

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

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

A horizontal bar composed of 18 rectangular segments of varying shades of blue and grey. The word 'DOSSIERBEWERTUNG' is written in white capital letters on a dark blue segment that spans across the middle of the bar.

## DOSSIERBEWERTUNG

Projekt: A24-02

Version: 1.0

Stand: 27.03.2024

IQWiG-Berichte – Nr. 1755

DOI: 10.60584/A24-02

# Impressum

## Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

## Thema

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

## Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

## Datum des Auftrags

03.01.2024

## Interne Projektnummer

A24-02

## DOI-URL

<https://dx.doi.org/10.60584/A24-02>

## 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-negativ); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2024 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: <https://dx.doi.org/10.60584/A24-02>.

**Schlagwörter**

Pembrolizumab, Magentumoren, Ösophagustumoren, Nutzenbewertung, NCT02494583, NCT03189719, NCT03675737

**Keywords**

Pembrolizumab, Stomach Neoplasms, Esophageal Neoplasms, Benefit Assessment, NCT02494583, NCT03189719, NCT03675737

**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**

- Michael Hort
- Nadja Abu Rajab
- Charlotte Guddat
- Claudia Kapp
- Sabine Ostlender
- Regine Potthast
- 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) ..... 3</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 einer fluoropyrimidin- und platinbasierten Chemotherapie zur Erstlinienbehandlung des lokal fortgeschrittenen, nicht resezierbaren oder metastasierenden humaner epidermalen Wachstumsfaktorrezeptor-2(HER2)-negativen Adenokarzinoms des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs (GEJ) bei Erwachsenen mit Programmed Cell Death-Ligand 1(PD-L1)-exprimierenden Tumoren (Combined Positive Score [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 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 Dokuments 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

	<b>Seite</b>
<b>I Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>I.3</b>
<b>I Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>I.5</b>
<b>I Abkürzungsverzeichnis .....</b>	<b>I.6</b>
<b>I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung .....</b>	<b>I.7</b>
<b>I 2 Fragestellung.....</b>	<b>I.21</b>
<b>I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool .....</b>	<b>I.24</b>
<b>I 3.1 Eingeschlossene Studien .....</b>	<b>I.24</b>
<b>I 3.2 Studiencharakteristika .....</b>	<b>I.25</b>
I 3.2.1 Studiendesign .....	I.34
I 3.2.2 Behandlung in den Studien KEYNOTE 062, KEYNOTE 590 und KEYNOTE 859	I.39
I 3.2.3 Übersicht über die Teilpopulationen der Studien .....	I.41
I 3.2.4 Geplante Dauer der Nachbeobachtung.....	I.47
I 3.2.5 Patientencharakteristika .....	I.49
I 3.2.6 Angaben zum Studienverlauf .....	I.51
I 3.2.7 Angaben zur Folgetherapie .....	I.54
I 3.2.8 Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) .....	I.56
I 3.2.9 Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.....	I.57
<b>I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen .....</b>	<b>I.58</b>
<b>I 4.1 Eingeschlossene Endpunkte .....</b>	<b>I.58</b>
<b>I 4.2 Verzerrungspotenzial .....</b>	<b>I.61</b>
<b>I 4.3 Ergebnisse .....</b>	<b>I.62</b>
<b>I 4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren.....</b>	<b>I.65</b>
<b>I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....</b>	<b>I.67</b>
<b>I 5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene .....</b>	<b>I.67</b>
<b>I 5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen .....</b>	<b>I.69</b>
<b>I 6 Literatur .....</b>	<b>I.72</b>
<b>I Anhang A Suchstrategien.....</b>	<b>I.75</b>
<b>I Anhang B Abbildungen zu den Analysen der Endpunkte.....</b>	<b>I.76</b>
<b>I Anhang C Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....</b>	<b>I.78</b>

**I Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments .....	2
Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Pembrolizumab .....	I.8
Tabelle 3: Pembrolizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	I.19
Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Pembrolizumab .....	I.22
Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Chemotherapie vs. Placebo + Chemotherapie .....	I.25
Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Chemotherapie vs. Placebo + Chemotherapie.....	I.26
Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Chemotherapie vs. Placebo + Chemotherapie .....	I.30
Tabelle 8: Übersicht der verschiedenen Populationen in den Studien KEYNOTE 062, KEYNOTE 590 und KEYNOTE 859 .....	I.43
Tabelle 9: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Chemotherapie vs. Placebo + Chemotherapie, Teilpopulation mit HER2-negativem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS $\geq$ 1) .....	I.48
Tabelle 10: Charakterisierung der Studienpopulationen sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Chemotherapie vs. Placebo + Chemotherapie, Teilpopulation mit HER2-negativem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs mit PD-L1- exprimierenden Tumoren (CPS $\geq$ 1) .....	I.49
Tabelle 11: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Chemotherapie vs. Placebo + Chemotherapie .....	I.52
Tabelle 12: Angaben zur ersten onkologischen Folgetherapie – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Chemotherapie vs. Placebo + Chemotherapie, Teilpopulation mit HER2-negativem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS $\geq$ 1) (Studie KEYNOTE 062) .....	I.54
Tabelle 13: Angaben zur ersten onkologischen Folgetherapie ( $\geq$ 1 % der Patientinnen und Patienten in $\geq$ 1 Behandlungsarm) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Chemotherapie vs. Placebo + Chemotherapie, Teilpopulation mit HER2-negativem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs mit PD-L1- exprimierenden Tumoren (CPS $\geq$ 1) (Studie KEYNOTE 859).....	I.55
Tabelle 14: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Chemotherapie vs. Placebo + Chemotherapie, Teilpopulation mit HER2-negativem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS $\geq$ 1) .....	I.57

Tabelle 15: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Chemotherapie vs. Placebo + Chemotherapie, Teilpopulation mit HER2-negativem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS $\geq$ 1) .....	I.59
Tabelle 16: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Chemotherapie vs. Placebo + Chemotherapie, Teilpopulation mit HER2-negativem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS $\geq$ 1) .....	I.61
Tabelle 17: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Chemotherapie vs. Placebo + Chemotherapie, Teilpopulation mit HER2-negativem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS $\geq$ 1) .....	I.63
Tabelle 18: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Pembrolizumab + Chemotherapie vs. Placebo + Chemotherapie, Teilpopulation mit HER2-negativem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS $\geq$ 1) .....	I.67
Tabelle 19: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Pembrolizumab + Chemotherapie im Vergleich zu Chemotherapie, Teilpopulation mit HER2-negativen Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS $\geq$ 1) .....	I.69
Tabelle 20: Pembrolizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	I.70

**I      Abbildungsverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Abbildung 1: Metaanalyse mit festem Effekt für den Endpunkt Gesamtüberleben, Effektmaß HR, Studien KEYNOTE 062 und KEYNOTE 859, näherungsweise herangezogene Teilpopulationen mit HER2-negativen Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS $\geq$ 1) .....	I.76
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesamtüberleben, Studie KEYNOTE 859, näherungsweise herangezogene Teilpopulation mit HER2-negativen Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS $\geq$ 1), 1. Datenschnitt (03.10.2022) .....	I.77

**I Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
AEOSI	Adverse Event of Special Interest (unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse)
CPS	Combined Positive Score
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GEJ	gastroösophagealer Übergang
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
HER2	Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KOF	Körperoberfläche
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
PD-L1	Programmed Cell Death-Ligand 1
PT	Preferred Term (bevorzugter Begriff)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
QLQ-C30	Quality of Life Questionnaire – Core 30
QLQ-STO22	Quality of Life Questionnaire – Gastric Cancer 22 items
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis
VAS	visuelle 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 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 einer fluoropyrimidin- und platinbasierten Chemotherapie (im folgenden Pembrolizumab + Chemotherapie) im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie zur Erstlinienbehandlung des lokal fortgeschrittenen, nicht resezierbaren oder metastasierenden humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor-2(HER2)-negativen Adenokarzinoms des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs (GEJ) mit Programmed Cell Death-Ligand 1(PD-L1)-exprimierenden Tumoren (Combined Positive Score [CPS]  $\geq 1$ ) bei erwachsenen Patientinnen und Patienten.

Die Erstlinientherapie mit Pembrolizumab bei Vorliegen eines lokal fortgeschrittenen, nicht resezierbaren oder metastasierenden HER2-negativen Adenokarzinoms des GEJ mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS  $\geq 10$ ) bei erwachsenen Patientinnen und Patienten war bereits Teil in einer früheren Nutzenbewertung. Dies hat jedoch keine Konsequenz für die vorliegende Nutzenbewertung.

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

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Pembrolizumab (mehrsseitige Tabelle)

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a, b, c, d</sup>
<p>Erwachsene mit einem lokal fortgeschrittenen, nicht resezierbaren oder metastasierenden HER2-negativen Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS <math>\geq</math> 1)<sup>e</sup>; in Kombination mit einer fluoropyrimidin- und platinbasierten Chemotherapie zur Erstlinientherapie</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Cisplatin + Capecitabin</li> <li>oder</li> <li>▪ Oxaliplatin + Capecitabin</li> <li>oder</li> <li>▪ Cisplatin + S-1 (Tegafur/Gimeracil/Oteracil)</li> <li>oder</li> <li>▪ Cisplatin + 5-Fluorouracil (nur für Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom des Ösophagus<sup>f</sup>)</li> <li>oder</li> <li>▪ Cisplatin + 5-Fluorouracil + Folinsäure (nur für Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom des Ösophagus<sup>f</sup>)</li> <li>oder</li> <li>▪ Epirubicin + Cisplatin + Capecitabin</li> <li>oder</li> <li>▪ Epirubicin + Cisplatin + 5-Fluorouracil</li> <li>oder</li> <li>▪ Epirubicin + Oxaliplatin + Capecitabin</li> <li>oder</li> <li>▪ Docetaxel + Cisplatin + 5-Fluorouracil</li> <li>oder</li> <li>▪ Nivolumab in Kombination mit fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie (nur bei Tumoren mit PD-L1-Expression [CPS <math>\geq</math> 5])</li> <li>oder</li> <li>▪ 5-Fluorouracil + Oxaliplatin + Epirubicin (nur für Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom des Ösophagus<sup>f</sup>)</li> </ul>
	<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass für Patientinnen und Patienten mit nicht resektablem Karzinom eine kurative Behandlung mit definitiver Strahlenchemotherapie nicht in Betracht kommt.</p> <p>c. Die zweckmäßige Vergleichstherapie umfasst mehrere, alternative Therapieoptionen. Dabei stellen einzelne Therapieoptionen gemäß G-BA nur für den Teil der Patientenpopulation eine Vergleichstherapie dar, welche die in Klammern angegebenen Merkmale zu Patienten- und Krankheitscharakteristika aufweist. Die alternativen Therapieoptionen sind nur in dem Bereich als gleichermaßen zweckmäßig anzusehen, in dem die Patientenpopulationen die gleichen Merkmale aufweisen.</p> <p>d. Für den Nachweis des Zusatznutzens für die Gesamtpopulation kann jede Therapieoption herangezogen werden, die keine Einschränkung durch in Klammern angegebene Merkmale zu Patienten- und Krankheitscharakteristika aufweist. Sofern die zweckmäßige Vergleichstherapie mehrere alternative Therapieoptionen ohne Einschränkung umfasst, kann der Zusatznutzen für die Gesamtpopulation gegenüber einer dieser alternativen Therapieoptionen nachgewiesen werden; in der Regel kann dies im Rahmen einer Single-Komparator-Studie erfolgen. Dagegen ist der alleinige Vergleich gegenüber einer Therapieoption, die nur für einen Teil der Patientenpopulation eine Vergleichstherapie darstellt, in der Regel nicht ausreichend, um den Zusatznutzen für die Gesamtpopulation nachzuweisen.</p> <p>e. Die Erstlinientherapie mit Pembrolizumab bei Vorliegen eines lokal fortgeschrittenen, nicht resezierbaren oder metastasierenden HER2-negativen Adenokarzinoms des GEJ mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS <math>\geq</math> 10) bei erwachsenen Patientinnen und Patienten war bereits Teil einer früheren Nutzenbewertung. Dies hat jedoch keine Konsequenz für die vorliegende Nutzenbewertung.</p> <p>f. Darunter werden in der vorliegenden Bewertung Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom des GEJ gefasst.</p>

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Pembrolizumab (mehrseitige Tabelle)

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a, b, c, d</sup>
CPS: Combined Positive Score; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GEJ: gastroösophagealer Übergang; HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor-2; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Der G-BA hat die zweckmäßige Vergleichstherapie nach Einreichung des Dossiers durch den pU (29.12.2023) am 09.01.2024 gemäß der Darstellung in Tabelle 2 angepasst. Der pU bezieht sich in Modul 3 A auf die zuvor festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie (Therapie nach ärztlicher Maßgabe) vom 21.02.2023, die keine Einschränkungen bezüglich des Einsatzes verschiedener Wirkstoffkombinationen je nach Lokalisation (bspw. Ösophagus) enthielt, und zudem zusätzlich zu den oben genannten Wirkstoffkombinationen folgende Wirkstoffkombinationen umfasste:

- 5-FU + Oxaliplatin
- 5-FU + Oxaliplatin + Folinsäure
- Docetaxel + Oxaliplatin + 5-FU + Folinsäure
- Docetaxel + Oxaliplatin + 5-FU

Der pU gibt an, der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA zu folgen. Die Angaben des pU im Dossier beziehen sich entsprechend auf die ursprüngliche zweckmäßige Vergleichstherapie. Die vorliegende Bewertung erfolgt gegenüber der aktuellen zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA (siehe Tabelle 2).

