Seite</b>
<b>1</b>	<b>Hintergrund..... 1</b>
<b>1.1</b>	<b>Zugelassenes Anwendungsgebiet ..... 1</b>
<b>1.2</b>	<b>Verlauf des Projekts ..... 1</b>
<b>1.3</b>	<b>Verfahren der frühen Nutzenbewertung ..... 2</b>
<b>1.4</b>	<b>Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments..... 2</b>
<b>2</b>	<b>Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige) ..... 4</b>
<b>Teil I:</b>	<b>Nutzenbewertung ..... I.1</b>
<b>Teil II:</b>	<b>Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie..... II.1</b>

## **1 Hintergrund**

### **1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet**

Pembrolizumab ist für mehrere Anwendungsgebiete zugelassen. Die vorliegende Dossierbewertung bezieht sich ausschließlich auf folgendes Anwendungsgebiet:

Pembrolizumab ist in Kombination mit Trastuzumab sowie einer fluoropyrimidin- und platinbasierten Chemotherapie zur Erstlinienbehandlung des lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierenden HER2-positiven Adenokarzinoms des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs bei Erwachsenen mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS  $\geq$  1) angezeigt.

### **1.2 Verlauf des Projekts**

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Pembrolizumab (in Kombination mit Trastuzumab und einer fluoropyrimidin- und platinbasierten Chemotherapie) gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 03.01.2024 übermittelt.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Für die Bewertung war zudem die Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen ein.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die

entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

### 1.3 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu der Dossierbewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)).

### 1.4 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 2 Teile, jeweils ggf. plus Anhänge. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

<b>Teil I – Nutzenbewertung</b>	
Kapitel I 1	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung</li> </ul>
Kapitel I 2 bis I 5	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail</li> <li>▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht</li> </ul>
<b>Teil II – Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie</b>	
Kapitel II 1 und II 2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dokuments des pU: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen)</li> <li>▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)</li> </ul>
pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Bei der Dossierbewertung werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [1]). Kommentare zum Dossier und zum Vorgehen des pU sind an den jeweiligen Stellen der Nutzenbewertung beschrieben.

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.



## 2 Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige)

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Satz 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von dem Berater ein ausgefülltes Formular „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der Person anhand des „Formblatts zur Offenlegung von Beziehungen“. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Schmidt-Wolf, Ingo	ja	nein	nein	nein	ja	nein	nein

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ wurden folgende 7 Fragen gestellt:

*Frage 1:* Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband angestellt oder für diese / dieses / diesen selbstständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig?

*Frage 2:* Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor eine Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. eine Klinik, eine Einrichtung der Selbstverwaltung, eine Fachgesellschaft, ein Auftragsforschungsinstitut), ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Medizinproduktehersteller oder einen industriellen Interessenverband beraten (z. B. als Gutachter/-in, Sachverständige/r, in Zusammenhang mit klinischen Studien als Mitglied eines sogenannten Advisory Boards / eines Data Safety Monitoring Boards [DSMB] oder Steering Committees)?

*Frage 3:* Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

*Frage 4:* Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband sogenannte Drittmittel erhalten (d. h. finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen)? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

*Frage 5:* Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen, z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse erhalten von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen,

einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

*Frage 6:* Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einem Auftragsforschungsinstitut), eines pharmazeutischen Unternehmens, eines Medizinprodukteherstellers oder eines industriellen Interessenverbands? Besitzen Sie Anteile eines sogenannten Branchenfonds, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Medizinproduktehersteller ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis, ein Medizinprodukt, eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

*Frage 7:* Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer medizinischen Leitlinie oder klinischen Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht von unvoreingenommenen Betrachtenden als Interessenkonflikt bewertet werden können, z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen?

## Teil I: Nutzenbewertung

# I Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>I Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>I.3</b>
<b>I Abkürzungsverzeichnis .....</b>	<b>I.5</b>
<b>I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung .....</b>	<b>I.6</b>
<b>I 2 Fragestellung.....</b>	<b>I.12</b>
<b>I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool .....</b>	<b>I.13</b>
<b>I 3.1 Eingeschlossene Studien .....</b>	<b>I.13</b>
<b>I 3.2 Studiencharakteristika .....</b>	<b>I.14</b>
I 3.2.1 Relevante Teilpopulation.....	I.21
I 3.2.2 Datenschnitte .....	I.22
I 3.2.3 Geplante Dauer der Nachbeobachtung.....	I.22
I 3.2.4 Charakterisierung der relevanten Teilpopulation .....	I.24
I 3.2.5 Angaben zum Studienverlauf .....	I.24
I 3.2.6 Folgetherapien.....	I.26
I 3.2.7 Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) .....	I.26
<b>I 3.3 Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen         Versorgungskontext.....</b>	<b>I.26</b>
<b>I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen .....</b>	<b>I.27</b>
<b>I 4.1 Eingeschlossene Endpunkte .....</b>	<b>I.27</b>
<b>I 4.2 Verzerrungspotenzial .....</b>	<b>I.30</b>
<b>I 4.3 Ergebnisse .....</b>	<b>I.32</b>
<b>I 4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren.....</b>	<b>I.37</b>
<b>I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....</b>	<b>I.38</b>
<b>I 5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene .....</b>	<b>I.38</b>
<b>I 5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen .....</b>	<b>I.40</b>
<b>I 6 Literatur .....</b>	<b>I.42</b>
<b>I Anhang A Suchstrategien.....</b>	<b>I.44</b>
<b>I Anhang B Ergänzende Darstellung der Charakterisierung der Studienpopulation.....</b>	<b>I.45</b>
<b>I Anhang C Ergänzende Darstellung der Ergebnisse zu Morbidität und         gesundheitsbezogene Lebensqualität .....</b>	<b>I.47</b>
<b>I Anhang D Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....</b>	<b>I.50</b>

**I Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments .....	2
Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Pembrolizumab in Kombination mit Trastuzumab sowie einer fluoropyrimidin- und platinbasierten Chemotherapie .....	I.6
Tabelle 3: Pembrolizumab + Trastuzumab + 5-Fluorouracil + Cisplatin – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens .....	I.11
Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Pembrolizumab in Kombination mit Trastuzumab sowie einer fluoropyrimidin- und platinbasierten Chemotherapie .....	I.12
Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Trastuzumab + 5-Fluorouracil + Cisplatin vs. Trastuzumab + 5-Fluorouracil + Cisplatin .....	I.13
Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Trastuzumab + 5-Fluorouracil + Cisplatin vs. Placebo + Trastuzumab + 5-Fluorouracil + Cisplatin .....	I.15
Tabelle 7: Charakterisierung der Interventionen – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Trastuzumab + 5-Fluorouracil + Cisplatin vs. Placebo + Trastuzumab + 5-Fluorouracil + Cisplatin .....	I.17
Tabelle 8: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Trastuzumab + 5-Fluorouracil + Cisplatin vs. Placebo + Trastuzumab + 5-Fluorouracil + Cisplatin .....	I.23
Tabelle 9: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Trastuzumab + 5-Fluorouracil + Cisplatin vs. Placebo + Trastuzumab + 5-Fluorouracil + Cisplatin .....	I.25
Tabelle 10: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Trastuzumab + 5-Fluorouracil + Cisplatin vs. Placebo + Trastuzumab + 5-Fluorouracil + Cisplatin .....	I.26
Tabelle 11: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Trastuzumab + 5-Fluorouracil + Cisplatin vs. Placebo + Trastuzumab + 5-Fluorouracil + Cisplatin .....	I.28
Tabelle 12: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Trastuzumab + 5-Fluorouracil + Cisplatin vs. Placebo + Trastuzumab + 5-Fluorouracil + Cisplatin .....	I.31
Tabelle 13: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Trastuzumab + 5-Fluorouracil + Cisplatin vs. Placebo + Trastuzumab + 5-Fluorouracil + Cisplatin .....	I.33
Tabelle 14: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Pembrolizumab + Trastuzumab + 5-Fluorouracil + Cisplatin vs. Trastuzumab + 5-Fluorouracil + Cisplatin .....	I.39
Tabelle 15: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Pembrolizumab + Trastuzumab + 5-Fluorouracil + Cisplatin im Vergleich zu Trastuzumab + 5-Fluorouracil + Cisplatin .....	I.40

Tabelle 16: Pembrolizumab + Trastuzumab + 5-Fluorouracil + Cisplatin – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens .....	I.41
Tabelle 17: Charakterisierung der ergänzend dargestellten mit FP-behandelten Studienpopulation unabhängig vom PD-L1-Status sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Trastuzumab + 5-Fluorouracil + Cisplatin vs. Placebo + Trastuzumab + 5-Fluorouracil + Cisplatin .....	I.45
Tabelle 18: Ergänzend dargestellte Ergebnisse (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Trastuzumab + 5- Fluorouracil + Cisplatin vs. Placebo + Trastuzumab + 5-Fluorouracil + Cisplatin .....	I.47

**I Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
CAPOX	Capecitabin + Oxaliplatin
CPS	Combined Positive Score
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
EORTC QLQ-C30	European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30
EORTC QLQ-OG25	European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Oesophago-Gastric 25
EORTC QLQ-STO22	European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Gastric Cancer 22
FP	5-Fluorouracil + Cisplatin
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GEJ	gastroösophagealer Übergang
HER2	Humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor-2
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MedDRA	Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung
PD-L1	Programmed Cell Death-Ligand 1
PT	bevorzugter Begriff
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	Systemorganklasse
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis
VAS	visuellen Analogskala



## I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

### Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Pembrolizumab (in Kombination mit Trastuzumab sowie einer fluoropyrimidin- und platinbasierten Chemotherapie) gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 03.01.2024 übermittelt.

### Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Pembrolizumab in Kombination mit Trastuzumab und einer fluoropyrimidin- und platinbasierten Chemotherapie im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie zur Erstlinienbehandlung bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem, nicht resezierbarem oder metastasierendem humaner-epidermaler-Wachstumsfaktorrezeptor-2(HER2)-positiven Adenokarzinoms des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs mit Programmed-Cell-Death-Ligand-1(PD-L1)-exprimierenden Tumoren (Combined Positive Score [CPS]  $\geq 1$ ).

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 2 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Pembrolizumab in Kombination mit Trastuzumab sowie einer fluoropyrimidin- und platinbasierten Chemotherapie

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>
Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem, nicht resezierbarem oder metastasierendem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS $\geq 1$ ); Erstlinientherapie <sup>b</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Trastuzumab in Kombination mit Capecitabin und Cisplatin</li> <li>oder</li> <li>▪ Trastuzumab in Kombination mit 5-Fluoruracil und Cisplatin</li> </ul>
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.  b. Für die Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass für sie in der Regel eine Strahlentherapie mit kurativer Zielsetzung nicht angezeigt ist.</p> <p>CPS: Combined Positive Score; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor-2; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1</p>	

Der G-BA hat die zweckmäßige Vergleichstherapie im Oktober 2023 gemäß der Darstellung in Tabelle 2 angepasst. Der pU folgt der initial vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie vom November 2022 und benennt als zweckmäßige Vergleichstherapie eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl folgender Kombinationstherapien: Trastuzumab in Kombination mit Capecitabin und Cisplatin, Trastuzumab in Kombination mit

5-Fluoruracil und Cisplatin, Trastuzumab in Kombination mit Capecitabin und Oxaliplatin, Trastuzumab in Kombination mit 5-Fluoruracil und Oxaliplatin.

Die vorliegende Nutzenbewertung wird gegenüber der aktuellen zweckmäßigen Vergleichstherapie durchgeführt. Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) herangezogen. Dies entspricht den Einschlusskriterien des pU.

### **Studienpool und Studiendesign**

Für die Nutzenbewertung wird eine Teilpopulation der Studie KEYNOTE-811 herangezogen.

Die Studie KEYNOTE-811 ist eine noch laufende, doppelblinde RCT zum Vergleich von Pembrolizumab in Kombination mit Trastuzumab und einer fluoropyrimidin- und platinbasierten Chemotherapie gegenüber Placebo in Kombination mit Trastuzumab und einer fluoropyrimidin- und platinbasierten Chemotherapie. Als fluoropyrimidin- und platinbasierte Chemotherapie wurden in der Studie die Chemotherapie-Regime 5-Fluorouracil + Cisplatin (FP), Capecitabin + Oxaliplatin (CAPOX) und eine Kombination aus S-1 (Fixkombination aus Tegafur, Gimeracil und Oteracil) und Oxaliplatin eingesetzt. Allerdings ist nur die Behandlung mit FP von der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA umfasst.

In die Studie wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit HER2-positivem lokal fortgeschrittenem, nicht resezierbarem oder metastasiertem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs (GEJ) eingeschlossen, die noch keine Therapie zur Behandlung der fortgeschrittenen Erkrankung erhalten haben. Die Patientinnen und Patienten mussten einen Eastern-Cooperative-Oncology-Group-Performance-Status (ECOG-PS)  $\leq 1$  aufweisen. Es wurden sowohl Patientinnen und Patienten mit positivem als auch mit negativem PD-L1-Status eingeschlossen.

Im Rahmen der Studie waren 2 Kohorten vorgesehen, zum einen eine globale Kohorte und zum anderen eine Japan-spezifische Kohorte. Die Japan-spezifische Kohorte ist aufgrund des von der zweckmäßigen Vergleichstherapie abweichenden Therapieregimes (S-1 + Oxaliplatin) nicht für die vorliegende Nutzenbewertung relevant.

Die globale Kohorte der Studie umfasst 698 Patientinnen und Patienten, die im Verhältnis 1:1 zufällig einer Behandlung mit Pembrolizumab (N = 350) oder Placebo (N = 348), jeweils in Kombination mit Trastuzumab und entweder FP oder CAPOX zugeteilt wurden.

Die Behandlung erfolgte in der Studie KEYNOTE-811 bis zur bestätigten Krankheitsprogression, inakzeptabler Toxizität, Therapieabbruch nach Entscheidung der Prüferin bzw. des Prüf- arztes, Rückzug der Einwilligungserklärung oder Behandlung für maximal 35 Zyklen. Eine

maximale Behandlungsdauer von 35 Zyklen entspricht nicht den Vorgaben der Fachinformation, gemäß derer die Behandlung mit Pembrolizumab bis zum Fortschreiten der Krebserkrankung oder bis zum Auftreten unzumutbarer Toxizität fortgesetzt werden soll.

Primäre Endpunkte der Studie KEYNOTE-811 sind das Gesamtüberleben und das progressionsfreie Überleben. Als patientenrelevante sekundäre Endpunkte wurden Endpunkte zur Symptomatik, zum Gesundheitszustand, zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu unerwünschten Ereignissen (UEs) erhoben.

### **Relevante Teilpopulation**

Die Zulassung von Pembrolizumab im vorliegenden Anwendungsgebiet beschränkt sich auf Patientinnen und Patienten mit PD-L1-exprimierenden Tumoren ( $CPS \geq 1$ ). Die vom pU in Modul 4 A vorgelegte Teilpopulation beinhaltet alle 298 Patientinnen und Patienten im Interventionsarm und 296 Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm mit einem  $CPS \geq 1$ . Diese Teilpopulation beinhaltet sowohl Patientinnen und Patienten, die mit CAPOX als auch mit FP behandelt wurden. Der G-BA hat als zweckmäßige Vergleichstherapie eine Therapie mit Trastuzumab in Kombination mit Cisplatin und entweder 5-Fluorouracil oder Capecitabin festgelegt. Relevant für die Nutzenbewertung gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ist daher nur die Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit einem  $CPS \geq 1$ , welche das Chemotherapie-Regime FP bekommen haben. Im Interventionsarm sind dies 47 Patientinnen und Patienten und im Vergleichsarm 43 Patientinnen und Patienten. Angaben zu diesen Patientinnen und Patienten liegen im Rahmen von Subgruppenanalysen vor, da es sich bei dem gewählten Chemotherapieregime (FP vs. CAPOX) um ein präspezifiziertes Subgruppenmerkmal handelt.

### **Verzerrungspotenzial**

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie KEYNOTE-811 als niedrig eingestuft. Auf Endpunktebene wird das Verzerrungspotenzial mit Ausnahme des Endpunktes Gesamtüberleben als hoch eingestuft. Für die Endpunkte zur Symptomatik, gemessen mit dem EORTC QLQ-C30 und dem EORTC QLQ-STO22, den Endpunkt Gesundheitszustand, gemessen mit der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D, sowie die Endpunkte der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, gemessen mit dem EORTC QLQ-C30, dem Endpunkt Abbruch wegen UEs, Herzerkrankungen, immunvermittelte SUEs und schwere UEs sowie gegebenenfalls weitere spezifische UEs erfolgt keine Bewertung des Verzerrungspotenzials, da entweder keine oder keine geeigneten Auswertungen vorliegen. Auf Basis der verfügbaren Informationen kann für den Endpunkt Gesamtüberleben maximal ein Hinweis, beispielsweise auf einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden. Für alle anderen Endpunkte, zu denen für die Nutzenbewertung relevante Ergebnisse vorliegen, können maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden.

## **Ergebnisse**

### ***Mortalität***

#### *Gesamtüberleben*

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Pembrolizumab + Trastuzumab + 5-Fluorouracil + Cisplatin im Vergleich zu Trastuzumab + 5-Fluorouracil + Cisplatin, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

### ***Morbidität***

#### *Symptomatik (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-STO22)*

Für die Endpunkte zur Symptomatik, gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 sowie des EORTC QLQ-STO22, sind die vorliegenden Auswertungen zur erstmaligen Verschlechterung aufgrund fehlender Angaben zu Rücklaufquoten für die relevante Teilpopulation nicht interpretierbar und werden daher nicht für die Nutzenbewertung herangezogen, sondern nur ergänzend dargestellt. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab + Trastuzumab + 5-Fluorouracil + Cisplatin im Vergleich zu Trastuzumab + 5-Fluorouracil + Cisplatin, ein Zusatznutzen ist damit jeweils nicht belegt.

Auch unter der Annahme, dass die Rücklaufquoten ausreichend hoch und die Ergebnisse damit interpretierbar seien, zeigt sich nur ein einziger, nicht mehr als geringfügiger Effekt zwischen den Behandlungsgruppen für das Symptom Diarrhö.

#### *Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)*

Für den Endpunkt Gesundheitszustand, gemessen anhand der EQ-5D VAS, sind die vorliegenden Auswertungen zur erstmaligen Verschlechterung aufgrund fehlender Angaben zu Rücklaufquoten für die relevante Teilpopulation nicht interpretierbar und werden daher nicht für die Nutzenbewertung herangezogen, sondern nur ergänzend dargestellt. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab + Trastuzumab + 5-Fluorouracil + Cisplatin im Vergleich zu Trastuzumab + 5-Fluorouracil + Cisplatin, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Auch unter der Annahme, dass die Rücklaufquoten ausreichend hoch und die Ergebnisse damit interpretierbar seien, würden sich keine Vor- oder Nachteile für die Intervention in dem Endpunkt Gesundheitszustand zeigen.

### ***Gesundheitsbezogene Lebensqualität***

#### *EORTC QLQ-C30*

Zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, gemessen anhand des EORTC QLQ-C30, sind die vorliegenden Auswertungen zur erstmaligen Verschlechterung aufgrund fehlender Angaben zu Rücklaufquoten für die relevante Teilpopulation nicht interpretierbar und werden daher

nicht für die Nutzenbewertung herangezogen, sondern nur ergänzend dargestellt. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab + Trastuzumab + 5-Fluorouracil + Cisplatin im Vergleich zu Trastuzumab + 5-Fluorouracil + Cisplatin, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Auch unter der Annahme, dass die Rücklaufquoten ausreichend hoch und die Ergebnisse damit interpretierbar seien, würden sich keine Vor- oder Nachteile für die Intervention in den Endpunkten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität zeigen.

### **Nebenwirkungen**

#### *SUEs, schwere UEs*

Für die Endpunkte SUEs und schwere UEs zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Pembrolizumab + Trastuzumab + 5-Fluorouracil + Cisplatin im Vergleich zu Trastuzumab + 5-Fluorouracil + Cisplatin, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit jeweils nicht belegt.

#### *Abbruch wegen UEs, Herzerkrankungen (schwere UEs), immunvermittelte SUEs, immunvermittelte schwere UEs*

Für die Endpunkte Abbruch wegen UEs, Herzerkrankungen (schwere UEs), immunvermittelte SUEs und immunvermittelte schwere UEs liegen keine geeigneten oder keine Auswertungen vor. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Pembrolizumab + Trastuzumab + 5-Fluorouracil + Cisplatin im Vergleich zu Trastuzumab + 5-Fluorouracil + Cisplatin, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit jeweils nicht belegt.

Immunvermittelte UEs treten spezifisch im Zusammenhang mit einer Behandlung mit PD 1-Inhibitoren wie Pembrolizumab auf. Da Auswertungen zu Endpunkten der immunvermittelten UEs für die relevante Teilpopulation nicht vorliegen, werden potenziell negative Effekte der Intervention im Endpunkt immunvermittelte UEs somit nicht festgestellt.

#### *Weitere spezifische UEs*

Eine Auswahl gegebenenfalls weiterer spezifischer UEs war nicht möglich, da geeignete Auswertungen (Ereigniszeitanalysen) nach bevorzugten Begriffen (PT) und Systemorganklasse (SOC) für die relevante Teilpopulation nicht vollständig vorliegen.