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

In die vorliegende Nutzenbewertung werden die Studien KEYNOTE 062, KEYNOTE 590 und KEYNOTE 859 eingeschlossen.

#### **Studie KEYNOTE 062**

Die Studie KEYNOTE 062 ist eine abgeschlossene, teilverblindete, multizentrische RCT zum Vergleich von Pembrolizumab in Monotherapie gegenüber Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin + Capecitabin oder Cisplatin + 5-FU sowie gegenüber Placebo in Kombination mit Cisplatin + Capecitabin oder Cisplatin + 5-FU (die fluoropyrimidin- und platinbasierte Kombinationstherapie wird im Folgenden als Chemotherapie bezeichnet). Der Studienarm mit Pembrolizumab als Monotherapie war unverblindet, dieser ist jedoch für die vorliegende

Nutzenbewertung nicht relevant. Die beiden für die Nutzenbewertung relevanten Studienarme waren doppelt verblindet.

In die Studie wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen, nicht resezierbaren oder metastasierenden Adenokarzinom des Magens oder des GEJ mit negativem HER2-Status (ermittelt entsprechend lokalen Standards) eingeschlossen. Die Tumoren aller eingeschlossenen Patientinnen und Patienten mussten PD-L1-positiv ( $CPS \geq 1$ ) sein. Bei den Patientinnen und Patienten musste ein guter Allgemeinzustand bestehen, entsprechend einem Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status (ECOG-PS) von 0 oder 1.

Die Patientinnen und Patienten wurden stratifiziert nach geografischer Region (Europa / Israel / Nordamerika / Australien vs. Asien vs. Rest der Welt), Krankheitsstadium (lokal fortgeschritten nicht resezierbar vs. metastasierend) und Chemotherapie (5-FU vs. Capecitabin) einem der 3 Studienarme zufällig zugeteilt (Pembrolizumab in Monotherapie: N = 256; Interventionsarm [Pembrolizumab + Cisplatin + 5-FU/Capecitabin]: N = 257; Vergleichsarm [Placebo + Cisplatin + 5-FU/Capecitabin]: N = 250).

Primäre Endpunkte der Studie KEYNOTE 062 waren das Gesamtüberleben und das progressionsfreie Überleben. Als patientenrelevante weitere Endpunkte wurden der Gesundheitszustand sowie Endpunkte zur Symptomatik, zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu Nebenwirkungen erhoben.

Für die vorliegende Nutzenbewertung werden primär die Daten des präspezifizierten 3. Datenschnitts (26.03.2019) aus Modul 5 des Dossiers herangezogen.

### **Studie KEYNOTE 590**

Die Studie KEYNOTE 590 ist eine abgeschlossene, doppelblinde, multizentrische RCT zum Vergleich von Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin + 5-FU gegenüber Placebo in Kombination mit Cisplatin + 5-FU (die fluoropyrimidin- und platinbasierte Kombinationstherapie wird im Folgenden als Chemotherapie bezeichnet).

In die Studie wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen, nicht resezierbaren oder metastasierenden Plattenepithelkarzinom oder Adenokarzinom des Ösophagus oder Adenokarzinom des GEJ (ausschließlich Siewert Typ I) mit negativem HER2-Status (ermittelt entsprechend lokalen Standards) eingeschlossen. Die PD-L1-Expression der Tumoren aller eingeschlossenen Patientinnen und Patienten musste bekannt sein. Bei den Patientinnen und Patienten musste ein guter Allgemeinzustand bestehen, entsprechend einem ECOG-PS von 0 oder 1.

Die Patientinnen und Patienten wurden stratifiziert nach Histologie (Adenokarzinom vs. Plattenepithelkarzinom), Region (Asien vs. Rest der Welt) und ECOG-PS (0 vs. 1) entweder dem Interventionsarm (Pembrolizumab + Cisplatin + 5-FU; N = 373) oder dem Vergleichsarm (Placebo + Cisplatin + 5-FU; N = 376) zufällig zugeteilt.

Primäre Endpunkte der Studie KEYNOTE 590 waren das Gesamtüberleben und das progressionsfreie Überleben. Als patientenrelevante weitere Endpunkte wurden der Gesundheitszustand sowie Endpunkte zur Symptomatik, zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu Nebenwirkungen erhoben.

Für die vorliegende Nutzenbewertung sind primär die Daten des präspezifizierten 1. Datenschnitts (02.07.2020) zu berücksichtigen. Entsprechende Daten liegen für die relevante Teilpopulation nicht vor.

### **Studie KEYNOTE 859**

Die Studie KEYNOTE 859 ist eine doppelblinde, multizentrische RCT zum Vergleich von Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin + 5-FU oder Oxaliplatin + Capecitabin gegenüber Placebo in Kombination mit Cisplatin + 5-FU oder Oxaliplatin + Capecitabin (die fluoropyrimidin- und platinbasierte Kombinationstherapie wird im Folgenden als Chemotherapie bezeichnet).

In die Studie eingeschlossen wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen, nicht resezierbaren oder metastasierenden Adenokarzinom des Magens oder des GEJ mit negativem HER2-Status. Die PD-L1-Expression der Tumoren aller eingeschlossenen Patientinnen und Patienten musste bekannt sein. Bei den Patientinnen und Patienten musste ein guter Allgemeinzustand bestehen, entsprechend einem ECOG-PS von 0 oder 1.

Die Patientinnen und Patienten wurden stratifiziert nach Region (Europa / Israel / Nordamerika / Australien vs. Asien vs. Rest der Welt), Chemotherapie (Cisplatin + 5-FU vs. Oxaliplatin + Capecitabin) und PD-L1-Expressionsstatus (CPS < 1 vs. CPS ≥ 1) entweder dem Interventionsarm (Pembrolizumab + Chemotherapie; N = 790) oder dem Vergleichsarm (Placebo + Chemotherapie; N = 789) zufällig zugeteilt.

Primärer Endpunkt der Studie KEYNOTE 859 war das Gesamtüberleben. Als patientenrelevante weitere Endpunkte wurden der Gesundheitszustand sowie Endpunkte zur Symptomatik, zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu Nebenwirkungen erhoben.

Für die vorliegende Nutzenbewertung werden primär die Daten des präspezifizierten 1. Datenschnitts (03.10.2022) herangezogen.

## **Behandlung in den Studien KEYNOTE 062, KEYNOTE 590 und KEYNOTE 859**

In den Studien KEYNOTE 062, KEYNOTE 590 und KEYNOTE 859 wurde die Gabe von Pembrolizumab gegenüber Placebo jeweils zusätzlich zu einer Chemotherapiekomponente untersucht.

Die Behandlung mit Pembrolizumab und den Wirkstoffkombinationen der Chemotherapie erfolgte in den Studien KEYNOTE 062, KEYNOTE 590 und KEYNOTE 859 weitgehend gemäß den Angaben der Fachinformation, wobei Unsicherheiten hinsichtlich der Behandlung bestehen, die im nachfolgenden Abschnitt beschrieben sind.

### ***Unsicherheiten bezüglich der Behandlung***

Es ist anzumerken, dass sowohl Oxaliplatin als auch Capecitabin zwar für die Therapie des Magenkarzinoms, nicht aber für die Therapie des Adenokarzinoms des GEJ (oder des Ösophaguskarzinoms) zugelassen sind. Daraus ergibt sich für die vorliegende Bewertung keine Konsequenz.

### ***Anzahl der Behandlungszyklen***

In den Studienarmen der 3 Studien wurde die Behandlung mit Pembrolizumab bzw. Placebo und Chemotherapie auf maximal 35 Zyklen (ca. 2 Jahre) eingeschränkt. Die Therapie mit Cisplatin und Oxaliplatin konnte nach 6 Zyklen abgebrochen werden (KEYNOTE 062 und KEYNOTE 859) bzw. war auf 6 Zyklen beschränkt (KEYNOTE 590). Gemäß Zulassung soll die Behandlung mit Pembrolizumab jedoch bis zum Fortschreiten der Krebserkrankung oder bis zum Auftreten unzumutbarer Toxizität fortgesetzt werden. Für die Behandlung mit Cisplatin, Oxaliplatin, 5-FU und Capecitabin ist gemäß Zulassung keine feste Obergrenze der Anzahl der Behandlungszyklen vorgesehen.

Für die Studien KEYNOTE 062, KEYNOTE 590 und KEYNOTE 859 liegen jeweils keine Angaben dazu vor, wie viele Patientinnen und Patienten in der relevanten bzw. näherungsweise herangezogenen Teilpopulation der Studie die maximale vorgesehene Anzahl an Behandlungszyklen erhielten und anschließend nicht weiterbehandelt wurden, obwohl dies gemäß Zulassung grundsätzlich möglich gewesen wäre.

### ***Dosierung von 5-FU***

Die Chemotherapie Cisplatin + 5-FU stellt gemäß der Festlegung des G-BA ausschließlich für Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom des Ösophagus eine zweckmäßige Vergleichstherapie dar. Für diese Patientenpopulation weicht die Dosierung von 5-FU in den 3 Studien von den Vorgaben der Zulassung ab.

In allen Studienarmen war eine Gesamtdosis von 4000 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche (KOF) /Zyklus vorgesehen, beispielsweise in Form einer Dosis von 800 mg/m<sup>2</sup> KOF/Tag an den Tagen 1 bis 5 oder 1000 mg/m<sup>2</sup> KOF/Tag an den Tagen 1 bis 4 eines 3-wöchigen Zyklus (nur Studie

KEYNOTE 590). Dagegen sieht die Fachinformation von 5-FU zur Behandlung des Ösophaguskarzinoms eine Dosis von 1000 mg/m<sup>2</sup> KOF/Tag an den Tagen 1 bis 5 eines 3- bis 4-wöchigen Zyklus vor. Dies entspricht somit einer Gesamtdosis von 5000 mg/m<sup>2</sup> KOF/Zyklus. Dabei ist anzumerken, dass gemäß Zulassung eine Zykluslänge von 3 bis 4 Wochen möglich ist, während in der Studie eine feste Zykluslänge von 3 Wochen vorgesehen war.

Die aktuelle nationale S3-Leitlinie beinhaltet keine Empfehlung bezüglich der Dosierung von 5-FU. Die Leitlinie des National Comprehensive Cancer Network (NCCN) empfiehlt in Kombination mit Cisplatin hingegen eine 5-FU-Dosis von 800 mg/m<sup>2</sup> KOF/Tag an den Tagen 1 bis 5 eines 3-wöchigen Zyklus.

Insgesamt besteht eine Abweichung der in den Studien KEYNOTE 062, KEYNOTE 590 und KEYNOTE 859 eingesetzten Dosierung von 5-FU von der zugelassenen Dosierung für das Ösophaguskarzinom. Es ist unklar, inwieweit sich diese Abweichung auf die Ergebnisse von patientenrelevanten Endpunkten auswirkt.

### **Relevante Teilpopulationen der Studien**

Der pU betrachtet für die 3 Studien zwar ausschließlich die Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom des GEJ oder des Magens mit PD-L1- Status CPS  $\geq 1$ . In den Teilpopulationen der Studien KEYNOTE 062 und KEYNOTE 859 befindet sich jedoch ein potenziell relevanter Anteil von Patientinnen und Patienten mit Magenkarzinom und Gabe von 5-FU, für die somit die zweckmäßige Vergleichstherapie nicht umgesetzt ist. Zudem legt der pU für alle 3 Studien in Modul 4 A lediglich die Ergebnisse zu nicht prädefinierten Datenschnitten vor. Die vom pU in Modul 4 A vorgelegten Ergebnisse werden daher für die vorliegenden Nutzenbewertung nicht herangezogen.

### ***Für die Nutzenbewertung relevante bzw. näherungsweise herangezogene Teilpopulationen***

#### ***Studie KEYNOTE 062***

Die für die Nutzenbewertung relevante Teilpopulation der Studie KEYNOTE 062 sind erwachsene Patientinnen und Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen, nicht resezierbaren oder metastasierenden HER2-negativen Adenokarzinom des Magens oder des GEJ mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS  $\geq 1$ ), die gemäß der zweckmäßigen Vergleichstherapie behandelt wurden. Es ist primär der späteste a priori geplante oder von den Zulassungsbehörden geforderte Datenschnitt zu berücksichtigen.

Der pU betrachtet eine Teilpopulation (Interventionsarm: N = 255; Vergleichsarm: N = 250), die nahezu identisch mit der Gesamtpopulation (ohne Berücksichtigung des Pembrolizumab-Monotherapie-Arms) ist. Es fehlen 2 Patientinnen oder Patienten im Interventionsarm, bei denen offenbar nachträglich eine Verletzung von Ausschlusskriterien festgestellt wurde. In dieser Teilpopulation befindet sich jedoch ein potenziell relevanter Anteil von Patientinnen

und Patienten, der nicht gemäß der zweckmäßigen Vergleichstherapie behandelt wurde. Die Daten werden daher für die vorliegende Nutzenbewertung nicht herangezogen.