### **Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen**

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens des Wirkstoffs Pembrolizumab (in Kombination mit Trastuzumab sowie einer

fluoropyrimidin- und platinbasierten Chemotherapie) im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

In der Gesamtschau zeigen sich auf Basis der vorliegenden Datensituation weder positive noch negative Effekte. Welchen Einfluss die fehlenden Daten in der relevanten Teilpopulation haben, kann nicht abschließend bestimmt werden. Die ergänzend dargestellten Ergebnisse zu patientenberichteten Endpunkten der Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigen keine mehr als geringfügigen Effekte zwischen den Behandlungsgruppen. Im Hinblick auf die fehlenden Auswertungen zu immunvermittelten UEs ist potenziell ein Nachteil für die Intervention zu erwarten.

Zusammenfassend gibt es für Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem, nicht resezierbarem oder metastasierendem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des GEJ mit PD-L1-exprimierenden Tumoren ( $CPS \geq 1$ ) keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab + Trastuzumab + 5-Fluorouracil + Cisplatin gegenüber Trastuzumab + 5-Fluorouracil + Cisplatin, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Pembrolizumab + Trastuzumab + 5-Fluorouracil + Cisplatin.

Tabelle 3: Pembrolizumab + Trastuzumab + 5-Fluorouracil + Cisplatin – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem, nicht resezierbarem oder metastasierendem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs mit PD-L1-exprimierenden Tumoren ( $CPS \geq 1$ ); Erstlinientherapie <sup>b</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Trastuzumab in Kombination mit Capecitabin und Cisplatin</li> <li>oder</li> <li>▪ Trastuzumab in Kombination mit 5-Fluorouracil und Cisplatin</li> </ul>	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.  b. Für die Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass für sie in der Regel eine Strahlentherapie mit kurativer Zielsetzung nicht angezeigt ist.</p> <p>CPS: Combined Positive Score; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor-2; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1</p>		

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

## I 2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Pembrolizumab in Kombination mit Trastuzumab und einer fluoropyrimidin- und platinbasierten Chemotherapie im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie zur Erstlinienbehandlung bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem, nicht resezierbarem oder metastasierendem humaner-epidermaler-Wachstumsfaktorrezeptor-2(HER2)-positiven Adenokarzinoms des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs mit Programmed-Cell-Death-Ligand-1(PD-L1)-exprimierenden Tumoren (Combined Positive Score [CPS]  $\geq 1$ ).

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 4 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Pembrolizumab in Kombination mit Trastuzumab sowie einer fluoropyrimidin- und platinbasierten Chemotherapie

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>
Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem, nicht resezierbarem oder metastasierendem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS $\geq 1$ ); Erstlinientherapie <sup>b</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Trastuzumab in Kombination mit Capecitabin und Cisplatin</li> <li>oder</li> <li>▪ Trastuzumab in Kombination mit 5-Fluoruracil und Cisplatin</li> </ul>
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.  b. Für die Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass für sie in der Regel eine Strahlentherapie mit kurativer Zielsetzung nicht angezeigt ist.</p> <p>CPS: Combined Positive Score; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor-2; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1</p>	

Der G-BA hat die zweckmäßige Vergleichstherapie im Oktober 2023 gemäß der Darstellung in Tabelle 4 angepasst. Der pU folgt der initial vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie vom November 2022 und benennt als zweckmäßige Vergleichstherapie eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl folgender Kombinationstherapien: Trastuzumab in Kombination mit Capecitabin und Cisplatin, Trastuzumab in Kombination mit 5-Fluoruracil und Cisplatin, Trastuzumab in Kombination mit Capecitabin und Oxaliplatin, Trastuzumab in Kombination mit 5-Fluoruracil und Oxaliplatin.

Die vorliegende Nutzenbewertung wird gegenüber der aktuell vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie durchgeführt.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) herangezogen. Dies entspricht den Einschlusskriterien des pU.

### I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Pembrolizumab (Stand zum 20.11.2023)
- bibliografische Recherche zu Pembrolizumab (letzte Suche am 11.11.2023)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Pembrolizumab (letzte Suche am 11.11.2023)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Pembrolizumab (letzte Suche am 11.11.2023)

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools erfolgte durch:

- Suche in Studienregistern zu Pembrolizumab (letzte Suche am 15.01.2024),  
Suchstrategien siehe I Anhang A

Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

#### I 3.1 Eingeschlossene Studien

In die Nutzenbewertung wird die in der folgenden Tabelle aufgeführte Studie eingeschlossen.

Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Trastuzumab + 5-Fluorouracil + Cisplatin vs. Trastuzumab + 5-Fluorouracil + Cisplatin

Studie	Studienkategorie			Verfügbare Quellen		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	Gesponserte Studie <sup>a</sup> (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)	Studienbericht (ja / nein [Zitat])	Register-einträge <sup>b</sup> (ja / nein [Zitat])	Publikation (ja / nein [Zitat])
MK-3475-811 (KEYNOTE-811 <sup>c</sup> )	ja	ja	nein	ja [2,3]	ja [4,5]	ja [6-8]
a. Studie, für die der pU Sponsor war b. Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und / oder -ergebnisse c. Die Studie wird in den folgenden Tabellen mit dieser Kurzbezeichnung genannt. pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie						

Der Studienpool der vorliegenden Nutzenbewertung umfasst übereinstimmend mit dem pU die RCT KEYNOTE-811. In der Studie wurde Pembrolizumab + Trastuzumab + fluoropyrimidin- und platinbasierte Chemotherapie mit Placebo + Trastuzumab + fluoropyrimidin- und



platinbasierte Chemotherapie verglichen. Als fluoropyrimidin- und platinbasierte Chemotherapie wurden in der Studie die Chemotherapie-Regime 5-Fluorouracil + Cisplatin (FP), Capecitabin + Oxaliplatin (CAPOX) und eine Kombination aus S-1 (Fixkombination aus Tegafur, Gimeracil und Oteracil) und Oxaliplatin eingesetzt. Allerdings ist nur die Behandlung mit FP von der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA umfasst.

Die Studie sowie die für die Bewertung relevante Teilpopulation der Studie werden im nachfolgenden Abschnitt beschrieben.

### **I 3.2 Studiencharakteristika**

Tabelle 6 und Tabelle 7 beschreiben die Studie zur Nutzenbewertung.

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Trastuzumab + 5-Fluorouracil + Cisplatin vs. Placebo + Trastuzumab + 5-Fluorouracil + Cisplatin (mehrseitige Tabelle)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte <sup>a</sup>
KEYNOTE-811	RCT, doppelblind, parallel	Erwachsene <sup>b</sup> mit histologisch oder zytologisch bestätigtem, lokal fortgeschrittenem, nicht resezierbarem oder metastasierendem HER2-positivem <sup>c</sup> Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs, die noch keine Therapie für die fortgeschrittene Erkrankung erhalten haben <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ ECOG-PS ≤ 1</li> </ul>	<u>Globale Kohorte</u> Pembrolizumab + Trastuzumab + FP oder CAPOX (N = 350) Placebo + Trastuzumab + FP oder CAPOX (N = 348) davon mit PD-L1 CPS ≥ 1: Pembrolizumab + Trastuzumab + FP oder CAPOX (n = 298) Placebo + Trastuzumab + FP oder CAPOX (n = 296) davon relevante Teilpopulation <sup>d</sup> Pembrolizumab + Trastuzumab + FP (n = 47) Placebo + Trastuzumab + FP (n = 43) <u>Japan Kohorte<sup>e</sup></u> Pembrolizumab + Trastuzumab + SOX (N = 20) Placebo + Trastuzumab + SOX (N = 20)	Screening: ≤ 28 Tage Behandlung: bis Krankheitsprogression, nicht akzeptabler Toxizität, Entscheidung der Prüffärztin / des Prüffarztes, Widerruf der Einwilligung, vollständiges Ansprechen oder bis Abschluss einer Behandlung über maximal 35 Zyklen (ca. 2 Jahre) mit Pembrolizumab / Placebo <sup>f</sup> Beobachtung <sup>g</sup> : endpunktspezifisch, maximal bis zum Tod, Widerruf der Einwilligung oder Studienende	160 Studienzentren in Australien, Brasilien, Chile, China, Deutschland, Frankreich, Großbritannien, Guatemala, Irland, Israel, Italien, Japan, Polen, Russland, Spanien, Südkorea, Türkei, Ukraine, USA <sup>h</sup> 10/2018–laufend Datenschnitte: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 14.07.2020<sup>i</sup></li> <li>▪ 25.05.2022<sup>j</sup></li> <li>▪ 29.03.2023<sup>k</sup></li> </ul>	primär: Gesamtüberleben, PFS sekundär: Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Trastuzumab + 5-Fluorouracil + Cisplatin vs. Placebo + Trastuzumab + 5-Fluorouracil + Cisplatin (mehreseitige Tabelle)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte <sup>a</sup>
<p>a. Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.</p> <p>b. Im Rahmen des Screenings wurde der PD-L1 Status anhand einer Tumorprobe ermittelt. Es wurden Patientinnen mit positivem als auch mit negativem PD-L1-Status eingeschlossen.</p> <p>c. Als HER2-positiv galten Tumoren mit IHC 3+ oder mit IHC 2+ in Kombination mit ISH+ (oder FISH).</p> <p>d. Patientinnen und Patienten mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS <math>\geq</math> 1) und FP-Behandlung</p> <p>e. Diese Kohorte ist für die Bewertung nicht relevant und wird in den nächsten Tabellen nicht mehr dargestellt.</p> <p>f. Ein Abbruch der Pembrolizumab / Placebo-Behandlung konnte in Betracht gezogen werden, wenn die Patientinnen und Patienten ein bestätigtes vollständiges Ansprechen erreicht hatten, über mindestens 8 Zyklen mit Pembrolizumab / Placebo behandelt wurden und mindestens 2 Behandlungen mit Pembrolizumab / Placebo nach dem Datum erhalten hatten, an dem das 1. vollständige Ansprechen festgestellt wurde. Patientinnen und Patienten aus dem Pembrolizumab-Arm, die die zuvor genannten Kriterien erfüllten oder die eine stabile Erkrankung, ein partielles oder vollständiges Ansprechen hatten und die Studienmedikation nach 35 Zyklen mit Pembrolizumab aus anderen Gründen als einer Krankheitsprogression oder Unverträglichkeit abgesetzt hatten, konnten eine weitere bis zu 1-jährige Behandlung (17 Zyklen) mit Pembrolizumab erhalten, wenn eine von der Prüferärztin bzw. dem Prüferarzt festgestellte radiologische Krankheitsprogression im weiteren Verlauf auftrat („second course phase“). Zum Zeitpunkt des dritten Datenschnitts befanden sich 8 (ca. 3 %) aller Patientinnen und Patienten mit PD-L1 CPS <math>\geq</math> 1 im Interventionsarm in der second course phase. Patientinnen und Patienten konnten außerdem nach Ermessen der Prüferärztin bzw. des Prüferarztes und Rücksprache mit dem Sponsor nach dem Ablauf von 35 Zyklen eine weitere bis zu 1-jährige Behandlung mit Trastuzumab und einem der Wirkstoffe 5-Fluorouracil oder Capecitabin oder S-1 erhalten.</p> <p>g. Endpunktspezifische Angaben werden in Tabelle 8 beschrieben.</p> <p>h. Die Angaben stammen aus Modul 4 A, laut Studienbericht 192 Studienzentren in 20 Ländern; diskrepante Angaben werden vom pU nicht erläutert</p> <p>i. geplante Interimsanalyse nach mindestens 8,5 Monaten Beobachtungszeit nach Randomisierung von 260 Patientinnen und Patienten</p> <p>j. geplante Interimsanalyse nach mindestens 542 Ereignissen im Endpunkt PFS (ca. 9 Monaten nach Randomisierung der letzten Patientin bzw. des letzten Patienten)</p> <p>k. geplante Interimsanalyse nach mindestens 606 Ereignissen im Endpunkt PFS (mindestens 18 Monate nach Randomisierung der letzten Patientin bzw. des letzten Patienten)</p> <p>CAPOX: Capecitabin + Oxaliplatin; CPS: Combined Positive Score; FP: 5-Fluorouracil + Cisplatin; n: Teilpopulation; FISH: Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung; HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor-2; IHC: Immunohistochemie; ISH: in-situ-Hybridisierung; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; PFS: Progressionsfreies Überleben; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOX: S-1 + Oxaliplatin; UE: unerwünschtes Ereignis</p>						

Tabelle 7: Charakterisierung der Interventionen – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Trastuzumab + 5-Fluorouracil + Cisplatin vs. Placebo + Trastuzumab + 5-Fluorouracil + Cisplatin (mehreseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich
KEYNOTE-811	<p>Pembrolizumab 200 mg i. v. (als 30-minütige Infusion) jeweils am 1. Tag eines 3-wöchigen Zyklus</p> <p>+</p> <p>Trastuzumab 8 mg/kg einmalige Initialdosis und 6 mg/kg Erhaltungsdosis i. v. jeweils am 1. Tag eines 3-wöchigen Zyklus</p> <p>+</p> <p><b>FP:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Cisplatin 80 mg/m<sup>2</sup> KOF i. v. jeweils am 1. Tag eines 3-wöchigen Zyklus<sup>a</sup></li> </ul> <p>+</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 5-FU 800 mg/m<sup>2</sup> KOF/Tag, i. v. kontinuierliche Gabe über 24 h von Tag 1 bis 5 eines 3-wöchigen Zyklus oder nach lokalen Standards (insgesamt 4000 mg/m<sup>2</sup> KOF pro Zyklus)</li> </ul> <p>oder</p> <p><b>CAPOX:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Oxaliplatin 130 mg/m<sup>2</sup> KOF i. v. jeweils am 1. Tag eines 3-wöchigen Zyklus</li> </ul> <p>+</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Capecitabin oral 2-mal täglich 1000 mg/m<sup>2</sup> KOF jeweils am 1. bis 14. Tag eines 3-wöchigen Zyklus</li> </ul>	<p>Placebo i. v. (als 30-minütige Infusion) jeweils am 1. Tag eines 3-wöchigen Zyklus</p> <p>+</p> <p>Trastuzumab 8 mg/kg einmalige Initialdosis und 6 mg/kg Erhaltungsdosis i. v. jeweils am 1. Tag eines 3-wöchigen Zyklus</p> <p>+</p> <p><b>FP:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Cisplatin 80 mg/m<sup>2</sup> KOF i. v. jeweils am 1. Tag eines 3-wöchigen Zyklus<sup>a</sup></li> </ul> <p>+</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 5-FU 800 mg/m<sup>2</sup> KOF/Tag, i. v. kontinuierliche Gabe über 24 h von Tag 1 bis 5 eines 3-wöchigen Zyklus oder nach lokalen Standards (insgesamt 4000 mg/m<sup>2</sup> KOF pro Zyklus)</li> </ul> <p>oder</p> <p><b>CAPOX:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Oxaliplatin 130 mg/m<sup>2</sup> KOF i. v. jeweils am 1. Tag eines 3-wöchigen Zyklus</li> </ul> <p>+</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Capecitabin 2-mal täglich 1000 mg/m<sup>2</sup> KOF jeweils am 1. bis 14. Tag eines 3-wöchigen Zyklus</li> </ul>
	<p>Dosisanpassung:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Pembrolizumab und Trastuzumab: keine Dosisreduktion erlaubt; Therapieunterbrechung bzw. -abbruch bei Toxizität, medizinischen / chirurgischen Ereignissen oder logistischen Gründen, die nicht mit der Studientherapie zusammenhängen, möglich</li> <li>▪ Chemotherapie: schrittweise Dosisreduktion bei Toxizität; reduzierte Dosis konnte nicht wieder erhöht werden; maximal 2 (Cisplatin, Capecitabin und 5-FU) bzw. 3 (Oxaliplatin) Anpassungen pro Therapiekomponente erlaubt, bei weiterer Toxizität Abbruch der Behandlung</li> </ul>	

Tabelle 7: Charakterisierung der Interventionen – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Trastuzumab + 5-Fluorouracil + Cisplatin vs. Placebo + Trastuzumab + 5-Fluorouracil + Cisplatin (mehreseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich
	<p><b>Vorbehandlung</b> <u>nicht erlaubt</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ vorangegangene Behandlung von lokal fortgeschrittenem inoperablem oder metastasiertem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs</li> <li>▪ vorherige Therapie mit einem Anti-PD-1-, Anti-PD-L1- oder Anti-PD-L2-Wirkstoff oder mit einem Wirkstoff, der gegen einen anderen ko-inhibitorischen T-Zell-Rezeptor gerichtet ist</li> <li>▪ Strahlentherapie ≤ 14 Tagen vor der Randomisierung</li> <li>▪ Lebendimpfstoffe ≤ 30 Tagen vor der ersten Dosis der Studienmedikation</li> </ul> <p><b>Begleitbehandlung</b> <u>erlaubt</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ supportive Behandlung für die Chemotherapie</li> </ul> <p><u>nicht erlaubt</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ antineoplastische Immuntherapie, Chemotherapien oder biologische Therapien, die nicht im Protokoll vordefiniert wurden</li> <li>▪ andere klinische Prüfmedikationen als Pembrolizumab</li> <li>▪ Strahlentherapie außer nach Rücksprache mit dem Sponsor zur symptomatischen Behandlung von solitären Läsionen oder am Gehirn</li> <li>▪ Lebendimpfstoffe<sup>b</sup></li> <li>▪ systemische Glukokortikoide außer zur Regulierung von Symptomen eines UEs mit Verdacht auf eine immunologische Ätiologie, Vorbeugung von Erbrechen, Prämedikation bei Kontrastmittelallergien, Behandlung von COPD-Exazerbationen oder chronischen Substitution ≤ 10 mg/Tag Prednison-Äquivalent</li> <li>▪ Brivudin, Sorivudin-Analoga und andere Inhibitoren des Enzyms Dihydropyrimidin-Dehydrogenase sollten nicht gemeinsam mit 5-FU oder Capecitabin-Therapie verabreicht werden</li> <li>▪ Phenyton sollte nicht mit einer Cisplatin-Therapie begonnen werden</li> </ul>	
	<p>a. Behandlung beschränkt sich auf 6 Zyklen; eine längere Behandlung war nach Ermessen der Prüffärztin bzw. des Prüfarztes möglich.</p> <p>b. Alle zugelassenen COVID-19-Impfstoffe sind erlaubt.</p> <p>COPD: chronisch obstruktive Lungenerkrankung; FP: 5-Fluorouracil + Cisplatin; 5-FU: 5-Fluorouracil; i. v.: intravenös; KOF: Körperoberfläche; PD-1: Programmed Cell Death 1; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; PD-L2: Programmed Cell Death-Ligand 2; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>	

Die Studie KEYNOTE-811 ist eine noch laufende, doppelblinde RCT zum Vergleich von Pembrolizumab in Kombination mit Trastuzumab und einer fluoropyrimidin- und platinbasierten Chemotherapie gegenüber Placebo in Kombination mit Trastuzumab und einer fluoropyrimidin- und platinbasierten Chemotherapie. In die Studie wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit HER2-positivem lokal fortgeschrittenem, nicht resezierbarem oder metastasiertem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs (GEJ) eingeschlossen, die noch keine Therapie zur Behandlung der fortgeschrittenen

Erkrankung erhalten haben. Die Patientinnen und Patienten mussten einen Eastern-Cooperative-Oncology-Group-Performance-Status(ECOG-PS)  $\leq 1$  aufweisen.

Für den Studieneinschluss war die Bestimmung der PD-L1-Expression des Tumorgewebes notwendig. Es wurden sowohl Patientinnen und Patienten mit positivem als auch mit negativem PD-L1-Status eingeschlossen. Der für die PD-L1-Testung verwendete Test war das Agilent PD-L1 IHC 22C3 pharmDx-Kit.

Im Rahmen der Studie waren 2 Kohorten vorgesehen, zum einen eine globale Kohorte und zum anderen eine Japan-spezifische Kohorte. Die Randomisierung in die einzelnen Kohorten erfolgte getrennt voneinander und eine gemeinsame Auswertung war nicht vorgesehen. Als fluoropyrimidin- und platinbasierte Kombinationschemotherapie-Regime wurden in der globalen Kohorte FP und CAPOX verabreicht, in der Japan-spezifischen Kohorte hingegen eine Kombination aus S-1 (Fixkombination aus Tegafur, Gimeracil und Oteracil) und Oxaliplatin. Die Japan-spezifische Kohorte ist aufgrund des von der zweckmäßigen Vergleichstherapie abweichenden Therapieregimes nicht für die vorliegende Nutzenbewertung relevant und wird nachfolgend nicht weiter kommentiert.

Die globale Kohorte der Studie umfasst 698 Patientinnen und Patienten, die im Verhältnis 1:1 zufällig einer Behandlung mit Pembrolizumab (N = 350) oder Placebo (N = 348), jeweils in Kombination mit Trastuzumab und entweder FP oder CAPOX zugeteilt wurden. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Region (West-Europa/Israel/Nordamerika/Australien vs. Asien vs. Rest der Welt), PD-L1 Status (negativ [CPS < 1] vs. positiv [CPS  $\geq$  1]) und Chemotherapie (FP vs. CAPOX). Welche Chemotherapie (FP oder CAPOX) die Patientinnen und Patienten bekommen sollten, wurde vor der Randomisierung von der Prüferärztin bzw. dem Prüfearzt entschieden. Für die vorliegende Nutzenbewertung ist nur eine Teilpopulation der globalen Kohorte relevant, dies wird im Abschnitt zur relevanten Teilpopulation erläutert (siehe Abschnitt I 3.2.1).