Es wurde geprüft, inwieweit auf Basis der für die Studie KEYNOTE 062 vorliegenden Informationen interpretierbare Aussagen für die relevante Teilpopulation getroffen werden können. In den Studienunterlagen liegen Ergebnisse aus Subgruppenanalysen für das Merkmal Chemotherapie (Cisplatin + 5-FU vs. Cisplatin + Capecitabin) vor. Für die Subgruppe der Patientinnen und Patienten, die die Wirkstoffkombination Cisplatin + Capecitabin erhalten haben, ist die zweckmäßige Vergleichstherapie in der Studie umgesetzt, da diese Option sowohl bei Vorliegen eines Adenokarzinoms des GEJ als auch des Magens eine zweckmäßige Vergleichstherapie darstellt. Diese Patientenpopulation (Interventionsarm: N = 159; Vergleichsarm: N = 155) wurde daher näherungsweise für die relevante Teilpopulation herangezogen. Die Subgruppe der Patientinnen und Patienten, die Cisplatin + 5-FU erhalten hat, wurde für die vorliegende Nutzenbewertung nicht herangezogen. Diese Wirkstoffkombination stellt ausschließlich für Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom des GEJ eine zweckmäßige Vergleichstherapie dar. Angaben zum Anteil dieser Patientinnen und Patienten in der Subgruppe gehen aus den vorliegenden Unterlagen nicht hervor. Es ist anzumerken, dass für die näherungsweise herangezogene Teilpopulation durch die Einschränkung auf eine Subgruppe Daten von Patientinnen und Patienten (mit Adenokarzinom des GEJ und Behandlung mit Cisplatin + 5-FU) unberücksichtigt bleiben, obwohl diese für die vorliegende Nutzenbewertung relevant sind. Aus diesem Grund ist die Ergebnissicherheit der aus der Studie KEYNOTE 062 herangezogenen Ergebnisse reduziert. Für die Nutzenbewertung werden abweichend vom Vorgehen des pU die Daten zu dem präspezifizierten Datenschnitt vom 26.03.2019 verwendet.

#### *Studie KEYNOTE 590*

Die für die Nutzenbewertung relevante Teilpopulation der Studie KEYNOTE 590 umfasst die Patientinnen und Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen, nicht resezierbaren oder metastasierenden HER2-negativen Adenokarzinom des GEJ mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS  $\geq$  1; Interventionsarm: N = 37; Vergleichsarm: N = 43). Der pU legt jedoch für diese Teilpopulation ausschließlich Daten zu einem nicht präspezifizierten Datenschnitt vor. Die vom pU vorgelegten Daten werden daher für die vorliegende Nutzenbewertung nicht herangezogen. Der Anteil dieser Teilpopulation an allen Patientinnen und Patienten, die entweder dieser oder einer der beiden näherungsweise herangezogenen Teilpopulationen der KEYNOTE 062 oder der KEYNOTE 859 angehören, beträgt < 5 %, sodass das Fehlen von entsprechenden Ergebnissen für die Bewertung des Zusatznutzens vernachlässigbar ist.

#### *Studie KEYNOTE 859*

Die für die Nutzenbewertung relevante Teilpopulation sind erwachsene Patientinnen und Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen, nicht resezierbaren oder metastasierenden

HER2-negativen Adenokarzinom des Magens oder des GEJ mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS  $\geq$  1), die gemäß der zweckmäßigen Vergleichstherapie behandelt wurden. Es ist primär der späteste a priori geplante oder von den Zulassungsbehörden geforderte Datenschnitt zu berücksichtigen.

Für die Nutzenbewertung wurde näherungsweise die vom pU vorgelegte Teilpopulation herangezogen. Es ist möglich, dass in dieser Teilpopulation ein Anteil von bis zu 13 % der Patientinnen und Patienten bei Vorliegen eines Magenkarzinoms abweichend von der zweckmäßigen Vergleichstherapie Cisplatin + 5-FU erhalten hat. Es ist nicht davon auszugehen, dass dieser Anteil einen relevanten Einfluss auf die Ergebnisse hat. Für diese Teilpopulation wurden die Ergebnisse zum präspezifizierten Datenschnitt (03.10.2022) herangezogen, die den Studienunterlagen zu entnehmen waren.

### **Verzerrungspotenzial**

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für beide Studien (KEYNOTE 062 und KEYNOTE 859) als niedrig eingestuft. Trotz des niedrigen Verzerrungspotenzials ist die Ergebnissicherheit bei den Studien KEYNOTE 062 und KEYNOTE 859 reduziert, da Unsicherheiten bezüglich der Behandlung und / oder der näherungsweise herangezogenen Teilpopulation bestehen. Für die Studie KEYNOTE 590 werden für die vorliegende Bewertung keine Ergebnisse herangezogen, daher entfällt die Bewertung des Verzerrungspotenzials.

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben aus den beiden Studien KEYNOTE 062 und KEYNOTE 859 wird jeweils als niedrig bewertet. Dennoch ist wie zuvor beschrieben die Ergebnissicherheit eingeschränkt. Für die Endpunkte der Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen liegen keine geeigneten Daten für die Durchführung einer quantitativen oder qualitativen Zusammenfassung vor, daher entfällt die Einschätzung zum Verzerrungspotenzial der Ergebnisse für diese Endpunkte.

Zusammenfassend ergibt sich aus dem Verzerrungspotenzial aufgrund der oben genannten Unsicherheiten für beide Studien eine mäßige qualitative Ergebnissicherheit. Somit können für patientenrelevante Endpunkte, bei denen eine quantitative oder qualitative Zusammenfassung möglich ist, maximal Hinweise, beispielsweise auf einen Zusatznutzen, abgeleitet werden.

### ***Keine geeigneten Daten für eine quantitative oder qualitative Zusammenfassung bei patientenrelevanten Endpunkten bis auf den Endpunkt Gesamtüberleben***

Für beide Studien (KEYNOTE 062, KEYNOTE 859) lagen Daten zum Endpunkt Gesamtüberleben zu einem präspezifizierten Datenschnitt vor. Die Ergebnisse dieses Endpunkts werden in der vorliegenden Bewertung metaanalytisch ausgewertet.

Für die Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen war die Datenbasis studienübergreifend unvollständig:

Für die aus der Subgruppenanalyse stammende, näherungsweise herangezogene Teilpopulation der Studie KEYNOTE 062 lagen für die Endpunkte der Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen keine Daten zum präspezifizierten Datenschnitt vor. Für die Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen lagen lediglich Daten zu einem nicht präspezifizierten Datenschnitt, den der pU in Modul 4 A herangezogen hat, vor. Diese lagen jedoch nur selektiv für Endpunkte vor, bei denen sich eine statistisch signifikante Interaktion für das Merkmal Chemotherapie (Cisplatin + 5-FU vs. Cisplatin + Capecitabin) zeigte.

Für die näherungsweise herangezogene Teilpopulation der Studie KEYNOTE 859 lagen für die Endpunkte der Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität Ergebnisse zu einem präspezifizierten Datenschnitt vor. Allerdings waren diese Daten unvollständig, da Ergebnisse nicht für alle Skalen der eingesetzten EORTC-Instrumente dargestellt waren. Auf eine Prüfung der Eignung der Operationalisierungen und Auswertungen wurde daher verzichtet. Für Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen lagen insgesamt keine Ergebnisse zu einem präspezifizierten Datenschnitt vor. Zum nicht präspezifizierten Datenschnitt, den der pU in Modul 4 A herangezogen hat, lagen für die näherungsweise herangezogene Teilpopulation der Studie KEYNOTE 859 für alle herangezogenen Endpunkte der Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen Ergebnisse vor.

Für Endpunkte der Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen wurde aufgrund der unvollständigen Datenbasis keine quantitative oder qualitative Zusammenfassung vorgenommen. Eine alleinige Betrachtung der Ergebnisse der Studie KEYNOTE 859 beispielsweise für Endpunkte der Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität erfolgte ebenfalls nicht, da von den näherungsweise herangezogenen Teilpopulationen beider Studien der Anteil der Patienten und Patientinnen aus KEYNOTE 859 nur 80 % beträgt. Bei alleiniger Betrachtung der Ergebnisse der Studie KEYNOTE 859 bliebe somit ein bedeutsamer Anteil von Patientinnen und Patienten unberücksichtigt. Davon unabhängig ist anzumerken, dass für eine quantitative oder qualitative Zusammenfassung von Ergebnissen das Vorliegen vergleichbarer Operationalisierungen der Endpunkte erforderlich ist.

Insgesamt liegen für die vorliegende Nutzenbewertung somit ausschließlich Daten zum Endpunkt Gesamtüberleben vor.

## **Ergebnisse**

### ***Mortalität***

#### *Gesamtüberleben*

Für den Endpunkt Gesamtüberleben werden die Ergebnisse der Ereigniszeitanalysen zu den in den Studien KEYNOTE 062 und KEYNOTE 859 jeweils präspezifizierten Datenschnitten dargestellt. Es liegt jeweils eine mäßige Ergebnissicherheit vor.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich in der durchgeführten Metaanalyse ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Pembrolizumab + Chemotherapie im Vergleich zu Placebo + Chemotherapie. Es ergibt sich ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Pembrolizumab + Chemotherapie im Vergleich zu Chemotherapie.

### ***Morbidität***

#### *Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) und Symptomatik (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-STO22)*

Für die Endpunkte der Kategorie Morbidität liegen jeweils keine geeigneten Daten zur Durchführung einer quantitativen oder qualitativen Zusammenfassung vor. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab + Chemotherapie im Vergleich zu Chemotherapie, ein Zusatznutzen ist damit jeweils nicht belegt.

### ***Gesundheitsbezogene Lebensqualität***

#### *EORTC QLQ-C30*

Für den Endpunkte gesundheitsbezogene Lebensqualität, erhoben anhand des EORTC QLQ-C30, liegen keine geeigneten Daten zur Durchführung einer quantitativen oder qualitativen Zusammenfassung vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab + Chemotherapie im Vergleich zu Chemotherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

### ***Nebenwirkungen***

#### *SUEs, schwere UEs (CTCAE-Grad $\geq 3$ ), Abbruch wegen UEs, immunvermittelte SUEs, immunvermittelte schwere UEs (CTCAE-Grad $\geq 3$ ) und Hand-Fuß Syndrom (PT, UEs)*

Für die Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen liegen jeweils keine geeigneten Daten zur Durchführung einer quantitativen oder qualitativen Zusammenfassung vor. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Pembrolizumab + Chemotherapie im Vergleich zu Chemotherapie, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit jeweils nicht belegt.

### **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 im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

In der Gesamtschau zeigt sich für das Gesamtüberleben ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen. Die Ergebnisse zu den Endpunkten der Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen sind für die vorliegende Nutzenbewertung nicht geeignet. Es wird jedoch selbst beim Vorliegen von Nachteilen bei diesen Endpunkten nicht davon ausgegangen, dass der positive Effekt beim Endpunkt Gesamtüberleben vollständig infrage gestellt wird. Das Ausmaß des Zusatznutzens lässt sich allerdings insgesamt nicht quantifizieren.

Zusammenfassend gibt es für erwachsene Patientinnen und Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen, nicht resezierbaren oder metastasierenden HER2-negativen Adenokarzinom des Magens oder des GEJ mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS  $\geq$  1) in der Erstlinie einen Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie gegenüber Chemotherapie.

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Pembrolizumab.

Tabelle 3: Pembrolizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (mehrseitige Tabelle)

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a, b, c, d</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene mit einem lokal fortgeschrittenen, nicht resezierbaren oder metastasierenden HER2-negativen Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS $\geq$ 1) <sup>e</sup> ; in Kombination mit einer fluoropyrimidin- und platinbasierten Chemotherapie zur Erstlinientherapie	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Cisplatin + Capecitabin</li> <li>oder</li> <li>▪ Oxaliplatin + Capecitabin</li> <li>oder</li> <li>▪ Cisplatin + S-1 (Tegafur/Gimeracil/Oteracil)</li> <li>oder</li> <li>▪ Cisplatin + 5-Fluorouracil (nur für Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom des Ösophagus<sup>f</sup>)</li> <li>oder</li> <li>▪ Cisplatin + 5-Fluorouracil + Folinsäure (nur für Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom des Ösophagus<sup>f</sup>)</li> <li>oder</li> <li>▪ Epirubicin + Cisplatin + Capecitabin</li> <li>oder</li> <li>▪ Epirubicin + Cisplatin + 5-Fluorouracil</li> <li>oder</li> <li>▪ Epirubicin + Oxaliplatin + Capecitabin</li> <li>oder</li> <li>▪ Docetaxel + Cisplatin + 5-Fluorouracil</li> <li>oder</li> <li>▪ Nivolumab in Kombination mit fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie (nur bei Tumoren mit PD-L1-Expression [CPS <math>\geq</math> 5])</li> <li>oder</li> <li>▪ 5-Fluorouracil + Oxaliplatin + Epirubicin (nur für Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom des Ösophagus<sup>f</sup>)</li> </ul>	Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen <sup>g</sup>

Tabelle 3: Pembrolizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (mehrseitige Tabelle)

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a, b, c, d</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass für Patientinnen und Patienten mit nicht resektablem Karzinom eine kurative Behandlung mit definitiver Strahlenchemotherapie nicht in Betracht kommt.</p> <p>c. Die zweckmäßige Vergleichstherapie umfasst mehrere, alternative Therapieoptionen. Dabei stellen einzelne Therapieoptionen gemäß G-BA nur für den Teil der Patientenpopulation eine Vergleichstherapie dar, welche die in Klammern angegebenen Merkmale zu Patienten- und Krankheitscharakteristika aufweist. Die alternativen Therapieoptionen sind nur in dem Bereich als gleichermaßen zweckmäßig anzusehen, in dem die Patientenpopulationen die gleichen Merkmale aufweisen.</p> <p>d. Für den Nachweis des Zusatznutzens für die Gesamtpopulation kann jede Therapieoption herangezogen werden, die keine Einschränkung durch in Klammern angegebene Merkmale zu Patienten- und Krankheitscharakteristika aufweist. Sofern die zweckmäßige Vergleichstherapie mehrere alternative Therapieoptionen ohne Einschränkung umfasst, kann der Zusatznutzen für die Gesamtpopulation gegenüber einer dieser alternativen Therapieoptionen nachgewiesen werden; in der Regel kann dies im Rahmen einer Single-Komparator-Studie erfolgen. Dagegen ist der alleinige Vergleich gegenüber einer Therapieoption, die nur für einen Teil der Patientenpopulation eine Vergleichstherapie darstellt, in der Regel nicht ausreichend, um den Zusatznutzen für die Gesamtpopulation nachzuweisen.</p> <p>e. Die Erstlinientherapie von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen, nicht resezierbaren oder metastasierenden HER2-negativen Adenokarzinoms des GEJ mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS <math>\geq</math> 10) mit Pembrolizumab war bereits Teil einer früheren Nutzenbewertung. Dies hat jedoch keine Konsequenz für die vorliegende Nutzenbewertung.</p> <p>f. Darunter werden in der vorliegenden Bewertung Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom des GEJ gefasst.</p> <p>g. In die Studien KEYNOTE 062, KEYNOTE 590 und KEYNOTE 859 wurden nur Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS von 0 oder 1 eingeschlossen. Es bleibt unklar, ob die beobachteten Effekte auf Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS <math>\geq</math> 2 übertragen werden können.</p> <p>CPS: Combined Positive Score; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status;  G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GEJ: gastroösophagealer Übergang; HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor-2; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; pU: pharmazeutischer Unternehmer</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 einer fluoropyrimidin- und platinbasierten Chemotherapie (im folgenden Pembrolizumab + Chemotherapie) im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie zur Erstlinienbehandlung des lokal fortgeschrittenen, nicht resezierbaren oder metastasierenden humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor-2(HER2)-negativen Adenokarzinoms des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs (GEJ) mit Programmed Cell Death-Ligand 1(PD-L1)-exprimierenden Tumoren (Combined Positive Score [CPS]  $\geq 1$ ) bei erwachsenen Patientinnen und Patienten.

Die Erstlinientherapie mit Pembrolizumab bei Vorliegen eines lokal fortgeschrittenen, nicht resezierbaren oder metastasierenden HER2-negativen Adenokarzinoms des GEJ mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS  $\geq 10$ ) bei erwachsenen Patientinnen und Patienten war bereits Teil einer früheren Nutzenbewertung [2,3]. Dies hat jedoch keine Konsequenz für die vorliegende Nutzenbewertung.

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

Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Pembrolizumab (mehrsseitige Tabelle)

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a, b, c, d</sup>
<p>Erwachsene mit einem lokal fortgeschrittenen, nicht resezierbaren oder metastasierenden HER2-negativen Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS <math>\geq</math> 1)<sup>e</sup>; in Kombination mit einer fluoropyrimidin- und platinbasierten Chemotherapie zur Erstlinientherapie</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Cisplatin + Capecitabin</li> <li>oder</li> <li>▪ Oxaliplatin + Capecitabin</li> <li>oder</li> <li>▪ Cisplatin + S-1 (Tegafur/Gimeracil/Oteracil)</li> <li>oder</li> <li>▪ Cisplatin + 5-Fluorouracil (nur für Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom des Ösophagus<sup>f</sup>)</li> <li>oder</li> <li>▪ Cisplatin + 5-Fluorouracil + Folinsäure (nur für Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom des Ösophagus<sup>f</sup>)</li> <li>oder</li> <li>▪ Epirubicin + Cisplatin + Capecitabin</li> <li>oder</li> <li>▪ Epirubicin + Cisplatin + 5-Fluorouracil</li> <li>oder</li> <li>▪ Epirubicin + Oxaliplatin + Capecitabin</li> <li>oder</li> <li>▪ Docetaxel + Cisplatin + 5-Fluorouracil</li> <li>oder</li> <li>▪ Nivolumab in Kombination mit fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie (nur bei Tumoren mit PD-L1-Expression [CPS <math>\geq</math> 5])</li> <li>oder</li> <li>▪ 5-Fluorouracil + Oxaliplatin + Epirubicin (nur für Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom des Ösophagus<sup>f</sup>)</li> </ul>
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.  b. Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass für Patientinnen und Patienten mit nicht resektablem Karzinom eine kurative Behandlung mit definitiver Strahlenchemotherapie nicht in Betracht kommt.  c. Die zweckmäßige Vergleichstherapie umfasst mehrere, alternative Therapieoptionen. Dabei stellen einzelne Therapieoptionen gemäß G-BA nur für den Teil der Patientenpopulation eine Vergleichstherapie dar, welche die in Klammern angegebenen Merkmale zu Patienten- und Krankheitscharakteristika aufweist. Die alternativen Therapieoptionen sind nur in dem Bereich als gleichermaßen zweckmäßig anzusehen, in dem die Patientenpopulationen die gleichen Merkmale aufweisen.  d. Für den Nachweis des Zusatznutzens für die Gesamtpopulation kann jede Therapieoption herangezogen werden, die keine Einschränkung durch in Klammern angegebene Merkmale zu Patienten- und Krankheitscharakteristika aufweist. Sofern die zweckmäßige Vergleichstherapie mehrere alternative Therapieoptionen ohne Einschränkung umfasst, kann der Zusatznutzen für die Gesamtpopulation gegenüber einer dieser alternativen Therapieoptionen nachgewiesen werden; in der Regel kann dies im Rahmen einer Single-Komparator-Studie erfolgen. Dagegen ist der alleinige Vergleich gegenüber einer Therapieoption, die nur für einen Teil der Patientenpopulation eine Vergleichstherapie darstellt, in der Regel nicht ausreichend, um den Zusatznutzen für die Gesamtpopulation nachzuweisen.  e. Die Erstlinientherapie mit Pembrolizumab bei Vorliegen eines lokal fortgeschrittenen, nicht resezierbaren oder metastasierenden HER2-negativen Adenokarzinoms des GEJ mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS <math>\geq</math> 10) bei erwachsenen Patientinnen und Patienten war bereits Teil einer früheren Nutzenbewertung [2,3]. Dies hat jedoch keine Konsequenz für die vorliegende Nutzenbewertung.  f. Darunter werden in der vorliegenden Bewertung Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom des GEJ gefasst.</p>	

Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Pembrolizumab (mehrsseitige Tabelle)

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a, b, c, d</sup>
CPS: Combined Positive Score; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GEJ: gastroösophagealer Übergang; HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor-2; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Der G-BA hat die zweckmäßige Vergleichstherapie nach Einreichung des Dossiers durch den pU (29.12.2023) am 09.01.2024 gemäß der Darstellung in Tabelle 4 angepasst. Der pU bezieht sich in Modul 3 A auf die zuvor festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie (Therapie nach ärztlicher Maßgabe) vom 21.02.2023, die keine Einschränkungen bezüglich des Einsatzes verschiedener Wirkstoffkombinationen je nach Lokalisation (bspw. Ösophagus) enthielt, und zudem zusätzlich zu den oben genannten Wirkstoffkombinationen folgende Wirkstoffkombinationen umfasste:

- 5-FU + Oxaliplatin
- 5-FU + Oxaliplatin + Folinsäure
- Docetaxel + Oxaliplatin + 5-FU + Folinsäure
- Docetaxel + Oxaliplatin + 5-FU

Der pU gibt an, der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA zu folgen. Die Angaben des pU im Dossier beziehen sich entsprechend auf die ursprüngliche zweckmäßige Vergleichstherapie. Die vorliegende Bewertung erfolgt gegenüber der aktuellen zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA (siehe Tabelle 4).

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 17.11.2023)
- bibliografische Recherche zu Pembrolizumab (letzte Suche am 12.11.2023)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Pembrolizumab (letzte Suche am 12.11.2023)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Pembrolizumab (letzte Suche am 12.11.2023)

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 werden die in der folgenden Tabelle aufgelisteten Studien eingeschlossen.

Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Chemotherapie<sup>a</sup> vs. Placebo + Chemotherapie<sup>a</sup>

Studie	Studienkategorie			Verfügbare Quellen		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	Gesponserte Studie <sup>b</sup> (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)	Studienbericht (ja / nein [Zitat])	Register-einträge <sup>c</sup> (ja / nein [Zitat])	Publikation (ja / nein [Zitat])
MK-3475-062 (KEYNOTE 062 <sup>d</sup> )	nein	ja	nein	ja [4]	ja [5,6]	ja [7,8]
MK-3475-590 (KEYNOTE 590 <sup>d</sup> )	ja <sup>e</sup>	ja	nein	ja [9]	ja [10,11]	ja [12,13]
MK-3475-895 (KEYNOTE 859 <sup>d</sup> )	ja	ja	nein	ja [14]	ja [15,16]	ja [17,18]

a. Als Chemotherapie wurde in der Studie KEYNOTE 062 Cisplatin + 5-FU oder Cisplatin + Capecitabin, in der Studie KEYNOTE 590 Cisplatin + 5-FU und in der Studie KEYNOTE 859 Cisplatin + 5-FU oder Oxaliplatin + Capecitabin eingesetzt.

b. Studie, für die der pU Sponsor war

c. Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und / oder -ergebnisse

d. Die Studie wird in den folgenden Tabellen mit dieser Kurzbezeichnung genannt.

e. keine Zulassungsstudie für das in der vorliegenden Bewertung relevante Anwendungsgebiet

5-FU: 5-Fluorouracil; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie

In die vorliegende Nutzenbewertung werden die Studien KEYNOTE 062, KEYNOTE 590 und KEYNOTE 859 eingeschlossen. Der Studienpool stimmt mit dem des pU überein. Die für die Bewertung jeweils relevanten Teilpopulationen der 3 Studien sowie die gegebenenfalls näherungsweise herangezogenen Teilpopulationen sind in Abschnitt I 3.2.3 beschrieben (siehe Tabelle 8).

### I 3.2 Studiencharakteristika

Tabelle 6 und Tabelle 7 beschreiben die Studien zur Nutzenbewertung.