Die Behandlung mit Pembrolizumab erfolgte weitgehend gemäß den Vorgaben der Fachinformation [9]. Abweichend von den Vorgaben der Fachinformation war die Behandlung mit Pembrolizumab auf eine maximale Behandlungsdauer von 35 Zyklen (ca. 2 Jahre) begrenzt. Gemäß Fachinformation soll die Behandlung mit Pembrolizumab jedoch bis zum Fortschreiten der Krebserkrankung oder bis zum Auftreten unzumutbarer Toxizität fortgesetzt werden [9]. Angaben zum Behandlungsstatus mit der Studienmedikation zum für die Bewertung relevanten 3. Datenschnitt (siehe Abschnitt I 3.2.2) liegen für die relevante Teilpopulation (PD-L1 CPS  $\geq 1$  und FP-Therapie, siehe Abschnitt I 3.2.1) nicht vor. Es liegen lediglich Angaben zum 2. Datenschnitt für die mit FP behandelten Patientinnen und Patienten unabhängig vom PD-L1-Status vor. Zu diesem Zeitpunkt hatte 1 von 53 Patientinnen und Patienten (ca. 2 %) im Pembrolizumab-Arm die Behandlung abgeschlossen und 7 Patientinnen bzw. Patienten (ca. 13 %) befanden sich noch unter Behandlung. Es liegen weder für diese

Patientinnen und Patienten noch für die relevante Teilpopulation Angaben dazu vor, für wie viele Patientinnen und Patienten nach Ende der 35 Zyklen zum 3. Datenschnitt entsprechend der Zulassung mit Pembrolizumab eine Weiterbehandlung angezeigt gewesen wäre. In Anbetracht der zu erwartenden geringen Anzahl betroffener Patientinnen und Patienten, bleibt das Fehlen der Angaben für die relevante Teilpopulation in der vorliegenden Nutzenbewertung ohne Konsequenz.

In den beiden Studienarmen der globalen Kohorte haben die Patientinnen und Patienten neben Pembrolizumab bzw. Placebo eine Kombinationstherapie aus Trastuzumab + FP oder Trastuzumab + CAPOX erhalten (siehe Tabelle 7). Für die vorliegende Nutzenbewertung sind nur Patientinnen und Patienten relevant, die Trastuzumab in Kombination mit FP erhalten haben und darüber hinaus einen positiven PD-L1-Status aufweisen (siehe Abschnitt I 3.2.1). Gemäß Fachinformation ist Trastuzumab in Kombination mit Cisplatin und 5-Fluorouracil oder Capecitabin zugelassen für die Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit HER2-positivem metastasiertem Adenokarzinom des Magens oder des GEJ [10]. Für Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem Adenokarzinom des Magens oder des GEJ ist Trastuzumab in Kombination mit Cisplatin und 5-Fluorouracil oder Capecitabin nicht explizit zugelassen. Eine lokal fortgeschrittene Erkrankung liegt allerdings nur bei 4 (4 %) der mit FP behandelten Patientinnen und Patienten unabhängig vom PD L1-Status vor (siehe Tabelle 17). Dieser Anteil wird als vernachlässigbar angesehen. Die Behandlung mit Trastuzumab in der Studie entspricht weitgehend den Vorgaben der Fachinformation [10]. Abweichend dazu war in der Studie analog zur Pembrolizumab / Placebo-Gabe nur eine Therapie über 35 Zyklen vorgesehen, während die Fachinformation eine Behandlung bis zum Progress vorsieht. Die Patientinnen und Patienten konnten Trastuzumab + 5-Fluorouracil oder Trastuzumab + Capecitabin jedoch nach Rücksprache mit der Prüferärztin bzw. dem Prüferarzt sowie mit dem Sponsor für 1 weiteres Jahr nach Ablauf der 35 Zyklen erhalten. In den Fachinformationen zu Cisplatin und 5-Fluorouracil finden sich keine Angaben zur empfohlenen Dosierung in Bezug auf die eingesetzte Kombinationstherapie [11,12]. Die in der Studie eingesetzten Dosierungen werden jedoch gemäß aktuellen Leitlinien des National Comprehensive Cancer Network (NCCN) empfohlen [13,14]. Im Rahmen der Studie war die Gabe von Cisplatin auf 6 Zyklen beschränkt, was dem Vorgehen in der Zulassungsstudie zu Trastuzumab + Cisplatin + 5-Fluorouracil bzw. Capecitabin im vorliegenden Anwendungsgebiet entspricht [10]. Eine längere Behandlung war nach Ermessen der Prüferärztin bzw. des Prüferarztes möglich. Weder der Fachinformation zu Cisplatin noch den Leitlinien sind Angaben zu einer maximalen Behandlungsdauer mit Cisplatin zu entnehmen [11,13-15]. Gemäß der S3-Leitlinie zu Adenokarzinomen des Magens und ösophagogastralen Übergangs sollte über die Dauer der palliativen medikamentösen Tumorthherapie in Abhängigkeit vom Tumoransprechen, der therapieassoziierten Toxizität und der Patientenvorstellungen entschieden werden [15]. Im entsprechenden Abschnitt wird das Vorgehen in der Zulassungsstudie zu Trastuzumab mit der Beschränkung der Chemotherapie auf 6 Zyklen als

ein Beispiel angeführt, wo abweichend zum üblichen Vorgehen die Behandlung nicht bis zum Progress oder nicht akzeptabler Toxizität erfolgte.

Die Behandlung erfolgte in der Studie KEYNOTE-811 bis zur bestätigten Krankheitsprogression, inakzeptabler Toxizität, Therapieabbruch nach Entscheidung der Prüferärztin bzw. des Prüferarztes, Rückzug der Einwilligungserklärung oder für maximal 35 Zyklen (siehe oben).

Nach Abbruch von entweder Pembrolizumab bzw. Placebo, Trastuzumab, Cisplatin oder Oxaliplatin und / oder 5-Fluorouracil oder Capecitabin konnte die Behandlung mit der bzw. den verbliebenen Wirkstoffkomponente(n) fortgeführt werden. In den Studienunterlagen finden sich keine Informationen zu Einschränkungen bezüglich Folgetherapien. Eine erneute bis zu 1-jährige (17 Zyklen) Behandlung mit Pembrolizumab war für Patientinnen und Patienten im Pembrolizumab-Arm im Falle eines Progresses unter bestimmten Bedingungen möglich („second course phase“; siehe Tabelle 6). Zum Zeitpunkt des dritten Datenschnitts befanden sich 8 (ca. 3 %) aller Patientinnen und Patienten mit PD-L1 CPS  $\geq 1$  im Interventionsarm in der second course phase. Ein Behandlungswechsel von der Intervention zur Vergleichstherapie oder umgekehrt war nicht vorgesehen. Für die relevante Teilpopulation liegen keine Angaben zu Folgetherapien vor (siehe unten).

Primäre Endpunkte der Studie KEYNOTE-811 sind das Gesamtüberleben und das progressionsfreie Überleben. Als patientenrelevante sekundäre Endpunkte wurden Endpunkte zur Symptomatik, zum Gesundheitszustand, zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu unerwünschten Ereignissen (UEs) erhoben.

### **I 3.2.1 Relevante Teilpopulation**

Die Zulassung von Pembrolizumab im vorliegenden Anwendungsgebiet beschränkt sich auf Patientinnen und Patienten mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS  $\geq 1$ ) [9,16]. Die vom pU in Modul 4 A vorgelegte Teilpopulation beinhaltet alle 298 Patientinnen und Patienten im Interventionsarm und 296 Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm mit einem CPS  $\geq 1$ . Der pU zieht diese Teilpopulation zur Ableitung des Zusatznutzens heran. Diese beinhaltet sowohl Patientinnen und Patienten, die mit CAPOX als auch mit FP behandelt wurden. Der G-BA hat als zweckmäßige Vergleichstherapie eine Therapie mit Trastuzumab in Kombination mit Cisplatin und entweder 5-Fluorouracil oder Capecitabin festgelegt. Relevant für die Nutzenbewertung gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ist daher nur die Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit einem CPS  $\geq 1$ , welche das Chemotherapie-Regime FP bekommen haben. Im Interventionsarm sind dies 47 Patientinnen und Patienten und im Vergleichsarm 43 Patientinnen und Patienten. Angaben zu diesen Patientinnen und Patienten liegen im Rahmen von Subgruppenanalysen vor, da es sich bei dem gewählten Chemotherapieregime (FP vs. CAPOX) um ein präspezifiziertes Subgruppenmerkmal handelt. Der pU stellt diese Population allerdings in Modul 4 A nicht



gesondert dar, sodass Angaben zu Patientencharakteristika, Therapie- und Studienabbrüchen, Behandlungs- und Beobachtungsdauern, Folgetherapien, Rücklaufquoten zu patientenberichteten Endpunkten, häufigen UEs, spezifischen UEs und Subgruppenanalysen sowie die Darstellung von Kaplan-Meier-Kurven zu den Ereigniszeitanalysen fehlen. Das Fehlen der genannten Angaben wird jeweils an den entsprechenden Stellen in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

### **I 3.2.2 Datenschnitte**

Derzeit liegen 3 Datenschnitte zur Studie KEYNOTE-811 vor:

- 1. Datenschnitt vom 14.07.2020: geplante Interimsanalyse nach mindestens 8,5 Monaten Beobachtungszeit nach Randomisierung von 260 Patientinnen und Patienten
- 2. Datenschnitt vom 25.05.2022: geplante Interimsanalyse nach mindestens 542 Ereignissen im Endpunkt PFS (ca. 9 Monaten nach Randomisierung der letzten Patientin bzw. des letzten Patienten)
- 3. Datenschnitt vom 29.03.2023: geplante Interimsanalyse nach mindestens 606 Ereignissen im Endpunkt PFS (mindestens 18 Monaten nach Randomisierung der letzten Patientin bzw. des letzten Patienten)

Die finale Analyse der Studie ist ereignisgetrieben nach ca. 551 Ereignissen im Endpunkt Gesamtüberleben und mindestens 28 Monate nach Randomisierung der letzten Patientin bzw. des letzten Patienten geplant. Für den Fall, dass die Ereignisse langsamer als erwartet auftreten, konnten die geplanten Interimsanalysen sowie die geplante finale Analyse gemäß Studienprotokoll mit bis zu 3 zusätzlichen Monaten Nachbeobachtung durchgeführt werden, oder wenn die festgelegte Anzahl an Ereignissen beobachtet wurde, je nachdem, was zuerst eintritt.

Für die vorliegende Nutzenbewertung ist der aktuelle 3. Datenschnitt relevant. Der pU zieht diesen Datenschnitt ebenfalls zur Ableitung des Zusatznutzens heran.

### **I 3.2.3 Geplante Dauer der Nachbeobachtung**

Tabelle 8 zeigt die geplante Dauer der Nachbeobachtung der Patientinnen und Patienten für die einzelnen Endpunkte.

Tabelle 8: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Trastuzumab + 5-Fluorouracil + Cisplatin vs. Placebo + Trastuzumab + 5-Fluorouracil + Cisplatin

Studie	Geplante Nachbeobachtung
Endpunktkategorie	
Endpunkt	
<b>KEYNOTE-811</b>	
Mortalität	
Gesamtüberleben	bis zum Tod, Rückruf der Einwilligungserklärung oder Studienende (je nachdem, was zuerst eintrat)
Morbidität	
Symptomatik, Gesundheitszustand (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-STO22, EQ-5D VAS)	30 Tage nach Therapieabbruch oder Behandlungsende <sup>a</sup>
gesundheitsbezogene Lebensqualität	
EORTC QLQ-C30	30 Tage nach Therapieabbruch oder Behandlungsende <sup>a</sup>
Nebenwirkungen <sup>b</sup>	
UEs, schwere UEs	bis zu 30 Tage nach Therapieabbruch oder Behandlungsende
SUEs	bis 90 Tage nach Therapieabbruch oder Behandlungsende oder bis 30 Tage nach Therapieabbruch oder Behandlungsende bei Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie, je nachdem, was früher eintrat
<p>a. Eine Erhebung patientenberichteter Endpunkte erfolgte während der Behandlung für maximal 1 Jahr oder bis zum Behandlungsende, je nachdem was zuerst eintritt, und 30 Tage nach Behandlungsende. Abweichend von den Angaben des pU in Modul 4 A, wurden die Fragebogen nach Woche 12 nur noch jeden 2. Zyklus erhoben (alle 6 Wochen).</p> <p>b. In der second course phase wurde die Beobachtung von UEs im Interventionsarm wiederaufgenommen; es ist unklar, ob diese Erhebungen in die vorgelegten UE-Auswertungen eingeflossen sind. Zum Zeitpunkt des dritten Datenschnitts befanden sich 8 (ca. 3 %) aller Patientinnen und Patienten mit PD-L1 CPS <math>\geq</math> 1 im Interventionsarm in der second course phase. Angaben zum Anteil in der relevanten Teilpopulation liegen nicht vor.</p> <p>CPS: Combined Positive Score; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30; EORTC QLQ-STO22: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Gastric Cancer 22; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: Visuelle Analogskala</p>	

In der Studie KEYNOTE-811 wurde lediglich das Gesamtüberleben bis zum Studienende erhoben. Die Beobachtungszeiten für die Endpunkte zur Morbidität und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität sind systematisch verkürzt, da sie lediglich bis zu 1 Jahr oder bis 30 Tage nach Behandlungsende (je nachdem was zuerst eintrat) erhoben wurden. Auch die Beobachtungszeiten für die Endpunkte zu Nebenwirkungen wurden lediglich für den Zeitraum der Behandlung mit der Studienmedikation (zuzüglich 30 bzw. 90 Tage) erhoben. Um eine verlässliche Aussage über den gesamten Studienzeitraum bzw. die Zeit bis zum Versterben der Patientinnen und Patienten machen zu können, wäre es hingegen erforderlich,

dass auch die Endpunkte der Endpunktkategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen – wie das Überleben – über den gesamten Zeitraum erhoben werden.

### **I 3.2.4 Charakterisierung der relevanten Teilpopulation**

Die Charakteristika der bewertungsrelevanten Teilpopulation der Studie KEYNOTE-811 (PD-L1 CPS  $\geq 1$  und FP-Behandlung, siehe Abschnitt I 3.2.1) liegen nicht vor. Näherungsweise werden im Abschnitt I Anhang B in Tabelle 17 die Charakteristika aller Patientinnen und Patienten der Studie, die mit dem FP-Regime behandelt wurden, dargestellt. Darunter befinden sich auch je Behandlungsarm 6 Patientinnen und Patienten (ca. 12 %) mit negativem PD-L1-Status (CPS  $< 1$ ). Die gewählte Chemotherapie (FP oder CAPOX) war ein Stratifizierungsfaktor der Studie. Die Patientinnen und Patienten waren im Mittel im Interventionsarm 57 Jahre alt und im Vergleichsarm 60 Jahre alt. Im Interventionsarm lag der Anteil an Männern mit 79 % etwas höher als im Vergleichsarm mit 67 %. Etwa 60 % aller Patientinnen und Patienten kamen aus Westeuropa, Israel, Nordamerika oder Australien. Fast alle Patientinnen und Patienten hatten eine metastasierende Erkrankung (94 % vs. 98 %). Die primäre Lokalisation des Karzinoms (GEJ vs. Magen) war im Interventionsarm 58 % vs. 42 % und im Vergleichsarm 45 % vs. 55 %.

Angaben zu Therapie- und Studienabbrüchen liegen zum relevanten Datenschnitt weder für die ergänzend dargestellte Population noch für die relevante Teilpopulation vor.

### **I 3.2.5 Angaben zum Studienverlauf**

Tabelle 9 zeigt die Behandlungsdauer der Patientinnen und Patienten und die Beobachtungszeit für einzelne Endpunkte.

Tabelle 9: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Trastuzumab + 5-Fluorouracil + Cisplatin vs. Placebo + Trastuzumab + 5-Fluorouracil + Cisplatin

Studie	Pembrolizumab + Trastuzumab + FP	Placebo + Trastuzumab + FP
Dauer Studienphase	N <sup>a</sup> = 47	N <sup>a</sup> = 43
Endpunktkategorie		
<b>KEYNOTE-811</b>		
Behandlungsdauer [Monate]		
Median [Min; Max]	k. A. <sup>b</sup>	k. A. <sup>b</sup>
Mittelwert (SD)	k. A.	k. A.
Beobachtungsdauer [Monate]		
Gesamtüberleben		
Median [Min; Max]	k. A.	k. A.
Mittelwert (SD)	k. A.	k. A.
Morbidität (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-STO22, EQ-5D VAS)		
Median [Min; Max]	k. A.	k. A.
Mittelwert (SD)	k. A.	k. A.
gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)		
Median [Min; Max]	k. A.	k. A.
Mittelwert (SD)	k. A.	k. A.
Nebenwirkungen		
Median [Min; Max]	k. A.	k. A.
Mittelwert (SD)	k. A.	k. A.
<p>a. Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten mit positivem PD-L1 Status (CPS ≥ 1), die eine Therapie mit FP erhalten haben.</p> <p>b. Im Studienbericht (zum 2. Datenschnitt) sind Median [Min; Max] der Behandlungsdauer in Monaten für Patientinnen und Patienten unabhängig vom PD-L1-Status, die eine Therapie mit FP erhalten haben, mit 8,0 [0,9; 25,3] im Interventionsarm und 6,4 [0,2; 35,1] im Vergleichsarm angegeben.</p> <p>CPS: Combined Positive Score; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30; EORTC QLQ-STO22: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Gastric Cancer 22; FP: 5-Fluorouracil + Cisplatin; k. A.: keine Angabe; Max: Maximum; Min: Minimum; N: Anzahl Patientinnen und Patienten; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; VAS: visuelle Analogskala</p>		

Für die Studie KEYNOTE-811 liegen für die relevante Teilpopulation keine Angaben zur Behandlungs- und Beobachtungsdauer vor.

Im Studienbericht finden sich Angaben zur Behandlungsdauer zum 2. Datenschnitt bezogen auf die mit FP-behandelten Patientinnen und Patienten unabhängig vom PD-L1-Status. Für diese Patientinnen und Patienten lag die mediane Behandlungsdauer im Interventionsarm bei 8,0 Monaten und im Vergleichsarm bei 6,4 Monaten.

### I 3.2.6 Folgetherapien

Der pU legt keine Angaben zu Folgetherapien in der bewertungsrelevanten Teilpopulation vor.

### I 3.2.7 Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene)

Tabelle 10 zeigt das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial (Verzerrungspotenzial auf Studienebene).

Tabelle 10: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Trastuzumab + 5-Fluorouracil + Cisplatin vs. Placebo + Trastuzumab + 5-Fluorouracil + Cisplatin

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patientinnen und Patienten	Behandelnde Personen			
KEYNOTE-811	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
RCT: randomisierte kontrollierte Studie							

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie KEYNOTE-811 als niedrig eingestuft.

### I 3.3 Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Der pU gibt an, dass sich die Ergebnisse der Studie KEYNOTE-811 aufgrund der Charakteristika des untersuchten Patientenkollektivs, des Studiendesigns, der adäquaten Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie und der zulassungskonformen Anwendung von Pembrolizumab auf den deutschen Versorgungskontext übertragen lassen.

Der pU legt keine weiteren Informationen zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext vor.

## I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

### I 4.1 Eingeschlossene Endpunkte

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen:

- Mortalität
  - Gesamtüberleben
- Morbidität
  - Symptomatik, erhoben mit dem European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30 (EORTC QLQ-C30) und dem EORTC QLQ – Gastric Cancer 22 (EORTC QLQ-STO22)
  - Gesundheitszustand erhoben mit der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
  - erhoben mit dem EORTC QLQ-C30
- Nebenwirkungen
  - schwerwiegende UEs (SUEs)
  - schwere UEs (Common-Terminology-Criteria-for-Adverse-Events[CTCAE]-Grad  $\geq 3$ )
  - Abbruch wegen UEs
  - Herzerkrankungen (Systemorganklasse [SOC], schwere UEs)
  - immunvermittelte SUEs und schwere UEs
  - gegebenenfalls weitere spezifische UEs

Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab, der im Dossier (Modul 4 A) weitere Endpunkte heranzieht.

Tabelle 11 zeigt, für welche Endpunkte in der eingeschlossenen Studie Daten zur Verfügung stehen.