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Chemotherapie<sup>a</sup> vs. Placebo + Chemotherapie<sup>a</sup> (mehreseitige Tabelle)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte <sup>b</sup>
KEYNOTE 062	RCT, teil-verblindet <sup>c</sup> , parallel	erwachsene Patientinnen und Patienten <sup>d</sup> mit einem lokal fortgeschrittenen, nicht resezierbaren oder metastasierenden Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS $\geq$ 1) in der Erstlinie mit negativem HER2-Status	Pembrolizumab (N = 256) <sup>e</sup> Pembrolizumab + Chemotherapie (Cisplatin + 5-FU / Capecitabin) <sup>f</sup> (N = 257) Placebo + Chemotherapie (Cisplatin + 5-FU / Capecitabin) <sup>f</sup> (N = 250)  relevante Teilpopulation <sup>e</sup> : Pembrolizumab + Chemotherapie (Cisplatin + 5-FU (nur für Adenokarzinom des GEJ) / Capecitabin) (n: unbekannt) <sup>f</sup> Placebo + Chemotherapie (Cisplatin + 5-FU (nur für Adenokarzinom des GEJ) / Capecitabin) (n: unbekannt) <sup>f</sup>	Screening: $\leq$ 21 Tage  Behandlung: bis Krankheitsprogression, nicht akzeptabler Toxizität, Entscheidung der Ärztin / des Arztes, Widerruf der Einwilligung, vollständigem Ansprechen oder maximal 35 Zyklen <sup>h</sup>  Beobachtung <sup>i</sup> : endpunktspezifisch, maximal bis zum Tod, Widerruf der Einwilligung oder Studienende	201 Zentren in Argentinien, Australien, Belgien, Brasilien, Chile, Deutschland, Guatemala, Hongkong, Italien, Japan, Kolumbien, Lettland, Litauen, Mexiko, Neuseeland, Niederlande, Österreich, Polen, Puerto Rico, Russland, Schweiz, Spanien, Südafrika, Südkorea, Taiwan, Tschechische Republik, Ungarn, Vereinigte Staaten, Vereinigtes Königreich  10/2015–06/2022  Datenschnitte: 26.03.2018 <sup>j</sup> 26.09.2018 <sup>j</sup> 26.03.2019 <sup>k</sup> 19.04.2021 <sup>l</sup> 06.06.2022 (Studienende)	primär: Gesamtüberleben, Progressionsfreies Überleben sekundär: Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Chemotherapie<sup>a</sup> vs. Placebo + Chemotherapie<sup>a</sup> (mehrseitige Tabelle)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte <sup>b</sup>
KEYNOTE 590	RCT, doppelblind, parallel	erwachsene Patientinnen und Patienten <sup>d</sup> mit einem lokal fortgeschrittenen, nicht resezierbaren oder metastasierenden Adenokarzinom oder Plattenepithelkarzinom des Ösophagus oder mit einem fortgeschrittenen oder metastasierenden Adenokarzinom mit negativem HER2-Status des gastroösophagealen Übergangs (Siewert-Typ I) in der Erstlinie	Pembrolizumab + Chemotherapie (Cisplatin + 5-FU) (N = 373) Placebo + Chemotherapie (Cisplatin + 5-FU) (N = 376) relevante Teilpopulation <sup>m</sup> Pembrolizumab + Chemotherapie (Cisplatin + 5-FU) (n = 37) Placebo + Chemotherapie (Cisplatin + 5-FU) (n = 43)	Screening: ≤ 28 Tage  Behandlung: bis Krankheitsprogression, nicht akzeptabler Toxizität, Entscheidung der Ärztin / des Arztes oder Widerruf der Einwilligung, vollständigem Ansprechen oder maximal 35 Zyklen  Beobachtung <sup>l</sup> : endpunktspezifisch, maximal bis zum Tod, Widerruf der Einwilligung oder Studienende	168 Zentren in Argentinien, Australien, Brasilien, Chile, China, Costa Rica, Dänemark, Deutschland, Frankreich, Guatemala, Hongkong, Japan, Kanada, Kolumbien, Malaysia, Peru, Rumänien, Russland, Südafrika, Südkorea, Spanien, Taiwan, Thailand, Türkei, Vereinigte Staaten, Vereinigtes Königreich  07/2017–07/2023  Datenschnitte: 02.07.2020 <sup>n</sup> 09.07.2021 <sup>l, o</sup> 10.07.2023 (Studienende)	primär: Gesamtüberleben, Progressionsfreies Überleben sekundär: Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Chemotherapie<sup>a</sup> vs. Placebo + Chemotherapie<sup>a</sup> (mehrseitige Tabelle)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte <sup>b</sup>
KEYNOTE 859	RCT, doppelblind, parallel	erwachsene Patientinnen und Patienten <sup>d</sup> mit einem lokal fortgeschrittenen, nicht resezierbaren oder metastasierenden Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs in der Erstlinie mit negativem HER2-Status	<p>Pembrolizumab + Chemotherapie (Cisplatin + 5-FU oder Oxaliplatin + Capecitabin)<sup>f</sup> (N = 790)</p> <p>Placebo + Chemotherapie (Cisplatin + 5-FU oder Oxaliplatin + Capecitabin)<sup>f</sup> (N = 789)</p> <p>relevante Teilpopulation<sup>e</sup>:  Pembrolizumab + Chemotherapie (Cisplatin + 5-FU (nur für Adenokarzinom des GEJ) oder Oxaliplatin + Capecitabin)<sup>f</sup> (n: unbekannt)  Placebo + Chemotherapie (Cisplatin + 5-FU (nur für Adenokarzinom des GEJ) oder Oxaliplatin + Capecitabin)<sup>f</sup> (n: unbekannt)</p>	<p>Screening: ≤ 28 Tage</p> <p>Behandlung: bis Krankheitsprogression, nicht akzeptabler Toxizität, Entscheidung der Ärztin / des Arztes oder Widerruf der Einwilligung, vollständigem Ansprechen oder maximal 35 Zyklen<sup>h</sup></p> <p>Beobachtung<sup>i</sup>: endpunktspezifisch, maximal bis zum Tod, Widerruf der Einwilligung oder Studienende</p>	<p>215 Zentren in Argentinien, Australien, Brasilien, Chile, China, Costa Rica, Dänemark, Deutschland, Frankreich, Guatemala, Hongkong, Irland, Israel, Italien, Japan, Kanada, Kolumbien, Mexiko, Neuseeland, Peru, Polen, Russland, Schweiz, Südafrika, Südkorea, Spanien, Taiwan, Tschechische Republik, Türkei, Ukraine, Ungarn, Vereinigte Staaten, Vereinigtes Königreich</p> <p>11/2018–laufend</p> <p>Datenschnitte:  03.10.2022<sup>p</sup>  22.08.2023<sup>l</sup></p>	<p>primär: Gesamtüberleben</p> <p>sekundär: Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs</p>

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Chemotherapie<sup>a</sup> vs. Placebo + Chemotherapie<sup>a</sup> (mehreseitige Tabelle)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte <sup>b</sup>
<p>a. Als Chemotherapie wurde in der Studie KEYNOTE 062 Cisplatin + 5-FU oder Cisplatin + Capecitabin, in der Studie KEYNOTE 590 Cisplatin + 5-FU und in der Studie KEYNOTE 859 Cisplatin + 5-FU oder Oxaliplatin + Capecitabin eingesetzt.</p> <p>b. 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>c. Der Studienarm mit einer Pembrolizumab-Monotherapie war unverblindet.</p> <p>d. mit ECOG-PS 0 oder 1</p> <p>e. Der Arm ist für die Nutzenbewertung nicht relevant und wird in folgenden Tabellen nicht dargestellt.</p> <p>f. Die Entscheidung der Prüferärztin / des Prüferarztes über die Art der verwendeten Chemotherapie sollte vor der Randomisierung in der Studie erfolgen.</p> <p>g. Patientinnen und Patienten mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS <math>\geq 1</math>). Für die Studie KEYNOTE 062 lassen sich die Angaben des pU in Modul 4 A so interpretieren, dass entgegen der Einschlusskriterien 2 Patientinnen und Patienten mit PD-L1-negativen Tumoren (CPS &lt; 1) in die Studie eingeschlossen worden sind; laut Studienbericht war es 1 Patientin oder Patient.</p> <p>h. Patientinnen und Patienten mit einer stabilen Erkrankung oder einem kompletten oder partiellen Ansprechen nach 35 Zyklen (24 Monaten) Behandlung durften bei bestätigtem Fortschreiten der Erkrankung die Behandlung für bis zu 17 Zyklen wieder aufnehmen (Second Course Phase).</p> <p>i. Endpunktspezifische Angaben werden in Tabelle 9 beschrieben.</p> <p>j. Interimsanalyse</p> <p>k. finale Analyse, geplant nach mindestens 22 Monaten Beobachtungszeit nach Randomisierung der letzten Patientin / des letzten Patienten sowie 415 OS-Ereignissen in den Studienarmen Pembrolizumab + Chemotherapie (Cisplatin + 5-FU / Capecitabin) und Placebo + Chemotherapie (Cisplatin + 5-FU / Capecitabin)</p> <p>l. nicht präspezifizierter Datenschnitt (Langzeit-Follow-up)</p> <p>m. Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS <math>\geq 1</math>)</p> <p>n. finale Analyse, ursprünglich geplant als 1. Interimsanalyse nach mindestens 13 Monaten Beobachtungszeit der letzten Patientin / des letzten Patienten nach Randomisierung, 460 PFS-Ereignissen und 391 OS-Ereignissen in der Population der Patientinnen und Patienten mit Plattenepithelkarzinom des Ösophagus</p> <p>o. Diese nicht präspezifizierte Analyse wurde post-hoc für eine Präsentation im Rahmen eines wissenschaftlichen Kongresses durchgeführt. Es liegt kein Studienbericht vor. Es wurden die Ergebnisse zum Gesamtüberleben und zu Nebenwirkungen ausgewertet.</p> <p>p. finale Analyse, ursprünglich als Interimsanalyse nach 403 OS-Ereignissen in der Population mit CPS <math>\geq 10</math> und 12 Monate nach Randomisierung der letzten Patientin / des letzten Patienten geplant</p> <p>5-FU: 5-Fluorouracil; CPS: Combined Positive Score; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; GEJ: gastroösophagealer Übergang; HER2: Human Epidermal Growth Factor Receptor 2; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der relevanten Teilpopulation; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; OS: Gesamtüberleben; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; PFS: Progressionsfreies Überleben; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis</p>						

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Chemotherapie<sup>a</sup> vs. Placebo + Chemotherapie<sup>a</sup> (mehreseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich
KEYNOTE 062	Pembrolizumab 200 mg i. v. (als 30-minütige Infusion) am 1. Tag eines 3-wöchigen Zyklus (max. 35 Zyklen) <sup>b</sup>	Placebo am 1. Tag eines 3-wöchigen Zyklus (max. 35 Zyklen)
	+	+
	Cisplatin 80 mg/m <sup>2</sup> KOF i. v. jeweils am 1. Tag eines 3-wöchigen Zyklus (max. 35 Zyklen) <sup>c</sup>	Cisplatin 80 mg/m <sup>2</sup> KOF i. v. jeweils am 1. Tag eines 3-wöchigen Zyklus (max. 35 Zyklen) <sup>c</sup>
	+	+
	5-FU 800 mg/m <sup>2</sup> KOF/Tag i. v., kontinuierliche Gabe an den Tagen 1–5 eines 3-wöchigen Zyklus (insgesamt 4000 mg/m <sup>2</sup> KOF pro Zyklus; max. 35 Zyklen) <sup>d</sup>	5-FU 800 mg/m <sup>2</sup> KOF/Tag i. v., kontinuierliche Gabe an den Tagen 1–5 eines 3-wöchigen Zyklus (insgesamt 4000 mg/m <sup>2</sup> KOF pro Zyklus; max. 35 Zyklen) <sup>d</sup>
	oder	oder
	Capecitabin 1000 mg/m <sup>2</sup> KOF 2-mal täglich, oral, an den Tagen Tag 1–14 eines 3-wöchigen Zyklus (max. 35 Zyklen) <sup>d</sup>	Capecitabin 1000 mg/m <sup>2</sup> KOF, 2-mal täglich, oral, an den Tagen 1–14 eines 3-wöchigen Zyklus (max. 35 Zyklen) <sup>d</sup>
Dosisanpassungen:		
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Pembrolizumab / Placebo: keine Dosisreduktion erlaubt; Therapieunterbrechung bzw. -abbruch bei Toxizität</li> <li>▪ Chemotherapie (Cisplatin / 5-FU / Capecitabin): schrittweise Dosisreduktion bei Toxizität; reduzierte Dosis konnte nicht wieder erhöht werden; maximal 2 Anpassungen pro Therapiekomponente erlaubt, bei weiterer Toxizität Abbruch der Behandlung<sup>e</sup></li> </ul>		
<b>Nicht erlaubte Vorbehandlung</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Behandlung des lokal fortgeschrittenen, nicht resezierbaren oder metastasierenden Karzinoms<sup>f</sup></li> <li>▪ systemische Behandlung einer aktiven Autoimmunerkrankung mit krankheitsmodifizierenden Mitteln, Kortikosteroiden oder immunsuppressiven Medikamenten in den letzten 2 Jahren</li> <li>▪ chronische systemische Steroidtherapie (≥ 10 mg Prednison-Äquivalent/Tag) oder andere immunsuppressive Therapie innerhalb von 7 Tagen vor der 1. Dosis der Studienbehandlung</li> <li>▪ laufende systemische Behandlung einer aktiven Infektion</li> <li>▪ Anti-PD-1-, Anti-PD-L1- oder Anti-PD-L2-Wirkstoffe</li> <li>▪ Strahlentherapie innerhalb von 14 Tagen vor der Randomisierung</li> </ul>		
<b>Begleitbehandlung</b>		
<u>nicht erlaubt</u>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ andere antineoplastische systemische Chemotherapien oder biologische Therapie</li> <li>▪ andere Immuntherapien</li> <li>▪ Strahlentherapie<sup>g</sup></li> <li>▪ systemische Glukokortikoide<sup>h</sup></li> <li>▪ bei Therapie mit 5-FU-/ Capecitabin: Brivudin, Sorivudin-Analoga und andere Inhibitoren des Enzyms DPD</li> <li>▪ bei Therapie mit Cisplatin: Phenytoin</li> </ul>		
<u>erlaubt</u>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ supportive Behandlung nach lokalen Standards für die Chemotherapie</li> <li>▪ orale oder i. v. Kortikosteroide oder andere antiinflammatorische Wirkstoffe zur Behandlung von Nebenwirkungen</li> </ul>		

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Chemotherapie<sup>a</sup> vs. Placebo + Chemotherapie<sup>a</sup> (mehreseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich
KEYNOTE 590	Pembrolizumab 200 mg i. v. (als 30-minütige Infusion) am 1. Tag eines 3-wöchigen Zyklus (max. 35 Zyklen)	Placebo am 1. Tag eines 3-wöchigen Zyklus (max. 35 Zyklen)
	+	+
	Cisplatin 80 mg/m <sup>2</sup> KOF i. v. jeweils am 1. Tag eines 3-wöchigen Zyklus (max. 6 Zyklen)	Cisplatin 80 mg/m <sup>2</sup> KOF i. v. jeweils am 1. Tag eines 3-wöchigen Zyklus (max. 6 Zyklen)
	+	+
	5-FU 800 mg/m <sup>2</sup> KOF/Tag i. v., kontinuierliche Gabe an den Tagen 1–5 eines 3-wöchigen Zyklus (max. 35 Zyklen) oder nach lokalen Standards (insgesamt 4000 mg/m <sup>2</sup> KOF pro Zyklus)	5-FU 800 mg/m <sup>2</sup> KOF/Tag, kontinuierliche Gabe von Tag 1 bis 5 eines 3-wöchigen Zyklus (max. 35 Zyklen) oder nach lokalen Standards (insgesamt 4000 mg/m <sup>2</sup> KOF pro Zyklus)
Dosisanpassungen:		
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Pembrolizumab / Placebo: keine Dosisreduktion erlaubt; Therapieunterbrechung bzw. -abbruch bei Toxizität</li> <li>▪ Chemotherapie (Cisplatin / 5-FU): schrittweise Dosisreduktion bei Toxizität; reduzierte Dosis konnte nicht wieder erhöht werden; maximal 2 Anpassungen pro Therapiekomponente erlaubt, bei weiterer Toxizität Abbruch der Behandlung</li> </ul>		
<b>Nicht erlaubte Vorbehandlung</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Behandlung des lokal fortgeschrittenen, nicht resezierbaren oder metastasierenden Karzinoms<sup>i</sup></li> <li>▪ systemische Behandlung einer aktiven Autoimmunerkrankung mit krankheitsmodifizierenden Mitteln, Kortikosteroiden oder immunsuppressiven Medikamenten in den letzten 2 Jahren</li> <li>▪ chronische systemische Steroidtherapie (≥ 10 mg Prednison-Äquivalent/Tag) oder andere immunsuppressive Therapie innerhalb von 7 Tagen vor der 1. Dosis der Studienbehandlung</li> <li>▪ laufende systemische Behandlung einer aktiven Infektion</li> <li>▪ Anti-PD-1-, Anti-PD-L1- oder Anti-PD-L2-Wirkstoffe oder Wirkstoff, der gegen einen anderen ko-inhibitorischen T-Zell-Rezeptor gerichtet ist</li> <li>▪ Strahlentherapie innerhalb von 14 Tagen vor der Randomisierung</li> </ul>		
<b>Begleitbehandlung</b>		
<u>nicht erlaubt</u>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ andere antineoplastische systemische Chemotherapien oder biologische Therapie</li> <li>▪ andere Chemo- oder Immuntherapien</li> <li>▪ Strahlentherapie<sup>e</sup></li> <li>▪ systemische Glukokortikoide<sup>h</sup></li> <li>▪ bei Therapie mit 5-FU-/ Capecitabin: Brivudin, Sorivudin-Analoga und andere Inhibitoren des Enzyms DPD</li> <li>▪ bei Therapie mit Cisplatin: Phenytoin</li> </ul>		
<u>erlaubt</u>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ supportive Behandlung für die Chemotherapie</li> <li>▪ orale oder i. v. Kortikosteroide oder andere antiinflammatorische Wirkstoffe zur Behandlung von Nebenwirkungen</li> </ul>		

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Chemotherapie<sup>a</sup> vs. Placebo + Chemotherapie<sup>a</sup> (mehrseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich
KEYNOTE 859	Pembrolizumab 200 mg i. v. (als 30-minütige Infusion) am 1. Tag eines 3-wöchigen Zyklus (max. 35 Zyklen) <sup>b</sup>	Placebo am 1. Tag eines 3-wöchigen Zyklus (max. 35 Zyklen)
	+	+
	Cisplatin 80 mg/m <sup>2</sup> KOF i. v. jeweils am 1. Tag eines 3-wöchigen Zyklus (max. 35 Zyklen) <sup>c</sup>	Cisplatin 80 mg/m <sup>2</sup> KOF i. v. jeweils am 1. Tag eines 3-wöchigen Zyklus (max. 35 Zyklen) <sup>c</sup>
	+	+
	5-FU 800 mg/m <sup>2</sup> KOF/Tag i. v., kontinuierliche Gabe an den Tagen 1–5 eines 3-wöchigen Zyklus (max. 35 Zyklen) oder nach lokalen Standards (insgesamt 4000 mg/m <sup>2</sup> KOF pro Zyklus)	5-FU 800 mg/m <sup>2</sup> KOF/Tag i. v., kontinuierliche Gabe von Tag 1 bis 5 eines 3-wöchigen Zyklus (max. 35 Zyklen) oder nach lokalen Standards (insgesamt 4000 mg/m <sup>2</sup> KOF pro Zyklus)
	oder	oder
	+	+
	Oxaliplatin 130 mg/m <sup>2</sup> KOF i. v., jeweils am 1.Tag eines 3-wöchigen Zyklus (max. 35 Zyklen) <sup>c</sup>	Oxaliplatin 130 mg/m <sup>2</sup> KOF i. v., jeweils am 1.Tag eines 3-wöchigen Zyklus (max. 35 Zyklen) <sup>c</sup>
	+	+
	Capecitabin 1000 mg/m <sup>2</sup> KOF 2-mal täglich, oral, an den Tagen Tag 1–14 eines 3-wöchigen Zyklus (max. 35 Zyklen)	Capecitabin 1000 mg/m <sup>2</sup> KOF 2-mal täglich, oral, an den Tagen Tag 1–14 eines 3-wöchigen Zyklus (max. 35 Zyklen)
	Dosisanpassungen:	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Pembrolizumab / Placebo: keine Dosisreduktion erlaubt; Therapieunterbrechung bzw. -abbruch bei Toxizität</li> <li>▪ Chemotherapie (Cisplatin + 5-FU / Oxaliplatin + Capecitabin): schrittweise Dosisreduktion bei Toxizität; reduzierte Dosis konnte nicht wieder erhöht werden; maximal 3 Anpassung bei Oxaliplatin und maximal 2 Anpassungen bei 5-FU, Cisplatin und Capecitabin erlaubt, bei weiterer Toxizität Abbruch der Behandlung<sup>j</sup></li> </ul>	

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Chemotherapie<sup>a</sup> vs. Placebo + Chemotherapie<sup>a</sup> (mehreseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich
	<p><b>Nicht erlaubte Vorbehandlung</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Behandlung des lokal fortgeschrittenen, nicht resezierbaren oder metastasierenden Karzinoms<sup>f</sup></li> <li>▪ systemische Behandlung einer aktiven Autoimmunerkrankung mit krankheitsmodifizierenden Mitteln, Kortikosteroiden oder immunsuppressiven Medikamenten in den letzten 2 Jahren</li> <li>▪ chronische systemische Steroidtherapie (<math>\geq 10</math> mg Prednison-Äquivalent/Tag) oder andere immunsuppressive Therapie innerhalb von 7 Tagen vor der 1. Dosis der Studienbehandlung</li> <li>▪ laufende systemische Behandlung einer aktiven Infektion</li> <li>▪ Anti-PD-1-, Anti-PD-L1- oder Anti-PD-L2-Wirkstoffe oder Wirkstoff, der gegen einen anderen koinhibitorischen T-Zell-Rezeptor gerichtet ist</li> <li>▪ antineoplastische systemische Therapie innerhalb von 4 Wochen vor Randomisierung</li> <li>▪ Strahlentherapie innerhalb von 14 Tagen vor der 1. Dosis der Studienbehandlung<sup>k</sup></li> </ul> <p><b>Begleitbehandlung</b></p> <p><u>nicht erlaubt</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ andere antineoplastische systemische Chemotherapien oder biologische Therapie</li> <li>▪ andere Chemotherapien oder Immuntherapien</li> <li>▪ Strahlentherapie<sup>g</sup></li> <li>▪ systemische Glukokortikoide<sup>l</sup></li> <li>▪ bei Therapie mit 5-FU-/ Capecitabin: Brivudin, Sorivudin-Analoga und andere Inhibitoren des Enzyms DPD</li> <li>▪ bei Therapie mit Cisplatin: Phenytoin</li> </ul> <p><u>erlaubt</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ supportive Behandlung für die Chemotherapie</li> <li>▪ systemische (<math>\leq 10</math> mg Prednison-Äquivalent/Tag), inhalative oder topische Kortikosteroide<sup>m</sup> zur Behandlung von Nebenwirkungen</li> </ul>	

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Chemotherapie<sup>a</sup> vs. Placebo + Chemotherapie<sup>a</sup> (mehreseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich
	<p>a. Als Chemotherapie wurde in der Studie KEYNOTE 062 Cisplatin + 5-FU oder Cisplatin + Capecitabin, in der Studie KEYNOTE 590 Cisplatin + 5-FU und in der Studie KEYNOTE 859 Cisplatin + 5-FU oder Oxaliplatin + Capecitabin eingesetzt.</p> <p>b. Patientinnen und Patienten, die nach 35 Zyklen eine stabile Erkrankung oder ein komplettes oder partielles Ansprechen aufwiesen, konnten im Falle eines radiografisch identifizierten Progresses für bis zu 17 weitere Zyklen mit Pembrolizumab behandelt werden (Second Course Phase).</p> <p>c. Die Behandlung konnte entsprechend lokalen Standards auf 6 Zyklen beschränkt werden.</p> <p>d. Obwohl die Verwendung von 5-FU gemäß Studienprotokoll bevorzugt wurde, konnte Capecitabin entsprechend lokalen Leitlinien verabreicht werden. Die Entscheidung über die Art des verwendeten Fluoropyrimidins (5-FU oder Capecitabin) erfolgte durch die Ärztin / den Arzt und sollte vor der Randomisierung getroffen werden.</p> <p>e. Bei Abbruch der Chemotherapie im Interventionsarm konnte die Behandlung mit Pembrolizumab fortgesetzt werden, bei Abbruch der Chemotherapie im Vergleichsarm musste die Studienbehandlung komplett beendet werden.</p> <p>f. Eine vorherige neoadjuvante / adjuvante Behandlung war erlaubt, wenn sie &gt; 6 Monate vor der Randomisierung abgeschlossen war.</p> <p>g. Strahlentherapie zur symptomatischen Behandlung von solitären Läsionen oder am Gehirn waren nach Rücksprache mit dem Sponsor erlaubt.</p> <p>h. außer zur Regulierung von Symptomen eines UEs mit Verdacht auf eine immunologische Ätiologie oder zur Unterstützung der Behandlung mit Cisplatin</p> <p>i. Eine vorherige Behandlung mit kurativer Absicht, einschließlich neoadjuvanter / adjuvanter Behandlung, die als Chemotherapie oder Radiochemotherapie unter Verwendung von Standardmedikamenten oder definitiver Radiochemotherapie verabreicht wurde, zählte in diesem Zusammenhang als vorherige Behandlung der fortgeschrittenen oder metastasierenden Erkrankung, wenn es während der Behandlung oder innerhalb von 6 Monaten danach zu einer Krankheitsprogression gekommen war.</p> <p>j. Bei Abbruch der Chemotherapie konnte die Behandlung mit Pembrolizumab / Placebo fortgesetzt werden.</p> <p>k. Bei palliativer Strahlentherapie (<math>\leq 2</math> Wochen) im Bereich des ZNS war eine 1-wöchige Washout-Phase erlaubt.</p> <p>l. außer zur Regulierung von Symptomen eines UEs mit Verdacht auf eine immunologische Ätiologie und zur antiemetischen Prophylaxe gemäß NCCN- oder institutionellen Leitlinien</p> <p>m. Höhere Dosen waren nur nach Genehmigung durch den Sponsor erlaubt.</p> <p>5-FU: 5-Fluorouracil; DPD: Dihydropyrimidin-Dehydrogenase; i. v.: intravenös; KOF: Körperoberfläche; NCCN: National Comprehensive Cancer Network; max.: maximal; PD-1: Programmed Cell Death 1; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; PD-L2: Programmed Cell Death-Ligand 2; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis; ZNS: zentrales Nervensystem</p>	

### I 3.2.1 Studiendesign

#### Studie KEYNOTE 062

Die Studie KEYNOTE 062 ist eine abgeschlossene, teilverblindete, multizentrische RCT zum Vergleich von Pembrolizumab in Monotherapie gegenüber Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin + Capecitabin oder Cisplatin + 5-FU sowie gegenüber Placebo in Kombination mit Cisplatin + Capecitabin oder Cisplatin + 5-FU (die fluoropyrimidin- und platinbasierte Kombinationstherapie wird im Folgenden als Chemotherapie bezeichnet). Der Studienarm mit Pembrolizumab als Monotherapie war unverblindet, dieser ist jedoch für die vorliegende

Nutzenbewertung nicht relevant. Die beiden für die Nutzenbewertung relevanten Studienarme waren doppelt verblindet.

In die Studie wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen, nicht resezierbaren oder metastasierenden Adenokarzinom des Magens oder des GEJ mit negativem HER2-Status (ermittelt entsprechend lokalen Standards) eingeschlossen. Die Patientinnen und Patienten durften in diesem Stadium der Erkrankung noch keine vorherige Behandlung erhalten haben, konnten jedoch eine vorherige (neo-) adjuvante Behandlung erhalten haben, solange diese mindestens 6 Monate vor Randomisierung abgeschlossen war.

Die Tumoren aller eingeschlossenen Patientinnen und Patienten mussten PD-L1-positiv (im Studienprotokoll definiert als  $CPS \geq 1$ ; ermittelt anhand einer Gewebeprobe über Immunhistochemie; verwendeter Test: Dako PD-L1 IHC 22C3 pharmDx). Bei den Patientinnen und Patienten musste ein guter Allgemeinzustand bestehen, entsprechend einem Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status (ECOG-PS) von 0 oder 1. Patientinnen und Patienten mit aktiven Metastasen des Zentralnervensystems waren von der Studienteilnahme ausgeschlossen.

Die Patientinnen und Patienten wurden stratifiziert nach geografischer Region (Europa / Israel / Nordamerika / Australien vs. Asien vs. Rest der Welt), Krankheitsstadium (lokal fortgeschritten nicht resezierbar vs. metastasierend) und Chemotherapie (5-FU vs. Capecitabin) einem der 3 Studienarme zufällig zugeteilt (Pembrolizumab in Monotherapie: N = 256; Interventionsarm [Pembrolizumab + Cisplatin + 5-FU/Capecitabin]: N = 257; Vergleichsarm [Placebo + Cisplatin + 5-FU/Capecitabin]: N = 250).

Die in der Studie KEYNOTE 062 eingesetzten Behandlungen sind in dem untenstehenden Abschnitt I 3.2.2 für die 3 eingeschlossenen Studien gemeinsam beschrieben.

Primäre Endpunkte der Studie KEYNOTE 062 waren das Gesamtüberleben und das progressionsfreie Überleben. Als patientenrelevante weitere Endpunkte wurden der Gesundheitszustand sowie Endpunkte zur Symptomatik, zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu Nebenwirkungen erhoben.