Tabelle 11: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Trastuzumab + 5-Fluorouracil + Cisplatin vs. Placebo + Trastuzumab + 5-Fluorouracil + Cisplatin

Studie	Endpunkte										
	Gesamtüberleben	Symptomatik (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-STO22)	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)	SUEs	Schwere UEs <sup>a</sup>	Abbruch wegen UEs	Herzkrankungen (SOC, schwere UEs <sup>a</sup> )	Immunvermittelte SUEs <sup>b</sup>	Immunvermittelte schwere UEs <sup>a,b</sup>	Weitere spezifische UEs
KEYNOTE-811	ja	nein <sup>c</sup>	nein <sup>c</sup>	nein <sup>c</sup>	ja	ja	nein <sup>c</sup>	nein <sup>d</sup>	nein <sup>d</sup>	nein <sup>d</sup>	nein <sup>e</sup>

a. Schwere UEs sind operationalisiert als CTCAE-Grad  $\geq 3$ .  
b. Herangezogen wird jeweils die Operationalisierung der pU-spezifischen MedDRA PT-Sammlung aus dem Endpunkt unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse („AEOSI, Version 23“).  
c. keine geeigneten Daten vorhanden; zur Begründung siehe Fließtext  
d. keine Daten für die relevante Teilpopulation vorhanden  
e. geeignete Auswertungen (Ereigniszeitanalysen) zu UEs nach PT und SOC für die relevante Teilpopulation nicht vollständig vorhanden, Auswahl spezifischer UEs ist daher nicht möglich

AEOSI: Adverse event of special interest; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30; EORTC QLQ-STO22: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Gastric Cancer 22; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: Visuelle Analogskala

## Anmerkungen zu Endpunkten und Analysen

### **Validität des EORTC QLQ-STO22 für die betrachtete Patientenpopulation**

Der EORTC QLQ-STO22 ist ein magenkrebsspezifisches Zusatzmodul zum EORTC QLQ-C30. Für Patientinnen und Patienten mit Karzinom des GEJ existiert kein spezifischer Fragebogen der EORTC. Angaben zum Anteil der Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom des Magens bzw. des GEJ liegen für die relevante Teilpopulation (PD-L1-positiv [CPS  $\geq 1$ ] und FP-Behandlung, siehe Abschnitt 13.2.1) nicht vor. In der näherungsweise betrachteten Patientenpopulation mit FP-Behandlung unabhängig vom PD-L1-Status hatten etwa die Hälfte der Patientinnen und Patienten ein Adenokarzinom des Magens und die andere Hälfte ein Adenokarzinom des GEJ (siehe Tabelle 17). Gemäß den aktuellen Leitlinien werden Karzinome des GEJ nach Siewert-Klassifikation entweder eher dem Ösophaguskarzinom (Typ I und II) oder dem Magenkarzinom (Typ III) zugeordnet [17,18]. Eine solche Klassifikation liegt für die Patientinnen und Patienten mit einem Adenokarzinom des GEJ in der Studie nicht vor. Für

Patientinnen und Patienten mit Karzinom des Magens, des Ösophagus oder des GEJ wurde der European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Oesophago-Gastric 25 (QLQ-OG25) entwickelt. Ein Abgleich der Items des QLQ-OG25 mit dem QLQ-STO22 ergibt eine weitgehende Übereinstimmung der beiden Instrumente. In Anbetracht der weitgehenden Übereinstimmung zwischen dem QLQ-STO22 und QLQ-OG25 erscheint der QLQ-STO22 in der vorliegenden Situation für die betrachtete Patientenpopulation hinreichend valide, auch wenn dieser primär nur für das Magenkarzinom entwickelt wurde.

### ***Fehlende Verwertbarkeit der Analysen zu patientenberichteten Endpunkten***

Der pU legt in seinem Dossier für die patientenberichteten Endpunkte Auswertungen zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 10 Punkte für den EORTC QLQ-C30 und den EORTC QLQ-STO22 und um mindestens 15 Punkte für die EQ-5D VAS in Form von Ereigniszeitanalysen vor. Zusätzlich macht der pU deskriptive Angaben über den Studienverlauf getrennt für die beiden Behandlungsarme.

Zu diesen Auswertungen legt der pU im Dossier Angaben zu den Rücklaufzahlen der Fragebögen nur für die von ihm betrachtete Patientenpopulation vor. Diese umfasst alle Patientinnen und Patienten mit PD-L1 CPS  $\geq 1$  unabhängig von der erhaltenen Therapie. Da die bewertungsrelevante Teilpopulation (CPS  $\geq 1$  und FP-Behandlung, siehe Abschnitt I 3.2.1) aber nur etwa 15 % dieser Population ausmacht, sind die vorhandenen Angaben zu den Rückläufen für die relevante Teilpopulation nicht aussagekräftig. Somit ist keine Einschätzung zum Anteil fehlender Werte für die bewertungsrelevante Teilpopulation möglich. Daher werden die vorliegenden Auswertungen zu den Endpunkten Symptomatik, Gesundheitszustand und gesundheitsbezogene Lebensqualität nicht für die Nutzenbewertung herangezogen und nur ergänzend dargestellt (siehe I Anhang C).

### ***Abbruch wegen UEs***

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs geht aus den Angaben des pU in Modul 4 A nicht hervor, ob es sich um Auswertungen der Zeit bis zum Abbruch aller Wirkstoffkomponenten oder bis zum Abbruch mindestens 1 Wirkstoffkomponente handelt. Patientinnen und Patienten konnten nach dem Abbruch einzelner Wirkstoffe gemäß Studienprotokoll mit den verbleibenden Wirkstoffen weiterbehandelt werden. Eine alleinige Auswertung zum Abbruch aller Wirkstoffkomponenten ist in der vorliegenden Datensituation (4 Wirkstoffkomponenten im Interventionsarm und 3 Wirkstoffkomponenten im Vergleichsarm) nicht sinnvoll interpretierbar. Unabhängig davon sind Auswertungen zum Abbruch von mindestens 1 Wirkstoffkomponente zu bevorzugen, da jedes UE, das zu einem Abbruch irgendeiner Therapiekomponente führt, relevant ist. Folglich sind für die Nutzenbewertung Ergebnisse für die Auswertung der Zeit bis zum Abbruch mindestens 1 Wirkstoffkomponente erforderlich.



Aus diesen Gründen werden die vorliegenden Auswertungen für den Endpunkt Abbruch wegen UEs als nicht geeignet angesehen und nicht zur Bewertung herangezogen.

#### **Fehlende Daten zu spezifischen UEs**

Für die relevante Teilpopulation liegen keine Auswertungen zu Herzerkrankungen oder immunvermittelten UEs vor. Außerdem liegen geeignete Auswertungen (Ereigniszeitanalysen) zu UEs nach bevorzugten Begriffen (PT) und SOC für die relevante Teilpopulation nicht vollständig vor, sodass eine Auswahl gegebenenfalls weiterer spezifischer UEs nicht möglich war.

#### **I 4.2 Verzerrungspotenzial**

Tabelle 12 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der relevanten Endpunkte.

Tabelle 12: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Trastuzumab + 5-Fluorouracil + Cisplatin vs. Placebo + Trastuzumab + 5-Fluorouracil + Cisplatin

Studie	Studienebene	Endpunkte										
		Gesamtüberleben	Symptomatik (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-STO22)	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)	SUEs	Schwere UEs <sup>a</sup>	Abbruch wegen UEs	Herzerkrankungen (SOC, schwere UEs <sup>a</sup> )	Immunvermittelte SUEs <sup>b</sup>	Immunvermittelte schwere UEs <sup>a,b</sup>	Weitere spezifische UEs
KEYNOTE-811	N	N	– <sup>c</sup>	– <sup>c</sup>	– <sup>c</sup>	H <sup>d</sup>	H <sup>d</sup>	– <sup>e</sup>	– <sup>f</sup>	– <sup>f</sup>	– <sup>f</sup>	– <sup>g</sup>
<p>a. Schwere UEs sind operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3.  b. Herangezogen wird jeweils die Operationalisierung der pU-spezifischen MedDRA PT-Sammlung aus dem Endpunkt unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse („AEOSI, Version 23“).  c. keine geeigneten Daten vorhanden; zur Begründung siehe Abschnitt I 4.1  d. unvollständige Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen anzunehmen (zur Erläuterung siehe Fließtext)  e. keine geeigneten Daten; zur Begründung siehe Abschnitt I 4.1  f. keine Daten für die relevante Teilpopulation vorhanden  g. geeignete Auswertungen (Ereigniszeitanalysen) zu UEs nach PT und SOC für die relevante Teilpopulation nicht vollständig vorhanden, Auswahl spezifischer UEs ist daher nicht möglich</p> <p>AEOSI: Adverse event of special interest; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30; EORTC QLQ-STO22: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Gastric Cancer 22; H: hoch; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; N: niedrig; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala</p>												

Das Verzerrungspotenzial des Ergebnisses zum Endpunkt Gesamtüberleben wird als niedrig eingeschätzt.

Das Verzerrungspotenzial für die SUEs und schweren UEs wird als hoch eingeschätzt. Die Erhebung war an das (vorzeitige oder geplante) Ende der Therapie geknüpft. Für die relevante Teilpopulation fehlen Informationen über die Gründe, die zum Therapieabbruch (und damit auch zum Beobachtungsabbruch) führten, inklusive Angaben zur Häufigkeit pro Behandlungsarm. Darüber hinaus wären Angaben dazu, wann diese Abbrüche aufgetreten sind, wünschenswert. Angaben zum 2. Datenschnitt zu den Häufigkeiten der Abbruchgründe für Patientinnen und Patienten unabhängig ihres PD-L1-Status, die eine Therapie mit FP erhalten haben, lassen jedoch in beiden Armen sehr hohe Abbruchanteile aufgrund potenziell

informativer Gründe erkennen (siehe Tabelle 17). Ein ähnliches Problem lässt sich für die relevante Teilpopulation annehmen, was zu einem hohen Verzerrungspotenzial führt.

Für die Endpunkte zur Symptomatik, gemessen mit dem EORTC QLQ-C30 und dem EORTC QLQ-STO22, den Endpunkt Gesundheitszustand, gemessen mit der EQ-5D VAS, sowie die Endpunkte der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, gemessen mit dem EORTC QLQ-C30, dem Endpunkt Abbruch wegen UEs, Herzerkrankungen, immunvermittelte SUEs und schwere UEs sowie gegebenenfalls weitere spezifische UEs erfolgt keine Bewertung des Verzerrungspotenzials, da entweder keine oder keine geeigneten Auswertungen vorliegen (siehe Abschnitt I 4.1).

### **I 4.3 Ergebnisse**

Tabelle 13 fasst die Ergebnisse zum Vergleich von Pembrolizumab + Trastuzumab + 5-Fluorouracil + Cisplatin mit Placebo + Trastuzumab + 5-Fluorouracil + Cisplatin bei Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem, nicht resezierbarem oder metastasierendem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des GEJ mit PD-L1-exprimierenden Tumoren ( $CPS \geq 1$ ) zusammen. Die Daten aus dem Dossier des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt.

Ergebnisse zu häufigen UEs, häufigen SUEs, häufigen schweren UEs, allen UEs, die zum Therapieabbruch führten, sowie zu häufigen immunvermittelten UEs, SUEs und schweren UEs liegen für die relevante Teilpopulation nicht (vollständig) vor und werden daher nicht dargestellt. Kaplan-Meier-Kurven zu den Ereigniszeitanalysen liegen ebenfalls für die relevante Teilpopulation nicht vor.

Tabelle 13: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Trastuzumab + 5-Fluorouracil + Cisplatin vs. Placebo + Trastuzumab + 5-Fluorouracil + Cisplatin (mehreseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Pembrolizumab + Trastuzumab + FP		Placebo + Trastuzumab + FP		Pembrolizumab + Trastuzumab + FP vs. Placebo + Trastuzumab + FP HR [95 %-KI]; p-Wert <sup>b</sup>
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <sup>a</sup>  Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <sup>a</sup>  Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
<b>KEYNOTE-811</b>					
<b>Mortalität</b>					
Gesamtüberleben	47	16,4 [10,2; 20,1] 40 (85,1)	43	11,2 [8,2; 15,3] 38 (88,4)	0,77 [0,50; 1,21]; 0,260
<b>Morbidität</b>					
Symptomatik					
EORTC QLQ-C30	keine geeigneten Daten vorhanden <sup>c</sup>				
EORTC QLQ-STO22	keine geeigneten Daten vorhanden <sup>c</sup>				
Gesundheitszustand					
EQ-5D VAS	keine geeigneten Daten vorhanden <sup>c</sup>				
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>					
EORTC QLQ-C30	keine geeigneten Daten vorhanden <sup>c</sup>				
<b>Nebenwirkungen</b>					
UEs (ergänzend dargestellt)	47	0,1 [0,1; 0,3] <sup>d</sup> 46 (97,9)	42	0,2 [0,1; 0,3] <sup>d</sup> 42 (100,0)	–
SUEs	47	13,3 [5,3; n. b.] <sup>d</sup> 23 (48,9)	42	12,6 [4,5; n. b.] <sup>d</sup> 21 (50,0)	0,88 [0,48; 1,60]; 0,673
schwere UEs <sup>e</sup>	47	2,3 [1,1; 3,7] <sup>d</sup> 39 (83,0)	42	2,4 [1,4; 6,7] <sup>d</sup> 28 (66,7)	1,37 [0,84; 2,22]; 0,209
Abbruch wegen UEs					
Herzkrankungen (SOC, schwere UEs <sup>e</sup> )	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
immunvermittelte UEs <sup>f</sup> (ergänzend dargestellt)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	–
immunvermittelte SUEs <sup>f</sup>	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
immunvermittelte schwere UEs <sup>e,f</sup>	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
weitere spezifische UEs	keine geeigneten Daten vorhanden <sup>g</sup>				

Tabelle 13: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Trastuzumab + 5-Fluorouracil + Cisplatin vs. Placebo + Trastuzumab + 5-Fluorouracil + Cisplatin (mehrsseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Pembrolizumab + Trastuzumab + FP		Placebo + Trastuzumab + FP		Pembrolizumab + Trastuzumab + FP vs. Placebo + Trastuzumab + FP HR [95 %-KI]; p-Wert <sup>b</sup>
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <sup>a</sup>  Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <sup>a</sup>  Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
<p>a. Kaplan-Meier-Schätzung  b. HR, KI und p-Wert: Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Wald-KI und zweiseitigem Wald-Test, unstratifiziert  c. zur Erläuterung siehe Abschnitt I 4.1; Ergebnisse zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität sind ergänzend in Abschnitt I Anhang B dargestellt  d. eigene Umrechnung von Wochen in Monate  e. operationalisiert als CTCAE-Grad <math>\geq 3</math>  f. Herangezogen wird jeweils die Operationalisierung der pU-spezifischen MedDRA PT-Sammlung aus dem Endpunkt unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse („AEOSI, Version 23“).  g. geeignete Auswertungen (Ereigniszeitanalysen) zu UEs nach PT und SOC für die relevante Teilpopulation nicht vollständig vorhanden, Auswahl spezifischer UEs ist daher nicht möglich</p> <p>AEOSI: Adverse Events of Special Interest; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30; EORTC QLQ-STO22: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Gastric Cancer 22; FP: 5-Fluorouracil + Cisplatin; HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; PT: bevorzugter Begriff; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala</p>					

Auf Basis der verfügbaren Informationen kann für den Endpunkt Gesamtüberleben maximal ein Hinweis, beispielsweise auf einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden. Für alle anderen Endpunkte, zu denen für die Nutzenbewertung relevante Ergebnisse vorliegen, können maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden (siehe Abschnitt I 4.2).

## Mortalität

### *Gesamtüberleben*

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein Hinweis auf einen Zusatznutzen von

Pembrolizumab + Trastuzumab + 5-Fluorouracil + Cisplatin im Vergleich zu Trastuzumab + 5-Fluorouracil + Cisplatin, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

## **Morbidität**

### ***Symptomatik (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-STO22)***

Für die Endpunkte zur Symptomatik, gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 sowie des EORTC QLQ-STO22, sind die vorliegenden Auswertungen zur erstmaligen Verschlechterung aufgrund fehlender Angaben zu Rücklaufquoten für die relevante Teilpopulation nicht interpretierbar und werden daher nicht für die Nutzenbewertung herangezogen (siehe Abschnitt I 4.1). Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab + Trastuzumab + 5-Fluorouracil + Cisplatin im Vergleich zu Trastuzumab + 5-Fluorouracil + Cisplatin, ein Zusatznutzen ist damit jeweils nicht belegt.

Die Ergebnisse zu den Endpunkten zur Symptomatik sind ergänzend in Abschnitt I Anhang C dargestellt. Auch unter der Annahme, dass die Rücklaufquoten ausreichend hoch und die Ergebnisse damit interpretierbar seien, zeigt sich nur ein einziger, nicht mehr als geringfügiger Effekt zwischen den Behandlungsgruppen für das Symptom Diarrhö.

### ***Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)***

Für den Endpunkt Gesundheitszustand, gemessen anhand der EQ-5D VAS, sind die vorliegenden Auswertungen zur erstmaligen Verschlechterung aufgrund fehlender Angaben zu Rücklaufquoten für die relevante Teilpopulation nicht interpretierbar und werden daher nicht für die Nutzenbewertung herangezogen (siehe Abschnitt I 4.1). Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab + Trastuzumab + 5-Fluorouracil + Cisplatin im Vergleich zu Trastuzumab + 5-Fluorouracil + Cisplatin, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Die Ergebnisse zu dem Endpunkt Gesundheitszustand sind ergänzend in Abschnitt I Anhang C dargestellt. Auch unter der Annahme, dass die Rücklaufquoten ausreichend hoch und die Ergebnisse damit interpretierbar seien, würden sich keine Vor- oder Nachteile für die Intervention in dem Endpunkt Gesundheitszustand zeigen.

## **Gesundheitsbezogene Lebensqualität**

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

Zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, gemessen anhand des EORTC QLQ-C30, sind die vorliegenden Auswertungen zur erstmaligen Verschlechterung aufgrund fehlender Angaben zu Rücklaufquoten für die relevante Teilpopulation nicht interpretierbar und werden daher nicht für die Nutzenbewertung herangezogen (siehe Abschnitt I 4.1). Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab + Trastuzumab + 5-Fluorouracil +

Cisplatin im Vergleich zu Trastuzumab + 5-Fluorouracil + Cisplatin, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Die Ergebnisse zu den Endpunkten der gesundheitsbezogenen Lebensqualität sind ergänzend in Abschnitt I Anhang C dargestellt. Auch unter der Annahme, dass die Rücklaufquoten ausreichend hoch und die Ergebnisse damit interpretierbar seien, würden sich keine Vor- oder Nachteile für die Intervention in den Endpunkten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität zeigen.

### **Nebenwirkungen**

Gemäß Studienprotokoll sollten Progressionsereignisse der onkologischen Grunderkrankung nicht als UEs erhoben werden. Die Medizinisches-Wörterbuch-für-Aktivitäten-im-Rahmen-der-Arzneimittelzulassung(MedDRA)-Begriffe „Progression einer Neubildung“, „Progression einer bösartigen Neubildung“ und „Progression einer Erkrankung“ wurden aus der UE-Erhebung ausgeschlossen.

### ***SUEs, schwere UEs***

Für die Endpunkte SUEs und schwere UEs zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Pembrolizumab + Trastuzumab + 5-Fluorouracil + Cisplatin im Vergleich zu Trastuzumab + 5-Fluorouracil + Cisplatin, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit jeweils nicht belegt.

### ***Abbruch wegen UEs, Herzerkrankungen (schwere UEs), immunvermittelte SUEs, immunvermittelte schwere UEs***

Für die Endpunkte Abbruch wegen UEs, Herzerkrankungen (schwere UEs), immunvermittelte SUEs und immunvermittelte schwere UEs liegen keine geeigneten oder keine Auswertungen vor (siehe Abschnitt I 4.1). Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Pembrolizumab + Trastuzumab + 5-Fluorouracil + Cisplatin im Vergleich zu Trastuzumab + 5-Fluorouracil + Cisplatin, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit jeweils nicht belegt.

Immunvermittelte UEs treten spezifisch im Zusammenhang mit einer Behandlung mit PD-1-Inhibitoren wie Pembrolizumab auf. Da Auswertungen zu Endpunkten der immunvermittelten UEs für die relevante Teilpopulation nicht vorliegen, werden potenziell negative Effekte der Intervention im Endpunkt immunvermittelte UEs somit nicht festgestellt.

### ***Weitere spezifische UEs***

Eine Auswahl gegebenenfalls weiterer spezifischer UEs war nicht möglich, da geeignete Auswertungen (Ereigniszeitanalysen) nach PT und SOC für die relevante Teilpopulation nicht vollständig vorliegen.

#### I 4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

Für die vorliegende Nutzenbewertung werden die folgenden potenziellen Effektmodifikatoren betrachtet:

- Geschlecht (männlich vs. weiblich)
- Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)

Subgruppenanalysen zu den 2 genannten Merkmalen waren a priori geplant. Für die Endpunkte immunvermittelte SUEs und immunvermittelte schwere UEs fehlen Subgruppenanalysen vollständig.

Die vom pU durchgeführten Subgruppenanalysen in Modul 4 A beziehen sich auf alle Patientinnen und Patienten mit positivem PD-L1-Status (CPS ≥ 1). Es liegen keine Subgruppenergebnisse zur relevanten Teilpopulation vor.



## **I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens**

Nachfolgend wird die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene hergeleitet. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [19].

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen anhand der Aggregation der auf Endpunktebene hergeleiteten Aussagen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

### **I 5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene**

Ausgehend von den in Kapitel I 4 dargestellten Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktebene eingeschätzt (siehe Tabelle 14).