### ***Datenschnitte***

Für die Studie KEYNOTE 062 wurden 5 Datenschnitte durchgeführt:

- 1. Datenschnitt vom 26.03.2018: präspezifizierte Interimsanalyse, geplant nach 317 Ereignissen im primären Endpunkt Gesamtüberleben bei Patientinnen und Patienten der beiden für die Nutzenbewertung relevanten Behandlungsarme und mindestens 10 Monaten nach Randomisierung der letzten Patientin / des letzten Patienten

- 2. Datenschnitt vom 26.09.2018: präspezifizierte Interimsanalyse, geplant nach 369 Ereignissen im primären Endpunkt Gesamtüberleben bei Patientinnen und Patienten der beiden für die Nutzenbewertung relevanten Behandlungsarme und mindestens 16 Monaten nach Randomisierung der letzten Patientin / des letzten Patienten
- 3. Datenschnitt vom 26.03.2019: präspezifizierter finaler Datenschnitt nach 415 Ereignissen im primären Endpunkt Gesamtüberleben bei Patientinnen und Patienten der beiden für die Nutzenbewertung relevanten Behandlungsarme und mindestens 22 Monaten nach Randomisierung der letzten Patientin / des letzten Patienten
- 4. Datenschnitt vom 19.04.2021: nicht präspezifizierter Langzeit-Follow-Up
- 5. Datenschnitt vom 06.06.2022: Datenschnitt zum Ende der Studie

Der pU zieht für seine Bewertung in Modul 4 A die Ergebnisse zu dem nicht präspezifizierten 4. Datenschnitt vom 19.04.2021 heran. Als Begründung führt der pU an, dass aufgrund des längeren Beobachtungszeitraums im Vergleich zum finalen 3. Datenschnitt 26.03.2019 von einem Informationsgewinn auszugehen ist. Gemäß den Modulvorlagen im Dossier sollen die Ergebnisse der a priori geplanten oder von den Zulassungsbehörden geforderten Datenschnitte dargestellt werden. Für die vorliegende Nutzenbewertung werden primär die Daten des präspezifizierten 3. Datenschnitts aus Modul 5 des Dossiers herangezogen.

### **Studie KEYNOTE 590**

Die Studie KEYNOTE 590 ist eine abgeschlossene, doppelblinde, multizentrische RCT zum Vergleich von Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin + 5-FU gegenüber Placebo in Kombination mit Cisplatin + 5-FU (die fluoropyrimidin- und platinbasierte Kombinationstherapie wird im Folgenden als Chemotherapie bezeichnet).

In die Studie wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen, nicht resezierbaren oder metastasierenden Plattenepithelkarzinom oder Adenokarzinom des Ösophagus oder Adenokarzinom des GEJ (ausschließlich Siewert Typ I) mit negativem HER2-Status (ermittelt entsprechend lokalen Standards) eingeschlossen. Die Patientinnen und Patienten durften in diesem Stadium der Erkrankung noch keine vorherige Behandlung erhalten haben. Eine vorherige Behandlung mit kurativer Absicht zählt als Erstlinientherapie, falls es zu einer Krankheitsprogression während der Therapie oder 6 Monate nach der Therapie kam.

Die PD-L1-Expression der Tumoren aller eingeschlossenen Patientinnen und Patienten musste bekannt sein. Eine positive PD-L1-Expression ist im Studienprotokoll definiert als CPS  $\geq 1$ , ermittelt anhand einer Gewebeprobe über Immunhistochemie (keine Angaben zum verwendeten Test). Bei den Patientinnen und Patienten musste ein guter Allgemeinzustand

bestehen, entsprechend einem ECOG-PS von 0 oder 1. Patientinnen und Patienten mit aktiven Metastasen des Zentralnervensystems waren von der Studienteilnahme ausgeschlossen.

Die Patientinnen und Patienten wurden stratifiziert nach Histologie (Adenokarzinom vs. Plattenepithelkarzinom), Region (Asien vs. Rest der Welt) und ECOG-PS (0 vs. 1) entweder dem Interventionsarm (Pembrolizumab + Cisplatin + 5-FU; N = 373) oder dem Vergleichsarm (Placebo + Cisplatin + 5-FU; N = 376) zufällig zugeteilt.

Die in der Studie KEYNOTE 590 eingesetzten Behandlungen sind in dem untenstehenden Abschnitt I 3.2.2 für die 3 eingeschlossenen Studien gemeinsam beschrieben.

Primäre Endpunkte der Studie KEYNOTE 590 waren das Gesamtüberleben und das progressionsfreie Überleben. Als patientenrelevante weitere Endpunkte wurden der Gesundheitszustand sowie Endpunkte zur Symptomatik, zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu Nebenwirkungen erhoben.

### **Datenschnitte**

Für die Studie KEYNOTE 590 wurden 3 Datenschnitte durchgeführt:

- 1. Datenschnitt vom 02.07.2020: finaler Datenschnitt (initial als Interimsanalyse präspezifiziert), geplant nach 460 Ereignissen im primären Endpunkt progressionsfreies Überleben und 391 Ereignissen im primären Endpunkt Gesamtüberleben in der Population von Patientinnen und Patienten mit Plattenepithelkarzinom des Ösophagus und mindestens 13 Monaten nach Randomisierung der letzten Patientin / des letzten Patienten
- 2. Datenschnitt vom 09.07.2021: nicht präspezifizierter Langzeit-Follow-Up
- 3. Datenschnitt vom 10.07.2023: Datenschnitt zum Ende der Studie

Der pU zieht für seine Bewertung in Modul 4 A die Ergebnisse zu dem nicht präspezifizierten 2. Datenschnitt vom 09.07.2021 heran. Als Begründung führt der pU an, dass aufgrund des längeren Beobachtungszeitraums im Vergleich zum finalen 1. Datenschnitt vom 02.07.2020 von einem Informationsgewinn auszugehen ist. Gemäß den Modulvorlagen im Dossier sollen die Ergebnisse der a priori geplanten oder von den Zulassungsbehörden geforderten Datenschnitte dargestellt werden. Für die vorliegende Nutzenbewertung sind primär die Daten des präspezifizierten 1. Datenschnitts zu berücksichtigen. Entsprechende Daten liegen für die relevante Teilpopulation nicht vor (siehe Abschnitt I 3.2.3).

### **Studie KEYNOTE 859**

Die Studie KEYNOTE 859 ist eine doppelblinde, multizentrische RCT zum Vergleich von Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin + 5-FU oder Oxaliplatin + Capecitabin gegenüber

Placebo in Kombination mit Cisplatin + 5-FU oder Oxaliplatin + Capecitabin (die fluoropyrimidin- und platinbasierte Kombinationstherapie wird im Folgenden als Chemotherapie bezeichnet).

In die Studie eingeschlossen wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen, nicht resezierbaren oder metastasierenden Adenokarzinom des Magens oder des GEJ mit negativem HER2-Status, definiert als Immunhistochemie (0 oder 1+) oder Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (HER2:CEP17-Verhältnis  $< 2$  mit einer mittleren HER2-Kopiezahl  $< 4$  Signale pro Zelle), ermittelt entsprechend lokalen Standards (verwendeter Test: Dako Hercep und Dako HER2 IQFISH pharmDx). Die Patientinnen und Patienten durften in diesem Stadium der Erkrankung noch keine vorherige Behandlung erhalten haben, konnten jedoch eine (neo-)adjuvante Behandlung erhalten haben, solange diese mindestens 6 Monate vor Randomisierung abgeschlossen war.

Die PD-L1-Expression der Tumoren aller eingeschlossenen Patientinnen und Patienten musste bekannt sein. Eine positive PD-L1-Expression ist im Studienprotokoll definiert als  $CPS \geq 1$ , ermittelt anhand einer Gewebeprobe über Immunhistochemie (verwendeter Test: Agilent PD-L1 IHC 22C3 pharmDx). Bei den Patientinnen und Patienten musste ein guter Allgemeinzustand bestehen, entsprechend einem ECOG-PS von 0 oder 1. Patientinnen und Patienten mit aktiven Metastasen des Zentralnervensystems waren von der Studienteilnahme ausgeschlossen.

Die Patientinnen und Patienten wurden stratifiziert nach Region (Europa / Israel / Nordamerika / Australien vs. Asien vs. Rest der Welt), Chemotherapie (Cisplatin + 5-FU vs. Oxaliplatin + Capecitabin) und PD-L1-Expressionsstatus ( $CPS < 1$  vs.  $CPS \geq 1$ ) entweder dem Interventionsarm (Pembrolizumab + Chemotherapie;  $N = 790$ ) oder dem Vergleichsarm (Placebo + Chemotherapie;  $N = 789$ ) zufällig zugeteilt.

Die in der Studie KEYNOTE 859 eingesetzten Behandlungen sind in dem untenstehenden Abschnitt I 3.2.2 für die 3 eingeschlossenen Studien gemeinsam beschrieben.

Primärer Endpunkt der Studie KEYNOTE 859 war das Gesamtüberleben. Als patientenrelevante weitere Endpunkte wurden der Gesundheitszustand sowie Endpunkte zur Symptomatik, zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu Nebenwirkungen erhoben.

### **Datenschnitte**

Für die Studie KEYNOTE 859 wurden 2 Datenschnitte durchgeführt:

- 1. Datenschnitt vom 03.10.2022: finaler Datenschnitt (initial als Interimsanalyse präspezifiziert), geplant nach 403 Ereignissen im primären Endpunkt Gesamtüberleben in der Population von Patientinnen und Patienten mit  $CPS \geq 10$  und etwa 12 Monaten nach Randomisierung der letzten Patientin / des letzten Patienten
- 2. Datenschnitt vom 22.08.2023: nicht präspezifizierter Langzeit-Follow-Up

Der pU zieht für seine Bewertung in Modul 4 A die Ergebnisse zum nicht präspezifizierten 2. Datenschnitt vom 22.08.2023 heran. Als Begründung führt der pU an, dass aufgrund des längeren Beobachtungszeitraums im Vergleich zum finalen 1. Datenschnitt vom 03.10.2022 von einem Informationsgewinn auszugehen ist. Gemäß den Modulvorlagen im Dossier sollen die Ergebnisse der a priori geplanten oder von den Zulassungsbehörden geforderten Datenschnitte dargestellt werden. Für die vorliegende Nutzenbewertung werden primär die Daten des präspezifizierten 1. Datenschnitts herangezogen.

### **13.2.2 Behandlung in den Studien KEYNOTE 062, KEYNOTE 590 und KEYNOTE 859**

In den Studien KEYNOTE 062, KEYNOTE 590 und KEYNOTE 859 wurde die Gabe von Pembrolizumab gegenüber Placebo jeweils zusätzlich zu einer Chemotherapiekomponente untersucht.

Die Chemotherapie bestand in der Studie KEYNOTE 062 aus Cisplatin und entweder 5-FU oder Capecitabin, wobei 5-FU bevorzugt eingesetzt werden sollte. Die Entscheidung über die Art des verwendeten Fluoropyrimidins (5-FU oder Capecitabin) erfolgte durch die Ärztin / den Arzt und sollte vor der Randomisierung getroffen werden. In der Studie KEYNOTE 590 bestand die Chemotherapiekomponente ausschließlich aus Cisplatin + 5-FU. Die Patientinnen und Patienten der Studie KEYNOTE 859 erhielten Cisplatin + 5-FU oder Oxaliplatin + Capecitabin. Vorgaben für eine bevorzugte Gabe des eingesetzten Fluoropyrimidins (5-FU oder Capecitabin) bestanden in dieser Studie nicht.

Die Behandlung erfolgte in den 3 Studien KEYNOTE 062, KEYNOTE 590 und KEYNOTE 859 in allen Studienarmen in Zyklen zu 3 Wochen bis zum Eintritt eines Abbruchgrunds (Krankheitsprogression, nicht akzeptable Toxizität, ärztliche Entscheidung, Widerruf der Einwilligung oder vollständiges Ansprechen) für maximal 35 Zyklen, wobei die Behandlungskomponenten Cisplatin und Oxaliplatin auf 6 Zyklen beschränkt werden konnten (KEYNOTE 062 und KEYNOTE 859) bzw. beschränkt waren (KEYNOTE 590). Detaillierte Angaben zur Gabe der einzelnen Komponenten sind Tabelle 7 zu entnehmen.

Patientinnen und Patienten der Studien KEYNOTE 062 und KEYNOTE 859, die nach 35 Zyklen eine stabile Erkrankung oder ein komplettes oder partielles Ansprechen aufwiesen, konnten im Falle eines radiografisch identifizierten Progresses für bis zu 17 weitere Zyklen mit Pembrolizumab behandelt werden (Second Course Phase). Diese Möglichkeit bestand in diesen beiden Studien auch für Patientinnen und Patienten, die die Therapie mit Pembrolizumab nach mindestens 8 Zyklen bei Erreichen einer stabilen Erkrankung abgebrochen hatten.

Nach Abbruch von entweder Pembrolizumab oder einer bzw. aller Wirkstoffkomponenten der Chemotherapie in den Studien KEYNOTE 062, KEYNOTE 590 und KEYNOTE 859 konnte die Behandlung mit der bzw. den verbliebenen Wirkstoffkomponente(n) fortgeführt werden. In

allen 3 Studien gab es keine Einschränkungen hinsichtlich Folgetherapien nach dem Ende der Studienmedikation (eine Übersicht der ersten onkologischen Folgetherapien findet sich in Tabelle 12 und Tabelle 13). Ein Wechsel der Patientinnen und Patienten des Vergleichsarms auf die Behandlung des Interventionsarms war nicht vorgesehen.