Tabelle 14: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Pembrolizumab + Trastuzumab + 5-Fluorouracil + Cisplatin vs. Trastuzumab + 5-Fluorouracil + Cisplatin (mehreseitige Tabelle)

<b>Endpunktkategorie Endpunkt</b>	<b>Pembrolizumab + Trastuzumab + 5-Fluorouracil + Cisplatin vs. Placebo + Trastuzumab + 5-Fluorouracil + Cisplatin Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten HR [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit<sup>a</sup></b>	<b>Ableitung des Ausmaßes<sup>b</sup></b>
<b>Endpunkte mit Beobachtung über die gesamte Studiendauer</b>		
<b>Mortalität</b>		
Gesamtüberleben	16,4 vs. 11,2 0,77 [0,50; 1,21] p = 0,260	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
<b>Endpunkte mit verkürzter Beobachtungsdauer</b>		
<b>Morbidität</b>		
Symptomatik (EORTC QLQ-C30 und QLQ-STO22)	keine geeigneten Daten <sup>c</sup>	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	keine geeigneten Daten <sup>c</sup>	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>		
EORTC QLQ-C30	keine geeigneten Daten <sup>c</sup>	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
<b>Nebenwirkungen</b>		
SUEs	13,3 vs. 12,6 0,88 [0,48; 1,60] p = 0,673	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
schwere UEs	2,3 vs. 2,4 1,37 [0,84; 2,22] p = 0,209	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Abbruch wegen UEs	keine geeigneten Daten <sup>c</sup>	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Herzerkrankungen (schwere UEs)	keine geeigneten Daten <sup>c</sup>	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
immunvermittelte SUEs	keine Daten <sup>c</sup>	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
immunvermittelte schwere UEs	keine Daten <sup>c</sup>	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
weitere spezifische UEs	keine Daten <sup>d</sup>	höherer / geringerer Schaden nicht belegt

Tabelle 14: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Pembrolizumab + Trastuzumab + 5-Fluorouracil + Cisplatin vs. Trastuzumab + 5-Fluorouracil + Cisplatin (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt	Pembrolizumab + Trastuzumab + 5-Fluorouracil + Cisplatin vs. Placebo + Trastuzumab + 5-Fluorouracil + Cisplatin Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten HR [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit <sup>a</sup>	Ableitung des Ausmaßes <sup>b</sup>
<p>a. Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt</p> <p>b. Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI<sub>o</sub>)</p> <p>c. zur Erläuterung siehe Abschnitt (siehe Abschnitt I 4.1)</p> <p>d. geeignete Auswertungen (Ereigniszeitanalysen) zu UEs nach PT und SOC für die relevante Teilpopulation nicht vollständig vorhanden, Auswahl spezifischer UEs ist daher nicht möglich</p> <p>EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30; EORTC QLQ-STO22: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Gastric Cancer 22; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; KI<sub>o</sub>: obere Grenze des Konfidenzintervalls; n. e.: nicht erreicht; PT: bevorzugter Begriff; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala</p>		

## I 5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 15 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 15: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Pembrolizumab + Trastuzumab + 5-Fluorouracil + Cisplatin im Vergleich zu Trastuzumab + 5-Fluorouracil + Cisplatin

Positive Effekte	Negative Effekte
<b>Endpunkte mit Beobachtung über die gesamte Studiendauer</b>	
–	–
<b>Endpunkte mit verkürzter Beobachtungsdauer</b>	
–	–
Geeignete Daten zu den Endpunktkategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität, zu Herzerkrankungen und immunvermittelten UEs sowie zur Auswahl weiterer spezifischer UEs fehlen.	
UE: unerwünschtes Ereignis	

In der Gesamtschau zeigen sich auf Basis der vorliegenden Datensituation weder positive noch negative Effekte. Welchen Einfluss die fehlenden Daten in der relevanten Teilpopulation haben, kann nicht abschließend bestimmt werden. Die ergänzend dargestellten Ergebnisse zu patientenberichteten Endpunkten der Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene

Lebensqualität zeigen keine mehr als geringfügigen Effekte zwischen den Behandlungsgruppen. Im Hinblick auf die fehlenden Auswertungen zu immunvermittelten UEs ist potenziell ein Nachteil für die Intervention zu erwarten.

Zusammenfassend gibt es für Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem, nicht resezierbarem oder metastasierendem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des GEJ mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS  $\geq 1$ ) keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab + Trastuzumab + 5-Fluorouracil + Cisplatin gegenüber Trastuzumab + 5-Fluorouracil + Cisplatin, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Tabelle 16 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Pembrolizumab + Trastuzumab + 5-Fluorouracil + Cisplatin im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 16: Pembrolizumab + Trastuzumab + 5-Fluorouracil + Cisplatin – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem, nicht resezierbarem oder metastasierendem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS $\geq 1$ ); Erstlinientherapie <sup>b</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Trastuzumab in Kombination mit Capecitabin und Cisplatin</li> <li>oder</li> <li>▪ Trastuzumab in Kombination mit 5-Fluorouracil und Cisplatin</li> </ul>	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.  b. Für die Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass für sie in der Regel eine Strahlentherapie mit kurativer Zielsetzung nicht angezeigt ist.</p> <p>CPS: Combined Positive Score; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor-2; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1</p>		

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der abweichend von der vorliegenden Nutzenbewertung für die Ableitung des Zusatznutzens alle Patientinnen und Patienten mit PD-L1 CPS  $\geq 1$  heranzieht und basierend darauf einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen ableitet.

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

## I 6 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
2. Merck Sharp & Dohme. Studienbericht KEYNOTE 811 (zur Interimsanalyse 2): A Phase III, Randomized, Double-blind Trial Comparing Trastuzumab Plus Chemotherapy and Pembrolizumab With Trastuzumab Plus Chemotherapy and Placebo as First-line Treatment in Participants With HER2 Positive Advanced Gastric or Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma (KEYNOTE-811) [unveröffentlicht]. 2022.
3. Merck Sharp & Dohme. A Phase III, Randomized, Double-blind Trial Comparing Trastuzumab Plus Chemotherapy and Pembrolizumab With Trastuzumab Plus Chemotherapy and Placebo as First-line Treatment in Participants With HER2 Positive Advanced Gastric or Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma (KEYNOTE-811); Statistischer Report (zur Interimsanalyse 3) [unveröffentlicht]. 2023.
4. A Phase III, Randomized, Double-blind Trial Comparing Trastuzumab Plus Chemotherapy and Pembrolizumab With Trastuzumab Plus Chemotherapy and Placebo as First-line Treatment in Participants With HER2 Positive Advanced Gastric or Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma (KEYNOTE 811) [online]. 2022 [Zugriff: 11.11.2023]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03615326>.
5. A Phase III, Randomized, Double-blind Trial Comparing Trastuzumab Plus Chemotherapy and Pembrolizumab With Trastuzumab Plus Chemotherapy and Placebo as First-line Treatment in Participants With HER2 Positive Advanced Gastric or Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma (KEYNOTE 811). 2018-000224-34 [online]. 2018 [Zugriff: 11.11.2023]. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-000224-34>.
6. Chung HC, Bang YJ, C SF et al. First-line pembrolizumab/placebo plus trastuzumab and chemotherapy in HER2-positive advanced gastric cancer: KEYNOTE-811. *Future Oncol* 2021; 17(5): 491-501. <https://doi.org/10.2217/fon-2020-0737>.
7. Janjigian YY, Kawazoe A, Bai Y et al. Pembrolizumab plus trastuzumab and chemotherapy for HER2-positive gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma: interim analyses from the phase 3 KEYNOTE-811 randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2023. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(23\)02033-0](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(23)02033-0).
8. Janjigian YY, Kawazoe A, Yanez P et al. The KEYNOTE-811 trial of dual PD-1 and HER2 blockade in HER2-positive gastric cancer. *Nature* 2021; 7890(600).

9. Merck Sharp & Dohme. KEYTRUDA 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 2023 [Zugriff: 15.02.2024]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
10. Roche. Herceptin i. v. [online]. 2021 [Zugriff: 07.03.2024]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
11. Hexal. Cisplatin NeoCorp 1 mg/ml - Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 2021 [Zugriff: 30.01.2024]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
12. BENDALIS. Benda-5 FU 50 mg/ml Injektionslösung [online]. 2021 [Zugriff: 30.01.2024]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
13. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology - Gastric Cancer, Version 3.2023 [online]. 2024 [Zugriff: 06.02.2024]. URL: <https://www.nccn.org/>.
14. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology - Esophageal and Esophagogastric Junction Cancers, Version 4.2023 [online]. 2024 [Zugriff: 06.02.2024]. URL: <https://www.nccn.org/>.
15. Leitlinienprogramm Onkologie. S3-Leitlinie Magenkarzinom, Langversion 2.0; AWMF Registernummer: 032/009OL [online]. 2019 [Zugriff: 09.11.2023]. URL: <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/magenkarzinom/>.
16. European Medicines Agency. Keytruda; Assessment report [online]. 2023 [Zugriff: 28.02.2024]. URL: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/keytruda-h-c-003820-ii-0133-epar-assessment-report-variation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/keytruda-h-c-003820-ii-0133-epar-assessment-report-variation_en.pdf).
17. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie. Leitlinie Ösophaguskarzinom [online]. 2023 [Zugriff: 07.03.2024]. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/oesophaguskarzinom/@@guideline/html/index.html>.
18. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie. Leitlinie Magenkarzinom [online]. 2023 [Zugriff: 07.03.2024]. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/magenkarzinom/@@guideline/html/index.html>.
19. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 7.0 [online]. 2023 [Zugriff: 06.10.2023]. URL: [https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden\\_version-7-0.pdf](https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-7-0.pdf).

## I Anhang A Suchstrategien

### Studienregister

#### **Suche zu Pembrolizumab**

##### **1. ClinicalTrials.gov**

Anbieter: *U.S. National Institutes of Health*

- URL: <https://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
(esophageal OR esophagus OR esophagogastric OR esophago OR oesophageal OR oesophagus OR oesophagogastric OR oesophago OR gastroesophageal OR gastro-esophageal OR gastro-oesophageal OR gastric cancer)[Conditions] AND (pembrolizumab OR MK-3475 OR SCH-900475)[Other terms] AND Phase 2 AND Phase 3 AND Phase 4 [Study Phase]

##### **2. EU Clinical Trials Register**

Anbieter: *European Medicines Agency*

- URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
(esophag* OR oesophag* OR gastro* OR gastric*) AND (pembrolizumab* OR MK-3475 OR MK3475 OR (MK 3475) OR SCH-900475 OR (SCH 900475) OR SCH900475)

##### **3. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal**

Anbieter: *World Health Organization*

- URL: <https://trialsearch.who.int>
- Eingabeoberfläche: Standard Search

Suchstrategie
(esophag* OR oesophag* OR gastro* OR gastric*) AND (pembrolizumab OR MK-3475 OR MK 3475 OR MK3475 OR SCH-900475 OR SCH 900475 OR SCH900475)

**I Anhang B Ergänzende Darstellung der Charakterisierung der Studienpopulation**

Tabelle 17: Charakterisierung der ergänzend dargestellten mit FP-behandelten Studienpopulation unabhängig vom PD-L1-Status<sup>a</sup> sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Trastuzumab + 5-Fluorouracil + Cisplatin vs. Placebo + Trastuzumab + 5-Fluorouracil + Cisplatin (mehreseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Pembrolizumab + Trastuzumab + FP N = 53	Placebo + Trastuzumab + FP N = 49
<b>KEYNOTE-811</b>		
Alter [Jahre], MW (SD)	57 (13)	60 (11)
Geschlecht [w / m], %	21 / 79	33 / 67
geografische Region, n (%)		
Westeuropa/Israel/Nordamerika/Australien	32 (60)	30 (61)
Asien	1 (2)	0 (0)
Rest der Welt	20 (38)	19 (39)
ECOG-PS, n (%)		
0	27 (51)	23 (47)
1	26 (49)	26 (53)
Primäre Lokalisation, n (%)		
gastroösophagealer Übergang	31 (58 <sup>b</sup> )	22 (45)
Magen	22 (42)	27 (55)
Krankheitsstatus, n (%)		
lokal fortgeschritten	3 (6)	1 (2)
metastasierend	50 (94)	48 (98)
PD-L1 Status, n (%)		
positiv (CPS ≥ 1)	47 (89)	43 (88)
negativ (CPS < 1)	6 (11)	6 (12)
HER2 Status, n (%)		
IHC 1+	0 (0)	1 (2)
IHC 2+ ISH zweideutig	0 (0)	0 (0)
IHC 2+ ISH negativ	0 (0)	0 (0)
IHC 2+ ISH positiv	11 (21)	11 (22)
IHC 3+	42 (79)	37 (76)
Vorherige Gastrektomie / Ösophagektomie, n (%)		
ja	5 (9)	9 (18)
nein	48 (91)	40 (82)
Therapieabbruch, n (%)	k. A. <sup>c</sup>	k. A. <sup>c</sup>
Studienabbruch, n (%)	k. A. <sup>c</sup>	k. A. <sup>c</sup>



Tabelle 17: Charakterisierung der ergänzend dargestellten mit FP-behandelten Studienpopulation unabhängig vom PD-L1-Status<sup>a</sup> sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Trastuzumab + 5-Fluorouracil + Cisplatin vs. Placebo + Trastuzumab + 5-Fluorouracil + Cisplatin (mehreseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Pembrolizumab + Trastuzumab + FP N = 53	Placebo + Trastuzumab + FP N = 49
<p>a. Die dargestellte Patientenpopulation beinhaltet sowohl Patientinnen und Patienten mit positivem als auch mit negativem PD-L1-Status, die mit FP behandelt wurden. Angaben zur relevanten Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit positivem PD-L1-Status (CPS <math>\geq</math> 1), die eine Therapie mit FP erhalten haben, liegen nicht vor.</p> <p>b. eigene Berechnung</p> <p>c. Angaben zu Therapie- und Studienabbrüchen liegen zum 3. Datenschnitt nicht vor. Zum 2. Datenschnitt brachen im Interventionsarm 45 (85 %) vs. im Vergleichsarm 44 (92 %) der mit FP behandelten Patientinnen und Patienten die Therapie ab. Häufige Therapieabbruchgründe waren fortschreitende Erkrankung (55 % vs. 79 % der mit FP Behandelten, d.h. 64 % vs. 86 % der Abbrüche) und klinische Progression (13 % vs. 6 % der mit FP Behandelten, d.h. 16 % vs. 7 % der Abbrüche). Darüber hinaus begann 1 (2 %) Patientin oder Patient im Kontrollarm der mit FP behandelten Patientinnen und Patienten die Therapie nicht. Außerdem brachen im Interventionsarm 33 (62 %) vs. im Vergleichsarm 40 (82 %) der mit FP behandelten Patientinnen und Patienten die Studie ab. Häufigster Studienabbruchgrund war Tod (60 % vs. 80 % der mit FP Behandelten, d.h. 97 % vs. 98 % der Abbrüche).</p>		
<p>CPS: Combined Positive Score; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; FP: 5-Fluorouracil + Cisplatin; HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor-2; IHC: Immunhistochemie; ISH: in situ Hybridisierung; k. A.: keine Angabe; m: männlich; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten, die mit FP behandelt wurden; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; w: weiblich</p>		

## I Anhang C Ergänzende Darstellung der Ergebnisse zu Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität

Tabelle 18: Ergänzend dargestellte Ergebnisse (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Trastuzumab + 5-Fluorouracil + Cisplatin vs. Placebo + Trastuzumab + 5-Fluorouracil + Cisplatin (mehreseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Pembrolizumab + Trastuzumab + FP		Placebo + Trastuzumab + FP		Pembrolizumab + Trastuzumab + FP vs. Placebo + Trastuzumab + FP HR [95 %-KI]; p-Wert <sup>b</sup>
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <sup>a</sup>  Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <sup>a</sup>  Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
<b>KEYNOTE-811</b>					
<b>Morbidität</b>					
Symptomatik (EORTC QLQ-C30 <sup>c</sup> )					
Fatigue	39	2,3 [0,8; 3,3] 28 (71,8)	35	2,3 [1,0; 4,4] 26 (74,3)	1,01 [0,59; 1,73]; 0,966
Übelkeit und Erbrechen	39	1,8 [0,9; 3,3] 26 (66,7)	35	1,5 [0,8; n. b.] 22 (62,9)	1,01 [0,57; 1,78]; 0,985
Schmerzen	39	6,7 [3,0; n. b.] 21 (53,8)	35	4,3 [1,5; 7,0] 22 (62,9)	0,73 [0,40; 1,34]; 0,312
Dyspnoe	39	3,9 [2,8; 8,6] 23 (59,0)	35	4,6 [2,3; n. b.] 19 (54,3)	1,14 [0,62; 2,09]; 0,681
Schlaflosigkeit	39	n. e. [5,8; n. b.] 14 (35,9)	35	6,4 [2,4; n. b.] 18 (51,4)	0,65 [0,32; 1,31]; 0,231
Appetitverlust	39	n. e. [1,8; n. b.] 18 (46,2)	35	n. e. [2,4; n. b.] 15 (42,9)	1,17 [0,59; 2,32]; 0,655
Verstopfung	39	n. e. [2,3; n. b.] 17 (43,6)	35	4,7 [2,1; n. b.] 19 (54,3)	0,81 [0,42; 1,56]; 0,530
Diarrhö	39	3,3 [1,4; 5,0] 27 (69,2)	35	10,5 [4,2; n. b.] 16 (45,7)	1,91 [1,03; 3,56]; 0,041
Symptomatik (EORTC QLQ-STO22 <sup>c</sup> )					
Angst	39	8,6 [2,1; n. b.] 18 (46,2)	35	4,6 [1,4; 7,2] 22 (62,9)	0,61 [0,32; 1,14]; 0,121
Körperbild	39	n. e. [1,8; n. b.] 17 (43,6)	35	6,4 [2,4; 8,4] 21 (60,0)	0,76 [0,40; 1,44]; 0,401
Mundtrockenheit	39	6,6 [1,6; n. b.] 19 (48,7)	35	2,1 [1,5; 5,3] 24 (68,6)	0,65 [0,35; 1,18]; 0,158

Tabelle 18: Ergänzend dargestellte Ergebnisse (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Trastuzumab + 5-Fluorouracil + Cisplatin vs. Placebo + Trastuzumab + 5-Fluorouracil + Cisplatin (mehreseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Pembrolizumab + Trastuzumab + FP		Placebo + Trastuzumab + FP		Pembrolizumab + Trastuzumab + FP vs. Placebo + Trastuzumab + FP HR [95 %-KI]; p-Wert <sup>b</sup>
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <sup>a</sup>  Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <sup>a</sup>  Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
Dysphagie	39	6,9 [1,4; n. b.] 19 (48,7)	35	6,0 [1,5; n. b.] 20 (57,1)	0,93 [0,49; 1,74]; 0,811
Einschränkungen beim Essen	39	n. e. [4,8; n. b.] 14 (35,9)	35	4,7 [2,1; n. b.] 19 (54,3)	0,59 [0,30; 1,19]; 0,140
Haarausfall			keine geeigneten Daten <sup>d</sup>		
Schmerz	39	n. e. [4,1; n. b.] 15 (38,5)	35	6,7 [2,1; n. b.] 17 (48,6)	0,68 [0,34; 1,36]; 0,273
Reflux	39	3,1 [0,9; n. b.] 23 (59,0)	35	2,3 [1,4; 4,3] 28 (80,0)	0,72 [0,41; 1,26]; 0,251
Geschmacksstörungen	39	2,1 [1,4; 5,6] 26 (66,7)	35	3,0 [1,5; 5,7] 23 (65,7)	1,02 [0,58; 1,80]; 0,936
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) <sup>e</sup>	40	11,3 [6,6; n. b.] 17 (42,5)	35	7,2 [3,7; n. b.] 18 (51,4)	0,75 [0,38; 1,47]; 0,400
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>					
EORTC-QLQ-C30 <sup>f</sup>					
globaler Gesundheitsstatus	39	4,4 [2,0; 11,3] 23 (59,0)	35	3,1 [2,1; 4,7] 25 (71,4)	0,74 [0,42; 1,33]; 0,314
körperliche Funktion	39	4,2 [2,1; 8,6] 24 (61,5)	35	4,4 [1,6; 8,6] 23 (65,7)	0,96 [0,54; 1,70]; 0,890
Rollenfunktion	39	3,9 [1,6; 8,6] 25 (64,1)	35	3,0 [1,5; 4,6] 25 (71,4)	0,88 [0,51; 1,53]; 0,655
emotionale Funktion	39	n. e. [4,6; n. b.] 15 (38,5)	35	5,5 [2,1; n. b.] 21 (60,0)	0,54 [0,28; 1,05]; 0,072
kognitive Funktion	39	5,3 [3,9; n. b.] 21 (53,8)	35	3,5 [1,4; 6,4] 25 (71,4)	0,68 [0,38; 1,22]; 0,190
soziale Funktion	39	2,2 [1,4; 4,1] 25 (64,1)	35	2,7 [1,4; 8,6] 25 (71,4)	1,01 [0,58; 1,76]; 0,975

Tabelle 18: Ergänzend dargestellte Ergebnisse (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Trastuzumab + 5-Fluorouracil + Cisplatin vs. Placebo + Trastuzumab + 5-Fluorouracil + Cisplatin (mehrseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Pembrolizumab + Trastuzumab + FP		Placebo + Trastuzumab + FP		Pembrolizumab + Trastuzumab + FP vs. Placebo + Trastuzumab + FP HR [95 %-KI]; p-Wert <sup>b</sup>
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <sup>a</sup>  Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <sup>a</sup>  Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
<p>a. Kaplan-Meier-Schätzung</p> <p>b. HR, KI und p-Wert: Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Wald-KI und zweiseitigem Wald-Test, unstratifiziert</p> <p>c. Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung; eine Zunahme des Scores um <math>\geq 10</math> Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Wertebereich der Skala: 0 bis 100).</p> <p>d. Es gingen nur 1 vs. 3 Patientinnen und Patienten in die Auswertung ein.</p> <p>e. Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung; eine Abnahme des Scores um <math>\geq 15</math> Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Wertebereich der Skala: 0 bis 100).</p> <p>f. Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung; eine Abnahme des Scores um <math>\geq 10</math> Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Wertebereich der Skala: 0 bis 100).</p> <p>EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30; EORTC QLQ-STO22: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Gastric Cancer 22; FP: 5-Fluorouracil + Cisplatin; HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; VAS: visuelle Analogskala</p>					

## I Anhang D Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne Anpassung dargestellt.

*„Die Anforderungen für die qualitätsgesicherte Anwendung und den wirksamen Einsatz auf Basis der aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnisse ergeben sich aus der aktuellen Fachinformation.*

*Die empfohlene Dosis von KEYTRUDA bei Erwachsenen beträgt entweder 200 mg alle 3 Wochen oder 400 mg alle 6 Wochen als intravenöse Gabe über 30 Minuten.*

*Im vorliegenden Anwendungsgebiet sollten Patienten für eine Behandlung mit KEYTRUDA aufgrund einer, mittels eines validierten Tests bestätigten, PD-L1-Expression der Tumoren selektiert werden.*

*Bei Anwendung in Kombination sind die Fachinformationen (Summary of Product Characteristics, SmPC) der jeweiligen begleitenden Therapeutika zu berücksichtigen.*

*Die Patienten sollten mit KEYTRUDA bis zum Fortschreiten der Krebserkrankung oder bis zum Auftreten unzumutbarer Toxizität (bzw. bis zur maximalen Therapiedauer, falls diese für eine Indikation angegeben wurde) behandelt werden. Atypisches Ansprechen (im Sinne eines anfänglichen vorübergehenden Tumorwachstums oder kleiner neuer Läsionen innerhalb der ersten wenigen Monate mit anschließender Tumorregression) wurde beobachtet. Es wird empfohlen, klinisch stabile Patienten mit initialem Befund eines Fortschreitens der Krebserkrankung bis zur Bestätigung des Fortschreitens der Krebserkrankung weiter zu behandeln.*

*Basierend auf begrenzten Sicherheitsdaten von Patienten  $\geq 75$  Jahre zeigte Pembrolizumab bei Anwendung in Kombination mit Chemotherapie eine geringere Verträglichkeit bei Patienten  $\geq 75$  Jahre im Vergleich zu jüngeren Patienten.*

*Bei Patienten  $\geq 75$  Jahre sollte Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie mit Vorsicht nach sorgfältiger Abwägung des potenziellen Nutzen-Risiko-Verhältnisses im individuellen Einzelfall angewendet werden.*

*Die Behandlung mit KEYTRUDA muss von einem in der Durchführung von onkologischen Therapien erfahrenen Arzt eingeleitet und überwacht werden. Jeder Arzt, der KEYTRUDA verordnet, muss mit der Fachinformation und den Vorgaben zur Behandlung vertraut sein. Der verordnende Arzt muss die Risiken einer Therapie mit KEYTRUDA mit dem Patienten besprechen. Die Patientenkarte wird dem Patienten bei jeder Verordnung zur Verfügung gestellt.*

*Die Patienten müssen auf Anzeichen oder Symptome von immunvermittelten Nebenwirkungen beobachtet werden. In der Fachinformation sind Empfehlungen zur Anpassung der Behandlung mit KEYTRUDA bei immunvermittelten Nebenwirkungen aufgeführt, ebenso sind Bedingungen für Therapieabbrüche und Therapieunterbrechungen aufgrund auftretender immunvermittelter Nebenwirkungen beschrieben. Die Anwendung von KEYTRUDA wurde bei einigen besonderen Patientengruppen (z.B. bei Patienten mit schwerer Einschränkung der Nierenfunktion und bei Patienten mit schwerer Einschränkung der Leberfunktion) nicht untersucht bzw. es liegen nur begrenzte Daten zu Wirksamkeit und Sicherheit vor, so dass es für diese Patientengruppen einer besonderen klinischen Überwachung bedarf.*

*Im Falle einer Überdosierung müssen die Patienten engmaschig auf Anzeichen oder Symptome von Nebenwirkungen überwacht und angemessen symptomatisch behandelt werden.*

*Eine systemische Anwendung von Kortikosteroiden oder Immunsuppressiva vor Therapiebeginn mit Pembrolizumab sollte aufgrund möglicher Beeinträchtigungen der pharmakodynamischen Aktivität und der Wirksamkeit von Pembrolizumab vermieden werden. Systemische Kortikosteroide oder andere Immunsuppressiva können jedoch nach Beginn der Therapie mit Pembrolizumab zur Behandlung von immunvermittelten Nebenwirkungen angewendet werden. Kortikosteroide können ebenfalls als Prämedikation zur antiemetischen Prophylaxe und/oder Linderung von chemotherapiebedingten Nebenwirkungen gegeben werden, wenn Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie angewendet wird.*

*Vor der Produkteinführung von KEYTRUDA in jedem Mitgliedstaat und im weiteren Lebenszyklus des Arzneimittels muss der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen initial und bei jeder Aktualisierung den Inhalt und das Format des Schulungs- und Informationsprogramms, einschließlich der Kommunikationsmedien und der Verbreitungsmodalitäten, sowie alle weiteren Aspekte bzgl. des Programms mit der jeweiligen zuständigen nationalen Behörde (für Deutschland: Paul-Ehrlich-Institut [PEI]) abstimmen.*

*Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen stellt sicher, dass in jedem Mitgliedstaat, in dem KEYTRUDA vermarktet wird, sowohl alle Ärzte/medizinisches Fachpersonal, die KEYTRUDA voraussichtlich verordnen/anwenden werden, als auch alle Patienten, die mit KEYTRUDA behandelt werden, und deren Betreuungspersonen, Zugang zu Schulungs- und Informationsmaterial für den Patienten erhalten, bzw. ihnen dieses zur Verfügung gestellt wird.*

*Das Schulungs- und Informationsprogramm dient zur Erhöhung der Aufmerksamkeit der Patienten und/oder deren Betreuungspersonen im Hinblick auf Anzeichen und Symptome, um ein frühes Erkennen/Feststellen von möglichen immunvermittelten Nebenwirkungen zu ermöglichen.“*

## **Teil II: Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie**



## II Inhaltsverzeichnis

	<b>Seite</b>
<b>II Tabellenverzeichnis.....</b>	<b>II.3</b>
<b>II Abbildungsverzeichnis.....</b>	<b>II.4</b>
<b>II Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>II.5</b>
<b>II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2) .....</b>	<b>II.6</b>
<b>II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation .....</b>	<b>II.6</b>
<b>II 1.2 Therapeutischer Bedarf.....</b>	<b>II.6</b>
<b>II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation .....</b>	<b>II.6</b>
II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU .....	II.6
II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU .....	II.13
II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	II.15
II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten.....	II.15
II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung .....	II.16
<b>II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3) ...</b>	<b>II.17</b>
<b>II 2.1 Behandlungsdauer .....</b>	<b>II.17</b>
<b>II 2.2 Verbrauch.....</b>	<b>II.18</b>
<b>II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....</b>	<b>II.18</b>
<b>II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....</b>	<b>II.19</b>
<b>II 2.5 Jahrestherapiekosten.....</b>	<b>II.19</b>
<b>II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung .....</b>	<b>II.21</b>
<b>II 2.7 Versorgungsanteile .....</b>	<b>II.23</b>
<b>II 3 Literatur.....</b>	<b>II.24</b>

## II Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation .....	II.16
Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr .....	II.21

## II **Abbildungsverzeichnis**

### **Seite**

Abbildung 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation .....	II.7
---	------

## II Abkürzungsverzeichnis

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
5-FU	5-Fluoruracil
ADT	Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren
CPS	Combined Positive Score
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GEJ	Gastroesophageal Junction (gastroösophagealer Übergang)
GEKID	Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V.
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
HER2	Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2)
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Revision 10 (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision)
NEC	neuroendokrines Karzinom
NET	neuroendokriner Tumor
PD-L1	Programmed Cell Death-Ligand 1
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RKI	Robert Koch-Institut
TNM	Primärtumor, Lymphknotenstatus, Fernmetastasierung
UICC	Union for International Cancer Control
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten

## **II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)**

Die Angaben des pharmazeutischen Unternehmers (pU) zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

### **II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation**

Der pU stellt die Karzinome des Magens und des gastroösophagealen Übergangs (GEJ) nachvollziehbar und plausibel dar.

Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt gemäß der Fachinformation von Pembrolizumab [1]. Demnach ist Pembrolizumab gemäß dem neu zugelassenen Anwendungsgebiet in Kombination mit Trastuzumab sowie einer fluoropyrimidin- und platinbasierten Chemotherapie zur Erstlinienbehandlung des lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierenden humanen-epidermalen-Wachstumsfaktorrezeptor-2(HER2)-positiven Adenokarzinoms des Magens oder des GEJ bei Erwachsenen mit Programmed-Cell-Death-Ligand 1(PD-L1)-exprimierenden Tumoren (Combined Positive Score [CPS]  $\geq 1$ ) angezeigt.

In der vorliegenden Bewertung wird auf Basis von Angaben des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) davon ausgegangen, dass für Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet in der Regel eine Strahlentherapie mit kurativer Zielsetzung nicht angezeigt ist.

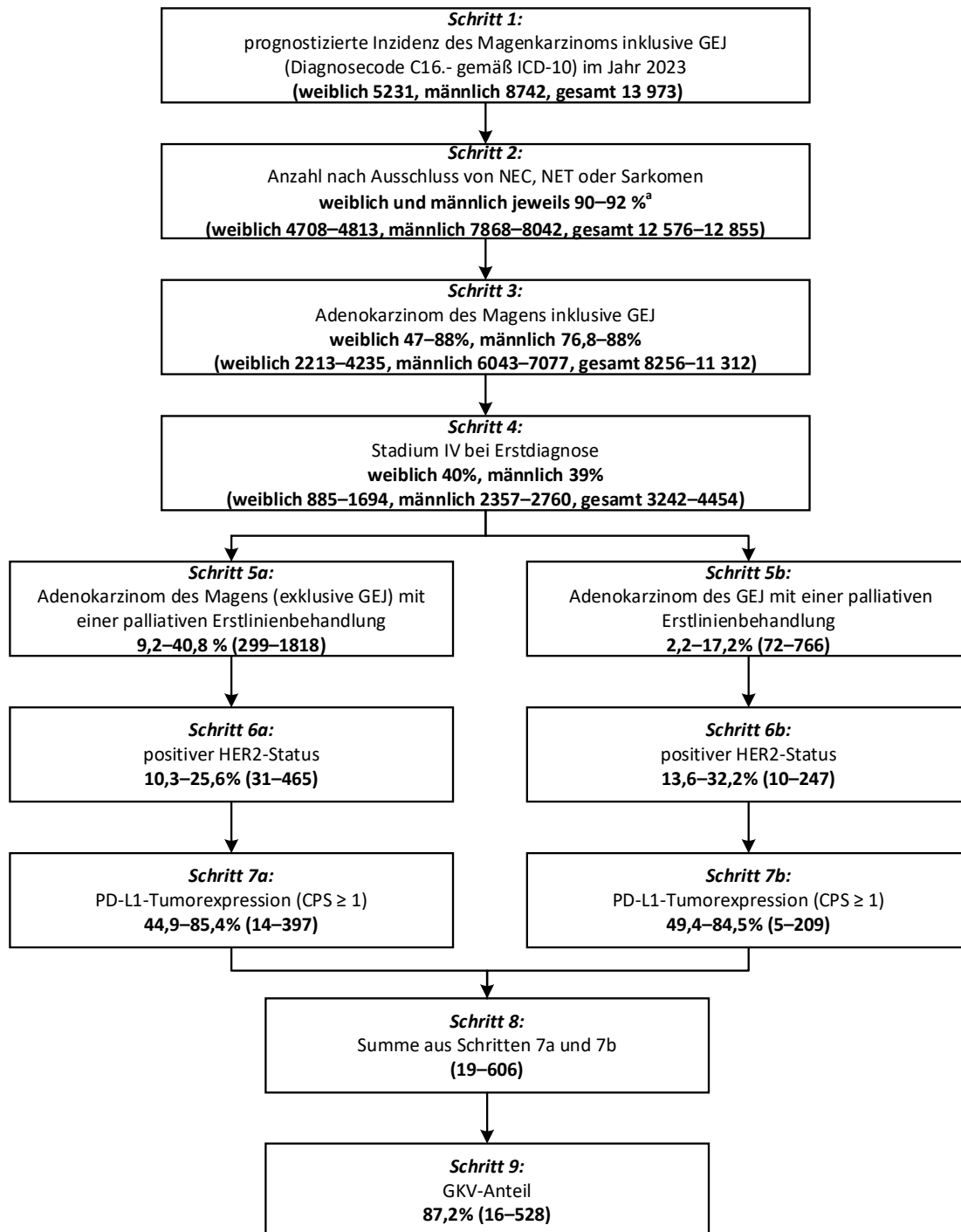
### **II 1.2 Therapeutischer Bedarf**

Laut pU ist die Prognose für Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet ungünstig. Demnach bestehe bei Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem nicht resezierbarem oder metastasierendem Magen- oder GEJ-Karzinom ein großer Bedarf an neuen Therapieoptionen mit dem vorrangigen Therapieziel, die Krankheitsprogression und die damit einhergehenden Krankheitssymptome zu verzögern und das Überleben zu verlängern. Weiterhin sei ein akzeptables Nebenwirkungsprofil von großer Bedeutung, da in der palliativen Situation dem Erhalt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ein hoher Stellenwert zukomme.

### **II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation**

#### **II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU**

Der pU schätzt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) über mehrere Schritte, die in Abbildung 1 zusammengefasst dargestellt sind und anschließend beschrieben werden.



Angabe der Anzahl an Patientinnen und Patienten für den jeweiligen Schritt in Klammern

a. eigene Berechnung auf Basis der Angaben des pU

CPS: Combined Positive Score; GEJ: gastroösophagealer Übergang; GKV: gesetzliche Krankenversicherung;

HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor-2; ICD-10: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision; NEC: neuroendokrines Karzinom;

NET: neuroendokriner Tumor; PD-L1: Programmed Cell Death Ligand-1

Abbildung 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

### **Schritt 1: prognostizierte Inzidenz des Magenkarzinoms inklusive GEJ im Jahr 2023**

Der pU entnimmt zunächst der Datenbank des Zentrums für Krebsregisterdaten (ZfKD) im Robert Koch-Institut (RKI) mit Datenstand vom 13.09.2022 [2] die geschlechtsspezifische Inzidenz des Magenkarzinoms (inklusive GEJ) als rohe Rate pro 100 000 Personen in Deutschland für die Jahre 2015 bis 2019. Für das Jahr 2022 entnimmt er die entsprechenden prognostizierten Angaben einer gemeinsamen Veröffentlichung des RKI und der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V. (GEKID) aus dem Jahr 2021 [3]. Die Angaben basieren auf dem Diagnosecode C16.- (Bösartige Neubildung des Magens) gemäß der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision (ICD-10). Der Diagnosecode für Karzinome des GEJ ist hierbei über die Codierung C16.0 (Bösartige Neubildung: Kardia) unter den Magenkarzinomen (C16.-) subsumiert.

Anschließend prognostiziert der pU mittels linearer Regression für das Jahr 2023 eine Inzidenzrate des Magenkarzinoms (inklusive GEJ) von 12,2 pro 100 000 Frauen und 21,0 pro 100 000 Männer in Deutschland.

Durch Multiplikation der Inzidenzraten mit den vom Statistischen Bundesamt für das Jahr 2023 durch das Schätzverfahren G1-L2-W2 (Auswirkung niedriger Geburtenhäufigkeit bei moderater Entwicklung der Lebenserwartung und des Wanderungssaldos) vorausberechneten Bevölkerungszahlen [4] prognostiziert der pU eine Inzidenz von 5231 Patientinnen und 8742 Patienten mit Magenkarzinom (inklusive GEJ). Insgesamt ergibt sich somit in Summe eine Anzahl von 13 973 Patientinnen und Patienten, die im Jahr 2023 neu an einem Magenkarzinom (inklusive GEJ) erkranken.

### **Schritt 2: Anzahl nach Ausschluss von NEC, NET oder Sarkomen**

Dem pU zufolge fallen neuroendokrine Karzinome (NEC), neuroendokrine Tumoren (NET) und Sarkome nicht in das vorliegende Anwendungsgebiet.

Der pU entnimmt hierzu Angaben einer gemeinsamen Veröffentlichung des RKI und der GEKID aus dem Jahr 2019 [5]. Dort ist angegeben, dass NET und gastrointestinale Stromatumoren sich jeweils in etwa 4 % bis 5 % aller Fälle mit bösartigen Tumoren des Magens (ICD-10-Code C16.-) finden lassen und bei Frauen diese Anteile höher liegen. Dem Bericht lassen sich keine Zahlen für NEC entnehmen und auch in anderen Quellen ließen sich laut pU hierzu keine Zahlen identifizieren.

Der Summe dieser Anteilswerte entsprechend (8 % bis 10 %) geht der pU davon aus, dass die jeweils geschlechtsspezifisch verbleibenden 90 % bis 92 % der Patientinnen und Patienten in das vorliegende Anwendungsgebiet fallen. Diesen Anteilswert multipliziert der pU mit den geschlechtsspezifischen Ergebnissen aus Schritt 1. Hieraus ergeben sich insgesamt 12 576 bis

12 855 Patientinnen und Patienten (4708 bis 4813 Frauen und 7868 bis 8042 Männer) mit Magenkarzinomen (inklusive GEJ).

### **Schritt 3: Patientinnen und Patienten mit einem Adenokarzinom des Magens inklusive GEJ**

Um den Anteil der Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom unter denjenigen mit Magenkarzinom (inklusive GEJ) zu quantifizieren, zieht der pU verschiedene Auswertungen einzelner Landeskrebsregister [6-13] heran. Über die Angaben aus den einzelnen Quellen bildet er Anteilsspannen jeweils für Adenokarzinome bei Frauen (47 % bis 88 %) und Männern (76,8 % bis 88 %). Die unteren Grenzen basieren auf Daten des Hamburgischen Krebsregisters für das Jahr 2021 [7]. Die oberen Grenzen beruhen auf Daten des Krebsregisters Saarland aus den Jahren 2019 und 2020 [12] und sind geschlechtsunspezifisch.

Die ermittelten Anteilsspannen überträgt der pU jeweils auf die geschlechtsspezifischen Anzahlen aus Schritt 2 und ermittelt insgesamt 8256 bis 11 312 Patientinnen und Patienten (2213 bis 4235 Frauen und 6043 bis 7077 Männer) mit einem Adenokarzinom des Magens inklusive GEJ.

### **Schritt 4: Stadium IV bei Erstdiagnose**

Der pU operationalisiert das laut Anwendungsgebiet lokal fortgeschrittene nicht resezierbare oder metastasierende Magenkarzinom (inklusive Karzinome des GEJ) als solches, das sich in einem metastasierten Tumorstadium befindet. Dies umfasst laut pU Patientinnen und Patienten mit einer Erkrankung des Union-for-International-Cancer-Control(UICC)-Stadiums IV gemäß der 8. Auflage der Klassifikation nach Primärtumor, Lymphknotenstatus und Fernmetastasierung (TNM) [14].

Hierfür greift der pU auf die gemeinsame Veröffentlichung des RKI und der GEKID aus dem Jahr 2021 [3] zurück und entnimmt für das Magenkarzinom Angaben zur Stadienverteilung gemäß der Stadieneinteilung nach UICC bei Erstdiagnose (8. Auflage). Für das metastasierte Stadium berücksichtigt er die geschlechtsspezifischen Angaben zum Stadium IV (40 % Frauen und 39 % Männer) und überträgt diese jeweils auf die geschlechtsspezifischen Anzahlen aus Schritt 3. Es ergeben sich demnach insgesamt 3242 bis 4454 Patientinnen und Patienten (885 bis 1694 Frauen und 2357 bis 2760 Männer) mit einer Erstdiagnose im Stadium IV.

### **Schritt 5: Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom des Magens (5a) oder Adenokarzinom des GEJ (5b) und mit einer palliativen Erstlinienbehandlung**

#### **1) Aufteilung in Adenokarzinom des Magens (exklusive GEJ) und Adenokarzinom des GEJ**

Zunächst ermittelt der pU die Anteilswerte für das Magenkarzinom und Karzinome des GEJ innerhalb der Diagnosegruppe C16.- gemäß ICD-10. Aus einer Auswertung des ZfKD [15] entnimmt der pU, dass der Anteil von Karzinomen des GEJ (operationalisiert über den Diagnosecode C16.0 [Bösartige Neubildung: Kardia]) 19 % bei Frauen und 39 % bei Männern



an allen bösartigen Neubildungen des Magens (Diagnosecode C16.-) ausmacht. Im Umkehrschluss ermittelt der pU für das Magenkarzinom (Diagnosecode C16.- ohne C16.0) einen Anteilswert von 81 % für Frauen und 61 % für Männer innerhalb der Diagnosegruppe C16.- gemäß ICD-10.

## **2) Anteilswerte zu Patientinnen und Patienten mit palliativer Erstlinienbehandlung aus einem früheren Verfahren zu einem ähnlichen Anwendungsgebiet**

Der pU verweist auf Modul 3 Q des Nutzenbewertungsverfahrens zu Nivolumab aus dem Jahr 2021 [16], dem er Anteilswerte zu Patientinnen und Patienten mit palliativer Erstbehandlung entnimmt. Das frühere Verfahren thematisiert die Erstlinienbehandlung der HER2-negativen fortgeschrittenen oder metastasierenden Adenokarzinome des Magens, des GEJ oder des Ösophagus mit PD-L1-Tumorexpression (CPS  $\geq$  5). Im Rahmen dieser damaligen Herleitung von Patientenzahlen (siehe hierzu auch Nutzenbewertung [17]) wurde auf eine grafische Darstellung einer Registeranalyse der Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren (ADT) [18] zurückgegriffen, um den Anteil der jeweiligen Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenen oder metastasierten Karzinomen, die eine palliative Erstlinienbehandlung erhalten haben, zu ermitteln. Diese ADT-Registeranalyse [18] basiert auf Daten von 18 058 Patientinnen und Patienten mit Karzinomen der Kardia und 62 944 Patientinnen und Patienten mit Magenkarzinom im Zeitraum der Jahre 2000 bis 2018. Für die Anteilsermittlung wurden im genannten früheren Dossier [16] verschiedene Therapien des fortgeschrittenen Tumorstadiums, die Patientinnen und Patienten im Diagnosejahr 2018 erhalten haben, für die beiden Lokalisationen folgendermaßen ermittelt:

- Für die untere Grenze einer jeweiligen Spanne wurden die Anteile der als palliativ bezeichneten Behandlungen „palliative Chemotherapie oder Radiotherapie“ und „palliative Operation + Chemotherapie oder Radiotherapie“ an allen Behandlungen, laut den Angaben des Modul 3 Q des Nutzenbewertungsverfahrens zu Nivolumab [16] korrigiert um den Anteil der Kategorie „Chemotherapie oder Radiotherapie nicht anderweitig spezifiziert“, herangezogen.
- Für die obere Grenze einer jeweiligen Spanne wurden hingegen die Anteile der 3 oben genannten Kategorien („palliative Chemotherapie oder Radiotherapie“, „palliative Operation + Chemotherapie oder Radiotherapie“ und „Chemotherapie oder Radiotherapie nicht anderweitig spezifiziert“) addiert.

Basierend auf dieser Vorgehensweise wurden im früheren Dossier geschlechtsunspezifisch folgende Spannen für den Anteil der Patientinnen und Patienten der beiden Tumorlokalisationen ermittelt, die eine palliative Erstlinienbehandlung erhielten:

- Adenokarzinome des Magens: 13 % bis 57,5 %
- Adenokarzinome des GEJ: 7,7 % bis 59,3 %

### **3) Zusammenführung der Teilschritte 1) und 2)**

Schließlich multipliziert der pU die geschlechtsspezifischen Angaben zum Anteil des Vorliegens von Magenkarzinomen (exklusive GEJ) bzw. von Karzinomen des GEJ (Teilschritt 1) mit den entsprechenden Anteilen aus Teilschritt 2. Hieraus berechnet er für das Adenokarzinom des Magens (exklusive GEJ) den arithmetischen Mittelwert der separat vorliegenden Angaben für Frauen und Männer und legt eine Spanne von 9,2 % bis 40,8 % (Schritt 5a) für diejenigen Patientinnen und Patienten zugrunde, die eine palliative Erstlinientherapie erhalten haben. Für das Adenokarzinom des GEJ berechnet er analog einen arithmetischen Mittelwert und legt eine Spanne von 2,2 % bis 17,2 % (Schritt 5b) zugrunde. Übertragen auf die geschlechtsübergreifende Gesamtzahl aus Schritt 4 ergeben sich 299 bis 1818 Patientinnen und Patienten mit einem Adenokarzinom des Magens (exklusive GEJ) und 72 bis 766 Patientinnen und Patienten mit einem Adenokarzinom des GEJ, die eine palliative Erstlinientherapie erhalten.

### **Schritt 6: Patientinnen und Patienten mit einem Adenokarzinom des Magens (6a) oder Adenokarzinom des GEJ (6b) und mit einem positiven HER2-Status**

Angaben zum Anteil der Patientinnen und Patienten mit positivem HER2-Status entnimmt der pU aus 3 Quellen [19-21] und ermittelt jeweils für beide Tumorlokalisationen eine Anteilsspanne.

Für das Adenokarzinom des Magens legt der pU für das Vorliegen eines positiven HER2-Status eine Anteilsspanne von 10,3 % bis 25,6 % zugrunde (Schritt 6a). Die untere Grenze entnimmt er einer Auswertung der Tumorregister-Plattform zum Ösophagus- und Magenkarzinom (SAPHIR) [21], in welche seit Dezember 2019 deutschlandweit Patientinnen und Patienten zu Beginn ihrer palliativen Erstlinientherapie eingeschlossen werden und in der Daten zur molekularen Testung und medikamentösen Behandlung durch vorwiegend niedergelassenen Onkologinnen und Onkologen gesammelt werden. Der pU legt hierbei die „zentralen Biobank-Testergebnisse“ zugrunde (Datenschnitt 05.04.2023), wonach bei 8 von 78 Patientinnen und Patienten mit metastasiertem Adenokarzinom des Magens (10,3 %) ein positiver HER2-Status vorlag. Die obere Grenze entnimmt der pU einer niederländischen populationsbasierten Kohortenstudie [20]. Hierbei wurden Daten basierend auf Angaben des niederländischen Krebs- und Pathologieregisters von 2010 bis 2016 gesammelt. Die Untersuchung bezieht sich auf Patientinnen und Patienten mit metastasiertem Adenokarzinom des Ösophagus, des Magens und des GEJ, die eine palliative systemische Behandlung erhielten. Demnach wiesen 73 von 285 (25,6 %) HER2-positiven getesteten Patientinnen und Patienten Adenokarzinome des Magens auf (siehe Electronic Supplementary Material [20]). Der pU überträgt die Anteilsspanne auf das Ergebnis aus Schritt 5a und ermittelt 31 bis 465 Patientinnen und Patienten mit HER2-positiven Adenokarzinomen des Magens.

Für das Adenokarzinom des GEJ veranschlagt der pU für das Vorliegen eines positiven HER2-Status eine Anteilsspanne von 13,6 % bis 32,2 % (Schritt 6b). Die untere Grenze entnimmt er erneut der Auswertung des SAPHIR-Registers [21], der zufolge bei 11 von 81 Patientinnen und Patienten mit metastasiertem Adenokarzinom des GEJ (13,6 %) ein positiver HER2-Status vorlag. Die obere Grenze basiert auf einer Auswertung der durchgeführten HER2-Testungen im Rahmen des Einschlusses in die ToGA-Studie [19], einer internationalen Phase-III-Studie zu Trastuzumab, in die Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem Karzinom des Magens oder des GEJ eingeschlossen wurden. Von den 202 getesteten Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem Karzinom des GEJ lag bei 65 (32,2 %) ein positiver HER2-Status vor. Der pU überträgt die Anteilsspanne auf das Ergebnis aus Schritt 5b und ermittelt 10 bis 247 Patientinnen und Patienten mit HER2-positiven Adenokarzinomen des GEJ.

### **Schritt 7: Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom des Magens (7a) oder des GEJ (7b) mit PD-L1 (CPS $\geq$ 1) exprimierenden Tumoren**

Für den Anteil der Patientinnen und Patienten mit PD-L1 CPS  $\geq$  1 legt der pU für das Adenokarzinom des Magens eine Anteilsspanne von 44,9 % bis 85,4 % (Schritt 7a) und für das Adenokarzinom des GEJ eine Anteilsspanne von 49,4 % bis 84,5 % (Schritt 7b) zugrunde. Die jeweiligen unteren Grenzen entnimmt der pU erneut der zentralen Biobank des SAPHIR-Registers [21], wobei in der Auswertung zum CPS nicht nach HER2-Status der Patientinnen und Patienten unterschieden wurde. Demnach lag bei 35 von 78 Patientinnen und Patienten mit metastasiertem Adenokarzinom des Magens ein CPS  $\geq$  1 (44,9 %) vor, während bei 40 von 81 Patientinnen und Patienten mit metastasiertem Adenokarzinom des GEJ ein CPS  $\geq$  1 (49,4 %) vorlag. Für die oberen Grenzen verweist der pU auf die Ergebnisse seiner Zulassungsstudie KEYNOTE 811 [22]. Demnach wiesen zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses 398 von 466 (85,41 %) Patientinnen und Patienten der HER2-positiv-Getesteten mit Adenokarzinom des Magens (exklusive GEJ) einen CPS  $\geq$  1 auf. Bei dem Adenokarzinom des GEJ wiesen 196 von 232 (84,48 %) Patientinnen und Patienten der HER2-positiv-Getesteten einen CPS  $\geq$  1 auf.

Der pU überträgt die jeweiligen Anteilsspannen auf die entsprechenden Tumorlokalisationen (Schritte 6a und 6b) und ermittelt für Schritt 7a 14 bis 397 Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom des Magens (exklusive GEJ) bzw. für Schritt 7b 5 bis 209 Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom des GEJ mit PD-L1 (CPS  $\geq$  1) exprimierenden Tumoren.

### **Schritt 8: Summe der Ergebnisse aus den Schritten 7a und 7b**

Der pU bildet die Summe aus den Patientenzahlen der Schritte 7a und 7b und gibt als Ergebnis eine Anzahl von 19 bis 606 Patientinnen und Patienten mit HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder GEJ und PD-L1 (CPS  $\geq$  1) exprimierenden Tumoren an.

### **Schritt 9: Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation**

Der pU ermittelt einen GKV-Anteil von 87,2 % [23,24]. Übertragen auf die Anzahlen aus Schritt 8 ergeben sich 16 bis 528 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.

#### **II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU**

Das Vorgehen des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ist rechnerisch nachvollziehbar. Es liegen jedoch in mehreren Schritten methodische Limitationen und Unsicherheiten vor. Insgesamt ist die vom pU angegebene Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation unterschätzt. Die maßgeblichen Gründe für diese Bewertung werden im Folgenden dargestellt.

#### **Zu Schritt 3: Patientinnen und Patienten mit einem Adenokarzinom des Magens inklusive GEJ**

In Schritt 3 greift der pU auf Auswertungen einzelner Landesregister zum geschlechtsspezifischen Anteil für das Vorliegen eines Adenokarzinoms zurück. Zum einen liegen in einigen Registern Angaben mit unbekannter oder unspezifischer Tumorphistologie vor [6-13]. Hierdurch ist unklar, wie hoch der Anteil des Vorliegens von Adenokarzinomen des Magens (inklusive GEJ) ausfallen würde, wenn sich die Fälle mit unbekannter bzw. unspezifischer Histologie stattdessen spezifischen Histologien zuordnen ließen. Zum anderen fließen in einzelnen Registern unter anderem Sarkome in die Grundgesamtheit ein, was zu einer Unterschätzung der Anteilswerte führt, da jene bereits in Schritt 2 (Ausschluss von NEC, NET oder Sarkomen) abgezogen wurden.

Generell ist darauf hinzuweisen, dass sich in der Literatur auch höhere Angaben zum Vorliegen von Adenokarzinomen des Magens bzw. GEJ finden lassen [18,25,26].

#### **Zu Schritt 4: Stadium IV bei Erstdiagnose**

Zur Ermittlung des Anteils metastasierter Fälle legt der pU unter anderem die gemeinsame Veröffentlichung des RKI und der GEKID aus dem Jahr 2021 [3] zugrunde. Für das Magenkarzinom (inklusive GEJ) liegt gemäß dieser RKI-Daten ein hoher Anteil (49 %) mit unbekanntem Stadium vor, die in die vom pU herangezogenen Anteile nicht mit eingeflossen sind. Es besteht Unsicherheit inwieweit die Stadienverteilung auf Grundlage der Fälle mit bekanntem Stadium für die Gesamtheit aller Fälle aussagekräftig ist.

Die ausschließliche Berücksichtigung von Patientinnen und Patienten im Stadium IV führt zu einer Unterschätzung. Zum einen bleiben diejenigen Patientinnen und Patienten unberücksichtigt, die in den Vorjahren mit einem Magenkarzinom (inklusive GEJ) in einem früheren Stadium diagnostiziert wurden und im Betrachtungsjahr in das relevante Stadium progredieren. Zum anderen bleiben Patientinnen und Patienten unberücksichtigt, bei denen

bei Diagnose eine lokal fortgeschrittene nicht resezierbare Erkrankung vorliegt, aber der Tumor inoperabel ist.

### **Zu Schritt 5: Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom des Magens (5a) oder Adenokarzinom des GEJ (5b) und mit einer palliativen Erstlinienbehandlung**

#### ***Teilschritt 1) Aufteilung in Adenokarzinom des Magens (exklusive GEJ) und Adenokarzinom des GEJ***

Für den Anteil bösartiger Neubildungen der Kardia (C16.0) an allen Magenkarzinomen (C16.-) stützt sich der pU auf prozentuale Angaben (Frauen 19 %, Männer 39 %) basierend auf einer Auswertung des ZfKD [15]. In der Auswertung ist auch ein relevanter Anteil mit der Codierung C16.9 (Bösartige Neubildung: Magen, nicht näher bezeichnet) – d. h. ohne nähere Angaben zur Lokalisation des Magens – enthalten (Frauen 21 %, Männer 16 %). Es ist unklar, ob sich unter den Fällen mit unspezifischer Codierung C16.9 weitere Neubildungen der Kardia befinden.

#### ***Teilschritt 2) Anteilswerte zu Patientinnen und Patienten mit palliativer Erstlinienbehandlung***

Der pU grenzt die Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom des Magens (Schritt 5a) oder Adenokarzinom des GEJ (Schritt 5b) jeweils mit den über die ADT-Registeranalyse für das Jahr 2018 [18] gewonnenen Anteilsspannen auf diejenigen Patientinnen und Patienten ein, die eine palliative Erstlinientherapie erhalten (unter Miteinbezug des Anteils unspezifischer Chemo- oder Radiotherapien zur Ermittlung der Obergrenze). Allerdings kommen alle Patientinnen und Patienten aus dem vom pU herangezogenen Stadium IV vollumfänglich für eine palliative Therapie infrage [27,28]. Das Vorgehen des pU, nur einen Teil dieser Patientinnen und Patienten einzuschließen, führt zu einer Unterschätzung der GKV-Zielpopulation. Zudem geht aus der Registeranalyse nicht hervor, wie darin ein fortgeschrittenes Tumorleiden definiert wurde, sodass die Übertragbarkeit auf Patientinnen und Patienten im Stadium IV fraglich ist.

### **Zu Schritt 6: Patientinnen und Patienten mit einem Adenokarzinom des Magens (6a) oder Adenokarzinom des GEJ (6b) und mit einem positiven HER2-Status**

Für das Adenokarzinom des Magens (Schritt 6a) als auch für das Adenokarzinom des GEJ (Schritt 6b) legt der pU in den entsprechenden unteren Grenzen der Anteilsspannen Angaben aus dem SAPHIR-Register [21] zugrunde. Diese beruhen auf einer geringen Fallzahl mit vorliegenden Ergebnissen zum HER2-Status aus der zentralen Biobank (Magen n = 78 bzw. GEJ n = 81), in welcher jeweils auch Fälle mit nicht bestimmbarem HER2-Status (Magen n = 2 bzw. GEJ n = 4) enthalten sind. Es ist unklar, ob sich unter den Fällen mit unbekanntem Status weitere Fälle mit positivem HER2-Status befinden.

Die obere Grenze zum positiven HER2-Status bei Magenkarzinomen (Schritt 6a), die der pU einer niederländischen populationsbasierten Kohortenstudie [20] entnimmt, bezieht sich auf HER2-positiv getestete Patientinnen und Patienten mit Karzinomen des Magens, Ösophagus oder GEJ (Kardia). Werden ausschließlich die Angaben zu getesteten Patientinnen und Patienten mit Tumorlokalisation im Magen und mit einem Ergebnis der Testung berücksichtigt, so ergibt sich ein Anteil von 13,5 % (siehe Electronic Supplementary Material [20]). Für das Magenkarzinom ist daher eine obere Grenze basierend auf der ToGA-Studie, die der pU im Rahmen seiner Herleitung ebenfalls vorlegt, mit einem höheren Anteil für das Vorliegen eines positiven HER2-Status [19] zu bevorzugen.

### **Zu Schritt 7: Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom des Magens (7a) oder des GEJ (7b), deren Tumoren PD-L1 (CPS $\geq$ 1) exprimieren**

Die unteren Grenzen beider Spannen zum PD-L1 Status mit CPS  $\geq$  1 beziehen sich wie die unteren Grenzen des vorherigen Schrittes auf die Ergebnisse der zentralen Biobank des SAPHIR-Registers [21]. Auch diese beruhen auf einer geringen Fallzahl (Magen n = 78 bzw. GEJ n = 81) und auch hier sind Fälle mit nicht bestimmbareren CPS-Status enthalten (Magen n = 5 bzw. GEJ n = 3). Es ist unklar, ob sich unter den Fällen mit unbekanntem CPS-Status weitere Fälle mit CPS  $\geq$  1 befinden. Ferner besteht Unsicherheit, da in der Auswertung zum CPS nicht nach HER2-Status der Patientinnen und Patienten unterschieden wurde und somit die Übertragbarkeit auf den vorherigen Schritt fraglich ist. Für die oberen Grenzen, die der pU den Ergebnissen seiner Zulassungsstudie KEYNOTE 811 [22] entnimmt, ist darauf hinzuweisen, dass nur die Patientinnen und Patienten mit einem Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status (ECOG-PS) von 0 oder 1 eingeschlossen wurden (innerhalb von 3 Tagen vor Beginn der Behandlung). Demnach bleibt unklar, ob sich die entsprechenden Anteilswerte auf Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS  $\geq$  2 übertragen lassen bzw. abweichen.

#### **II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen**

Es wurden durch den pU und in der vorliegenden Nutzenbewertung keine Subgruppen oder Teilpopulationen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen identifiziert. Daher werden keine Patientenzahlen für Subgruppen oder Teilpopulationen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen ausgewiesen.

#### **II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten**

Für das Magenkarzinom inklusive GEJ geht der pU für die Jahre 2023 bis 2028 von einer Abnahme der jährlichen rohen Rate pro 100 000 Personen sowohl für die Inzidenz (von 12,2 auf 10,6 für Frauen und von 21,0 auf 19,5 für Männer) als auch für die 5-Jahres-Prävalenz (von 26,0 auf 20,5 für Frauen und von 45,5 auf 42,0 für Männer) aus. Ausgehend von den von ihm berechneten Angaben zur Inzidenz und Prävalenz und der Variante G1-L2-W2 (Auswirkung

niedriger Geburtenhäufigkeit bei moderater Entwicklung der Lebenserwartung und des Wanderungssaldos) [4] berechnet der pU die entsprechenden Fallzahlen.

### II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung

Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten <sup>a</sup>	Kommentar
Pembrolizumab	Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem, nicht resezierbarem oder metastasierendem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS $\geq$ 1); Erstlinientherapie <sup>b</sup>	16–528	<p>Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ist unterschätzt. Die maßgeblichen Gründe hierfür sind</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ die Nichtberücksichtigung von Patientinnen und Patienten, die in den Vorjahren diagnostiziert werden und im Betrachtungsjahr eine metastasierte Erkrankung aufweisen,</li> <li>▪ die Nichtberücksichtigung von Patientinnen und Patienten, bei denen bei Diagnose eine lokal fortgeschrittene Erkrankung vorliegt, aber der Tumor inoperabel ist und</li> <li>▪ die Einschränkung der Zielpopulation auf Patientinnen und Patienten, die auf Grundlage von Therapieanteilen aus dem Jahr 2018 eine palliative Erstlinienbehandlung erhalten haben.</li> </ul>
<p>a. Angaben des pU  b. Für die Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass für sie in der Regel eine Strahlentherapie mit kurativer Zielsetzung nicht angezeigt ist.</p> <p>CPS: Combined Positive Score; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor-2; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

## **II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)**

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Der G-BA hat die folgende zweckmäßige Vergleichstherapie benannt:

- Trastuzumab in Kombination mit Capecitabin und Cisplatin oder
- Trastuzumab in Kombination mit 5-Fluoruracil (5-FU) und Cisplatin

Pembrolizumab wird gemäß Fachinformation in Kombination mit Trastuzumab sowie einer fluoropyrimidin- und platinbasierten Chemotherapie angewendet [1]. Für die Kosten der fluoropyrimidin- und platinbasierten Chemotherapie macht der pU Angaben zu 2 verschiedenen Kombinationen: 5-FU in Kombination mit Cisplatin und Capecitabin in Kombination mit Oxaliplatin.

Der pU liefert Angaben zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, die in den nachfolgenden Abschnitten kommentiert werden. Darüber hinaus macht der pU zusätzliche Angaben zu den folgenden Therapien:

- Trastuzumab in Kombination mit Oxaliplatin und Capecitabin
- Trastuzumab in Kombination mit Oxaliplatin, 5-FU und Folinsäure

Die zusätzlichen Angaben des pU zu den o. g. Therapien werden nicht kommentiert, da sie nicht Bestandteil der benannten zweckmäßigen Vergleichstherapie sind.

### **II 2.1 Behandlungsdauer**

Da in den Fachinformationen [1,29] keine maximale Behandlungsdauer quantifiziert ist, wird in der vorliegenden Bewertung rechnerisch die Behandlung über das gesamte Jahr zugrunde gelegt, auch wenn die tatsächliche Behandlungsdauer patientenindividuell unterschiedlich ist. Dies entspricht dem Vorgehen des pU.

Bis auf Trastuzumab entsprechen die Angaben des pU zum Behandlungsmodus von Pembrolizumab und den weiteren vom pU dargestellten Kombinationspartnern 5-FU und Cisplatin sowie Capecitabin und Oxaliplatin der Fachinformation von Pembrolizumab [1]. Hierbei geht er für Pembrolizumab von einer Gabe alle 3 Wochen oder alle 6 Wochen aus. Für den Behandlungsmodus der Kombinationspartner stützt er sich auf die Angaben in Abschnitt 5.1 der Fachinformation von Pembrolizumab und damit auf 3-wöchige Behandlungszyklen [1].



Für Trastuzumab gibt der pU in Kombination mit Pembrolizumab und im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformationen [1,29] 1 Behandlungstag für die initiale Gabe (Dosierung: 8 mg/kg) und weitere 16,4 Behandlungstage für die Erhaltungstherapie (Dosierung: 6 mg/kg) an. Im Rahmen der Arzneimittelkostenberechnung pro Patientin bzw. Patient pro Jahr setzt der pU jedoch 17,4 Behandlungstage für die Erhaltungstherapie und damit insgesamt 18,4 Behandlungstage an.

Bei der zweckmäßigen Vergleichstherapie greift der pU zum Behandlungsmodus für die Trastuzumab-Kombinationspartner Capecitabin und Cisplatin sowie 5-FU und Cisplatin auf die Angaben in Abschnitt 5.1 der Fachinformation von Trastuzumab [29] zurück.

## **II 2.2 Verbrauch**

Die Angaben des pU zum Verbrauch von Pembrolizumab in Kombination mit Trastuzumab und den weiteren vom pU dargestellten Kombinationspartnern sowie die Angaben des pU zu den Optionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechen denen der Fachinformationen bzw. den dortigen Angaben in Abschnitt 5.1 [1,29,30].

Der Verbrauch von Capecitabin, 5-FU, Cisplatin und Oxaliplatin richtet sich nach der Körperoberfläche [1,29,30]. Der pU legt für seine Berechnungen die DuBois-Formel und die durchschnittlichen Körpermaße gemäß den aktuellen Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamts aus dem Jahr 2021 [31] zugrunde. Dies ist nachvollziehbar.

Der Verbrauch von Trastuzumab richtet sich nach dem Körpergewicht [1,29]. Der pU legt für seine Berechnungen das durchschnittliche Körpergewicht gemäß den aktuellen Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamts aus dem Jahr 2021 [31] zugrunde. Dies ist nachvollziehbar. Darüber hinaus ist anzumerken, dass der pU entsprechend der Fachinformationen [1,29] den Verbrauch auf Basis einer Initialdosis (8 mg/kg) und einer Erhaltungsdosis (6 mg/kg) berechnet. Dies entspricht dem Verbrauch für das 1. Behandlungsjahr. Für die Folgejahre reduziert sich der Verbrauch jedoch aufgrund der niedrigeren Erhaltungsdosis.

## **II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

Die Angaben des pU zu den Kosten von Pembrolizumab, Trastuzumab, Cisplatin und Oxaliplatin geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.11.2023 wieder.

Für die Wirkstoffe Capecitabin und 5-FU ergeben sich bei Veranschlagung eines Herstellerrabattes, der auf Grundlage des Festbetrags berechnet wurde, geringfügig niedrigere Kosten pro Packung als vom pU angegeben.

Bei 5-FU setzt der pU die wirtschaftlichste Wirkstärke an (1-mal 2500 mg). Es ist anzumerken, dass mit einer Stückelung von 2-mal 1000 mg ein geringerer Verwurf entsteht.

Für Capecitabin rundet der pU die Kosten je Tablette (150 mg bzw. 500 mg) auf 2 Nachkommastellen. Werden die Kosten einzelner Tabletten nicht gerundet, so ergeben sich geringfügig niedrigere Arzneimittelkosten.

## **II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen**

Die Angaben des pU zu den zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen sind überwiegend nachvollziehbar.

Der pU veranschlagt für Pembrolizumab 1-malige Kosten in Höhe von 40,79 € für die PD-L1-Testung über die Ziffer 19321 (Immunhistochemischer und/oder immunzytochemischer Nachweis von Rezeptoren) gemäß Einheitlichem Bewertungsmaßstab (EBM) zum Stand 4. Quartal 2023 [32]. Es ist möglich, dass die PD-L1-Testung für einen Teil der Patientinnen und Patienten unabhängig vom Einsatz des Arzneimittels erfolgt ist und somit der PD-L1-Status bereits bekannt ist, sodass die zugehörigen Kosten für diese Patientinnen und Patienten nicht erneut anfallen.

Zudem berücksichtigt er für sämtliche Kombinationstherapien Kosten für die Infusionstherapie gemäß EBM (Ziffer 02101) zum Stand 4. Quartal 2023 [32]. Es ist in diesem Zusammenhang darauf hinzuweisen, dass – sofern die Angaben in den Fachinformationen [33,34] zur Beobachtung und Betreuung berücksichtigt werden – die entsprechenden Kosten auch höher liegen können.

Für Kombinationstherapien, die Cisplatin umfassen, setzt der pU Kosten für die Hydratation und forcierte Diurese an, die aufgrund der Anwendung von Cisplatin erforderlich sind [33].

Für sämtliche Kombinationstherapien könnten gemäß den Fachinformationen weitere zusätzlich notwendige GKV-Leistungen angesetzt werden, beispielsweise die regelmäßige Bestimmung verschiedener Parameter bzw. Organfunktionen [1,29,30,33-35].

Der pU veranschlagt für sämtliche Kombinationstherapien Kosten in Höhe von 100 € pro Zubereitung gemäß Hilfstaxe. Diese Kosten können je nach Höhe des veranschlagten Zuschlags je Zubereitung abweichen [36,37].

## **II 2.5 Jahrestherapiekosten**

Eine Übersicht über die vom pU berechneten Kosten für die unterschiedlichen Kombinationstherapien mit Pembrolizumab sowie der zweckmäßigen Vergleichstherapie findet sich in Tabelle 2 in Abschnitt II 2.6. Sie bestehen aus Arzneimittelkosten, Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen und Kosten gemäß Hilfstaxe.

Die vom pU angegebenen Arzneimittelkosten zu den jeweiligen Kombinationstherapien sind ausgehend von einer Behandlung über das gesamte Jahr sowohl für die zu bewertende Therapie als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie insgesamt überschätzt, da der pU für Trastuzumab insgesamt 18,4 statt 17,4 Behandlungstage pro Jahr ansetzt (siehe Abschnitt II 2.1). Darüber hinaus lässt sich zu den vom pU angegebenen Arzneimittelkosten Folgendes anmerken:

- Für sämtliche Kombinationstherapien können die Arzneimittelkosten für Trastuzumab in den Folgejahren niedriger liegen als im 1. Behandlungsjahr, da die im Vergleich zur Erhaltungsdosis höhere Initialdosis entfällt (siehe Abschnitt II 2.2).
- Für sämtliche Kombinationstherapien mit Capecitabin oder 5-FU ergeben sich bei Veranschlagung eines Herstellerrabattes, der auf Grundlage des Festbetrages berechnet wurde, weitere geringfügige Abweichungen der Arzneimittelkosten.

Es können für sämtliche Kombinationstherapien weitere zusätzlich notwendige GKV-Leistungen veranschlagt werden.

Die Angaben des pU zu den Kosten gemäß Hilfstaxe können für sämtliche Kombinationstherapien je nach Höhe des veranschlagten Zuschlags je Zubereitung abweichen [36,37].

## II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung

Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehreseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € <sup>a</sup>	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € <sup>a</sup>	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € <sup>a</sup>	Jahres-therapiekosten in € <sup>a</sup>	Kommentar
<b>Zu bewertende Therapie</b>						
Pembrolizumab <sup>b</sup> (3-wöchentliche Anwendung) + Trastuzumab + 5-FU + Cisplatin	Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem, nicht resezierbarem oder metastasierendem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 1); Erstlinientherapie	140 484,08	2004,90–2160,81	13 920,00	156 408,98–156 564,88	Die Angaben zu den Arzneimittelkosten sind überschätzt aufgrund der zu hoch angesetzten Behandlungstage für Trastuzumab. Es können weitere Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen veranschlagt werden. Die Kosten gemäß Hilfstaxe können je nach Höhe des veranschlagten Zuschlags je Zubereitung abweichen [36,37].
Pembrolizumab <sup>b</sup> (6-wöchentliche Anwendung) + Trastuzumab + 5-FU + Cisplatin		140 484,08	2004,90–2160,81	13 050,00	155 538,98–155 964,88	
Pembrolizumab <sup>b</sup> (3-wöchentliche Anwendung) + Trastuzumab + Capecitabin + Oxaliplatin		146 890,58	370,69	5220,00	152 481,28	
Pembrolizumab <sup>b</sup> (6-wöchentliche Anwendung) + Trastuzumab + Capecitabin + Oxaliplatin		146 890,58	370,69	4350,00	151 611,28	

Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehreseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € <sup>a</sup>	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € <sup>a</sup>	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € <sup>a</sup>	Jahres-therapiekosten in € <sup>a</sup>	Kommentar
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>						
Trastuzumab + Capecitabin + Cisplatin	Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem, nicht resezierbarem oder	47 341,18	644,50–800,40	3480,00	51 465,68– 51 621,58	Die Angaben zu den Arzneimittelkosten sind überschätzt aufgrund der zu hoch angesetzten Behandlungstage für Trastuzumab. Es können weitere Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen veranschlagt werden. Die Kosten gemäß Hilfstaxe können je nach Höhe des veranschlagten Zuschlags je Zubereitung abweichen [36,37].
Trastuzumab + 5-FU + Cisplatin	metastasierendem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 1); Erstlinientherapie	46 968,82	1964,11– 2120,02	12 180,00	61 112,93– 61 268,84	
<p>a. Angaben des pU  b. Pembrolizumab wird zur Erstlinienbehandlung in Kombination mit Trastuzumab und einer fluoropyrimidin- und platinbasierten Chemotherapie angewendet [1].  5-FU: 5-Fluoruracil; CPS: Combined Positive Score; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor-2; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>						

## II 2.7 Versorgungsanteile

Dem pU zufolge liegen keine Daten vor, mit denen sich die Anzahl der Patientinnen und Patienten abschätzen ließe, auf die Kontraindikationen zutreffen. Er macht Angaben zu Therapieabbrüchen wegen unerwünschten Ereignissen sowie zu Patientenpräferenzen und gibt an, dass aufgrund mangelnder belastbarer Daten eine zuverlässige Abschätzung der erwarteten Versorgungsanteile derzeit nicht erfolgen könne. Auch eine Einschätzung dazu, ob die Versorgung im ambulanten oder stationären Bereich erfolgt, sei laut pU derzeit nicht möglich, da keine geeigneten Daten zur ambulanten oder stationären Versorgung vorlägen.

### II 3 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. MSD. KEYTRUDA 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 2023 [Zugriff: 15.02.2024]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
2. Robert Koch-Institut. Zentrum für Krebsregisterdaten; Datenbankabfrage; Diagnose: Magen (C16) [online]. 2023 [Zugriff: 13.11.2023]. URL: [https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage\\_stufe1\\_node.html](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html).
3. Robert Koch-Institut. Krebs in Deutschland 2017/2018 [online]. 2021 [Zugriff: 13.11.2023]. URL: [https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs\\_in\\_Deutschland/kid\\_2021/krebs\\_in\\_deutschland\\_2021.pdf;jsessionid=2EC00D871F1278CA0CD5893870693EF4.internet112? blob=publicationFile](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2021/krebs_in_deutschland_2021.pdf;jsessionid=2EC00D871F1278CA0CD5893870693EF4.internet112? blob=publicationFile).
4. Statistisches Bundesamt. Ergebnisse der 15. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung; Hauptvariante 6 [online]. 2023 [Zugriff: 13.11.2023]. URL: <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online?operation=table&code=12421-0002&bypass=true&levelindex=1&levelid=1663338781158#abreadcrumb>.
5. Robert Koch-Institut. Krebs in Deutschland 2015/2016 [online]. 2019 [Zugriff: 13.11.2023]. URL: [https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs\\_in\\_Deutschland/kid\\_2019/krebs\\_in\\_deutschland\\_2019.pdf? blob=publicationFile](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2019/krebs_in_deutschland_2019.pdf? blob=publicationFile).
6. Bayerisches Landesamt für Gesundheit und Lebensmittelsicherheit. Jahresbericht 2023 des Bayerischen Krebsregisters; Krebs in Bayern aus den Jahren 2015 bis 2019 [online]. 2023 [Zugriff: 13.11.2023]. URL: <https://www.lgl.bayern.de/downloads/gesundheits/krebsregister/index.htm>.
7. Hamburgische Krebsregister. Online-Jahresbericht; Magen (ICD-10 C16); Histologische Häufigkeitsverteilung (ohne DCO-Fälle) in Hamburg 2021 [online]. 2023 [Zugriff: 13.11.2023]. URL: <https://interaktiverbericht.krebsregister-hamburg.de/#/diagnoses/tumordata/histology-groups>.
8. Hessisches Ministerium für Soziales und Integration. Krebs in Hessen 2023 [online]. 2023 [Zugriff: 13.11.2023]. URL: <https://hessisches-krebsregister.de/datenauswertung/berichte-und-veroeffentlichungen/>.

9. Epidemiologisches Krebsregister Niedersachsen KKN. Krebs in Niedersachsen; Jahresbericht 2020 [online]. 2020 [Zugriff: 13.11.2023]. URL: <https://www.krebsregister-niedersachsen.de/dateien/jahresberichte/JB2020/JB2020%20EKN%20KKN%20Last%20Gesamt.pdf>.
10. Landeskrebsregister NRW. Online-Jahresbericht; Magen (ICD-10 C16); Histologische Häufigkeitsverteilung (ohne DCO-Fälle) in Nordrhein-Westfalen 2020 [online]. 2023 [Zugriff: 13.11.2023]. URL: <https://www.landeskrebsregister.nrw/online-jahresbericht/#/diagnoses/tumordata/histology-groups>.
11. Krebsregister Rheinland-Pfalz. Bericht des Krebsregisters Rheinland-Pfalz 2020/21 [online]. 2020 [Zugriff: 13.11.2023]. URL: <https://www.krebsregister-rlp.de/datenauswertung/oeffentliche-berichterstattung>.
12. Krebsregister Saarland. Epidemiologischer Bericht und Klinische Kennzahlen; Magenkarzinom (C16); 2019/2020 [online]. 2022 [Zugriff: 13.11.2023]. URL: <https://krebsregister.saarland.de/daten-auswertungen-veroeffentlichungen/ergebnisse-auswertungen/>.
13. Krebsregister Schleswig-Holstein. Krebs in Schleswig-Holstein; Inzidenz, Mortalität, Prävalenz und Überlebensraten in den Jahren 2015 bis 2017 [online]. 2021 [Zugriff: 13.11.2023]. URL: <https://www.krebsregister-sh.de/ueber-uns/veroeffentlichungen>.
14. Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind C. TNM-Klassifikation Magenkarzinom. In: Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind C (Ed). TNM-Klassifikation maligner Tumoren. 8. Auflage (korrigierter Nachdruck 2020 mit allen Ergänzungen der UICC aus den Jahren 2017 und 2019). Weinheim: WILEY; 2020.
15. Robert Koch-Institut. Zentrum für Krebsregisterdaten; Krebsarten: Magenkrebs; Stand: 30. September [online]. 2022 [Zugriff: 13.11.2023]. URL: [https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Magenkrebs/magenkrebs\\_node.html](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Magenkrebs/magenkrebs_node.html).
16. Bristol-Myers Squibb. Nivolumab (OPDIVO); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2021 [Zugriff: 04.03.2022]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/760/#dossier>.
17. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Nivolumab (Adenokarzinome des Magens, des gastroösophagealen Übergangs oder des Ösophagus); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2022 [Zugriff: 11.07.2023]. URL: [https://www.iqwig.de/download/a21-146\\_nivolumab\\_nutzenbewertung-35a-sgb-v\\_v1-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/a21-146_nivolumab_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf).



18. Hummel Richard. 8. Bundesweite Onkologische Qualitätskonferenz 2020; Versorgungssituation beim Magen- und Ösophaguskarzinom [online]. 2020 [Zugriff: 13.11.2023]. URL: [https://download.adt-netzwerk.com/8\\_qk\\_2020/8\\_boqk\\_2020\\_magen.pdf](https://download.adt-netzwerk.com/8_qk_2020/8_boqk_2020_magen.pdf).
19. Van Cutsem E, Bang Y-J, Feng-Yi F et al. HER2 screening data from ToGA: targeting HER2 in gastric and gastroesophageal junction cancer. *Gastric Cancer* 2015; 18(3): 476-484.
20. Dijksterhuis WPM, Verhoeven RHA, Meijer SL et al. Increased assessment of HER2 in metastatic gastroesophageal cancer patients; a nationwide population-based cohort study. *Gastric Cancer* 2020; 23(4): 579-590.
21. Potthoff K. PD-L1-Expression bei Adenokarzinomen des Magens und des ösophago-gastralen Übergangs (SAPHIR-Register). 2023.
22. Merck Sharp & Dohme. Studienbericht KEYNOTE 811 (zur Interimsanalyse 2); A Phase III, Randomized, Double-blind Trial Comparing Trastuzumab Plus Chemotherapy and Pembrolizumab With Trastuzumab Plus Chemotherapy and Placebo as First-line Treatment in Participants With HER2 Positive Advanced Gastric or Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma (KEYNOTE-811) [unveröffentlicht]. 2022.
23. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung; Kennzahlen und Faustformeln; Stand: August. 2023.
24. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung nach Geschlecht und Staatsangehörigkeit; Ergebnisse der Bevölkerungsforschreibung auf Grundlage des Zensus 2011; Datenstand: 28. September [online]. 2023 [Zugriff: 13.11.2023]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit.html>.
25. Lordick F, Carneiro F, Cascinu S et al. Gastric cancer; ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up [online]. 2022 [Zugriff: 08.09.2023]. URL: <https://www.annalsofoncology.org/action/showPdf?pii=S0923-7534%2822%2901851-8>.
26. Deutsche Krebsgesellschaft. ONKO Internetportal; Basis-Informationen Krebs, Krebsarten, Magenkrebs; Stand: 4. Oktober [online]. 2018 [Zugriff: 13.11.2023]. URL: <https://www.krebsgesellschaft.de/onko-internetportal/basis-informationen-krebs/krebsarten/magenkrebs.html>.
27. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie. Ösophaguskarzinom (ICD-10 C15) – Leitlinie. Stand: Juni [online]. 2023 [Zugriff: 28.11.2023]. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/oesophaguskarzinom/@@guideline/html/index.html>.

28. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie. Onkopedia Leitlinie: Magenkarzinom. Stand: Mai [online]. 2023 [Zugriff: 13.11.2023]. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/magenkarzinom/@@guideline/html/index.html>.
29. Accord Healthcare. Fachinformation Zercepac 60 mg | 150 mg | 420 mg, Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrats; Stand: Februar. 2023.
30. T. A. D. Pharma. Fachinformation Ecansya 150 mg/-300 mg/-500 mg Filmtabletten; Stand: April. 2021.
31. Statistisches Bundesamt. Körpermaße nach Altersgruppen und Geschlecht 2021 [online]. 2023 [Zugriff: 06.10.2023]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Tabellen/liste-koerpermasse.html>.
32. Kassenärztliche Bundesvereinigung. Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM); Stand: 4. Quartal. 2023.
33. Hexal. Fachinformation Cisplatin NeoCorp 1 mg/ml; Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Stand: Juli. 2021.
34. medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate. Fachinformation medoxa 5 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Stand: Januar. 2023.
35. Bendalis. Fachinformation Benda-5 FU 50 mg/ml Injektionslösung; Stand: November. 2021.
36. GKV-Spitzenverband, Deutscher Apothekerverband. Anlage 3 zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen [online]. 2022 [Zugriff: 06.10.2023]. URL: [https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung\\_1/arzneimittel/rahmenvertraege/hilfstaxe/20220301\\_Hilfstaxe\\_Redaktionelle\\_Gesamtfassung\\_Anlage\\_3.pdf](https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertraege/hilfstaxe/20220301_Hilfstaxe_Redaktionelle_Gesamtfassung_Anlage_3.pdf).
37. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V); Relugolix (Prostatakarzinom, fortgeschritten, hormonsensitiv) [online]. 2023 [Zugriff: 06.10.2023]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9414/2023-04-06\\_AM-RL-XII\\_Relugolix\\_D-873\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9414/2023-04-06_AM-RL-XII_Relugolix_D-873_TrG.pdf).