Die Behandlung mit Pembrolizumab und den Wirkstoffkombinationen der Chemotherapie erfolgte in den Studien KEYNOTE 062, KEYNOTE 590 und KEYNOTE 859 weitgehend gemäß den Angaben der Fachinformation [19-23], wobei Unsicherheiten hinsichtlich der Behandlung bestehen, die im nachfolgenden Abschnitt beschrieben sind.

### **Unsicherheiten bezüglich der Behandlung**

Es ist anzumerken, dass sowohl Oxaliplatin als auch Capecitabin zwar für die Therapie des Magenkarzinoms, nicht aber für die Therapie des Adenokarzinoms des GEJ (oder des Ösophaguskarzinoms) zugelassen sind [22,23]. Daraus ergibt sich für die vorliegende Bewertung keine Konsequenz.

### **Anzahl der Behandlungszyklen**

In den Studienarmen der 3 Studien wurde die Behandlung mit Pembrolizumab bzw. Placebo und Chemotherapie auf maximal 35 Zyklen (ca. 2 Jahre) eingeschränkt. Die Therapie mit Cisplatin und Oxaliplatin konnte nach 6 Zyklen abgebrochen werden (KEYNOTE 062 und KEYNOTE 859) bzw. war auf 6 Zyklen beschränkt (KEYNOTE 590). Gemäß Zulassung soll die Behandlung mit Pembrolizumab jedoch bis zum Fortschreiten der Krebserkrankung oder bis zum Auftreten unzumutbarer Toxizität fortgesetzt werden [19]. Für die Behandlung mit Cisplatin, Oxaliplatin, 5-FU und Capecitabin ist gemäß Zulassung keine feste Obergrenze der Anzahl der Behandlungszyklen vorgesehen [20-23].

Für die Studien KEYNOTE 062, KEYNOTE 590 und KEYNOTE 859 liegen jeweils keine Angaben dazu vor, wie viele Patientinnen und Patienten in der relevanten bzw. näherungsweise herangezogenen Teilpopulation der Studie die maximale vorgesehene Anzahl an Behandlungszyklen erhielten und anschließend nicht weiterbehandelt wurden, obwohl dies gemäß Zulassung grundsätzlich möglich gewesen wäre.

Für die Studie KEYNOTE 590 ist ersichtlich, dass bezogen auf die Gesamtpopulation der Studie lediglich 32 (8,6 %) Patientinnen und Patienten des Interventionsarms die maximal vorgegebene Anzahl in Höhe von 35 Behandlungszyklen mit Pembrolizumab erhielten. Aufgrund der geringen Anzahl betroffener Patientinnen und Patienten wird nicht davon ausgegangen, dass die Beschränkung auf maximal 35 Behandlungszyklen eine relevante Einschränkung der Behandlung darstellt. Die Anzahl der Patientinnen und Patienten, die 6 Behandlungszyklen Cisplatin erhielten, betrug in der Gesamtpopulation der Studie KEYNOTE 590 hingegen 206 (55,7 %) im Interventionsarm und 205 (55,4 %) im Vergleichsarm. Diese Patientinnen und Patienten wurden anschließend nicht mit Cisplatin weiterbehandelt,

obwohl dies gemäß Zulassung grundsätzlich möglich gewesen wäre. Die aktuelle nationale S3-Leitlinie beinhaltet keine Empfehlung bezüglich der Dauer einer Behandlung mit Cisplatin [24]. Daher besteht Unsicherheit bezüglich der Frage, ob für die Patientinnen und Patienten gegebenenfalls weitere Zyklen einer Behandlung mit Cisplatin infrage gekommen wären.

### ***Dosierung von 5-FU***

Die Chemotherapie Cisplatin + 5-FU stellt gemäß der Festlegung des G-BA ausschließlich für Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom des Ösophagus eine zweckmäßige Vergleichstherapie dar. Für diese Patientenpopulation weicht die Dosierung von 5-FU in den 3 Studien von den Vorgaben der Zulassung ab.

In allen Studienarmen war eine Gesamtdosis von 4000 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche (KOF) /Zyklus vorgesehen, beispielsweise in Form einer Dosis von 800 mg/m<sup>2</sup> KOF/Tag an den Tagen 1 bis 5 oder 1000 mg/m<sup>2</sup> KOF/Tag an den Tagen 1 bis 4 eines 3-wöchigen Zyklus (nur Studie KEYNOTE 590). Dagegen sieht die Fachinformation von 5-FU zur Behandlung des Ösophaguskarzinoms eine Dosis von 1000 mg/m<sup>2</sup> KOF/Tag an den Tagen 1 bis 5 eines 3- bis 4-wöchigen Zyklus vor. Dies entspricht somit einer Gesamtdosis von 5000 mg/m<sup>2</sup> KOF/Zyklus. Dabei ist anzumerken, dass gemäß Zulassung eine Zykluslänge von 3 bis 4 Wochen möglich ist, während in der Studie eine feste Zykluslänge von 3 Wochen vorgesehen war [21].

Die aktuelle nationale S3-Leitlinie beinhaltet keine Empfehlung bezüglich der Dosierung von 5-FU [24,25]. Die Leitlinie des National Comprehensive Cancer Network (NCCN) empfiehlt in Kombination mit Cisplatin hingegen eine 5-FU-Dosis von 800 mg/m<sup>2</sup> KOF/Tag an den Tagen 1 bis 5 eines 3-wöchigen Zyklus [26].

Insgesamt besteht eine Abweichung der in den Studien KEYNOTE 062, KEYNOTE 590 und KEYNOTE 859 eingesetzten Dosierung von 5-FU von der zugelassenen Dosierung für das Ösophaguskarzinom. Es ist unklar, inwieweit sich diese Abweichung auf die Ergebnisse von patientenrelevanten Endpunkten auswirkt.

### ***Zusammenfassung der Unsicherheiten***

Aufgrund der oben geschilderten Unsicherheiten bezüglich der Behandlung ist die Ergebnissicherheit in den Studien KEYNOTE 062, KEYNOTE 590 und KEYNOTE 859 reduziert.

### **1.3.2.3 Übersicht über die Teilpopulationen der Studien**

In die vorliegende Nutzenbewertung werden die 3 Studien KEYNOTE 062, KEYNOTE 590 und KEYNOTE 859 eingeschlossen.

Die Gesamtpopulationen der 3 Studien sowie die vom pU in Modul 4 A für die Studien jeweils vorgelegten Teilpopulationen sind für die vorliegende Nutzenbewertung nicht geeignet. Dies

wird nachfolgend unter Angabe der für die Bewertung relevanten Teilpopulation sowie der näherungsweise herangezogenen Teilpopulation erläutert.

Tabelle 8 stellt eine Übersicht über die verschiedenen Populationen in den Studien KEYNOTE 062, KEYNOTE 590 und KEYNOTE 859 dar.

Tabelle 8: Übersicht der verschiedenen Populationen in den Studien KEYNOTE 062, KEYNOTE 590 und KEYNOTE 859 (mehreseitige Tabelle)

Studie	Vom pU in Modul 4 A vorgelegte Teilpopulation	Relevante Teilpopulation <sup>a</sup>	Näherungsweise herangezogene Teilpopulation
<b>Erwachsene mit einem lokal fortgeschrittenen, nicht resezierbaren oder metastasierenden HER2-negativen Adenokarzinom mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 1); Pembrolizumab in der Erstlinie</b>			
KN062	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Lokalisation: Magen oder GEJ</li> <li>▪ Chemotherapie: Cisplatin + 5-FU oder Cisplatin + Capecitabin</li> <li>▪ Anteil Personen mit Magenkarzinom und Gabe von 5-FU<sup>b</sup>: bis zu 38 %</li> <li>▪ N (N<sub>I</sub> vs. N<sub>K</sub>): 505 (255 vs. 250)</li> <li>▪ pU legt Ergebnisse zu folgendem Datenschnitt vor: 04/2021 (nicht präspezifiziert)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Lokalisation: Magen oder GEJ</li> <li>▪ Chemotherapie: Cisplatin + 5-FU (<b>nur für GEJ</b>) oder Cisplatin + Capecitabin</li> <li>▪ Anteil Personen mit Magenkarzinom und Gabe von 5-FU<sup>b</sup>: <b>0 %</b></li> <li>▪ N unbekannt</li> <li>▪ relevanter Datenschnitt: <b>spätester präspezifizierter Datenschnitt<sup>c</sup></b></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Lokalisation: Magen oder GEJ</li> <li>▪ Chemotherapie: –<sup>d</sup> Cisplatin + Capecitabin</li> <li>▪ Anteil Personen mit Magenkarzinom und Gabe von 5-FU<sup>b</sup>: 0 %</li> <li>▪ N (N<sub>I</sub> vs. N<sub>K</sub>): 314 (159 vs. 155)</li> <li>▪ Ergebnis zum Gesamtüberleben zu folgendem Datenschnitt herangezogen: 03/2019 (präspezifiziert)</li> </ul>
KN590	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Lokalisation: GEJ</li> <li>▪ Chemotherapie: Cisplatin + 5-FU</li> <li>▪ N (N<sub>I</sub> vs. N<sub>K</sub>): 80 (37 vs. 43)</li> <li>▪ pU legt Ergebnisse zu folgendem Datenschnitt vor: 07/2021 (nicht präspezifiziert)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Lokalisation: GEJ</li> <li>▪ Chemotherapie: Cisplatin + 5-FU</li> <li>▪ N (N<sub>I</sub> vs. N<sub>K</sub>): 80 (37 vs. 43)</li> <li>▪ relevanter Datenschnitt: <b>spätester präspezifizierter Datenschnitt<sup>c</sup></b></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ –<sup>e</sup></li> </ul>
KN859	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Lokalisation: Magen oder GEJ</li> <li>▪ Chemotherapie: Cisplatin + 5-FU oder Oxaliplatin + Capecitabin</li> <li>▪ Anteil Personen mit Magenkarzinom und Gabe von 5-FU<sup>b</sup>: bis zu 13 %</li> <li>▪ N (N<sub>I</sub> vs. N<sub>K</sub>): 1235 (618 vs. 617)</li> <li>▪ pU legt Ergebnisse zu folgendem Datenschnitt vor: 08/2023 (nicht präspezifiziert)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Lokalisation: Magen oder GEJ</li> <li>▪ Chemotherapie: Cisplatin + 5-FU (<b>nur für GEJ</b>) oder Oxaliplatin + Capecitabin</li> <li>▪ Anteil Personen mit Magenkarzinom und Gabe von 5-FU<sup>b</sup>: <b>0 %</b></li> <li>▪ N unbekannt</li> <li>▪ relevanter Datenschnitt: <b>spätester präspezifizierter Datenschnitt</b></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Lokalisation: Magen oder GEJ</li> <li>▪ Chemotherapie: Cisplatin + 5-FU oder Oxaliplatin + Capecitabin</li> <li>▪ Anteil Personen mit Magenkarzinom und Gabe von 5-FU<sup>b</sup>: bis zu 13 %</li> <li>▪ N (N<sub>I</sub> vs. N<sub>K</sub>): 1235 (618 vs. 617)</li> <li>▪ Ergebnis zum Gesamtüberleben zu folgendem Datenschnitt herangezogen: 10/2022 (präspezifiziert)</li> </ul>

Tabelle 8: Übersicht der verschiedenen Populationen in den Studien KEYNOTE 062, KEYNOTE 590 und KEYNOTE 859 (mehreseitige Tabelle)

Studie	Vom pU in Modul 4 A vorgelegte Teilpopulation	Relevante Teilpopulation <sup>a</sup>	Näherungsweise herangezogene Teilpopulation
<b>Erwachsene mit einem lokal fortgeschrittenen, nicht resezierbaren oder metastasierenden HER2-negativen Adenokarzinom mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 1); Pembrolizumab in der Erstlinie</b>			
<p>a. Die relevante Teilpopulation umfasst nur Patientinnen und Patienten mit PD-L1-exprimierenden Tumoren des Magens oder des GEJ (CPS ≥ 1). Patientinnen und Patienten mit Magenkarzinom, die mit Cisplatin + 5-FU behandelt wurden, sind von der relevanten Teilpopulation nicht umfasst. Die Unterschiede zwischen der vom pU in Modul 4 A vorgelegten Teilpopulation und der relevanten Teilpopulation sind <b>fett</b> markiert.</p> <p>b. Die Behandlung des lokal fortgeschrittenen, nicht resezierbaren oder metastasierenden HER2-negativen Adenokarzinoms des Magens mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 1) mittels Cisplatin + 5-FU entspricht nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie.</p> <p>c. Es ist fraglich, ob der Datenschnitt zum Ende der Studie in den Studien KN062 und KN590 präspezifiziert war.</p> <p>d. Für die Bewertung wurde die Teilpopulation der Patientinnen und Patienten, die mit der Chemotherapie Cisplatin + Capecitabin behandelt wurden, näherungsweise herangezogen. Dieser Teilpopulation umfasst nur Patientinnen und Patienten, die gemäß der zweckmäßigen Vergleichstherapie behandelt wurden.</p> <p>e. Für die relevante Teilpopulation liegen keine Ergebnisse zum relevanten Datenschnitt vor. Der Anteil dieser Teilpopulation an allen Patientinnen und Patienten, die entweder dieser oder einer der beiden näherungsweise herangezogenen Teilpopulationen der KN062 oder der KN859 angehören, beträgt &lt; 5 %, sodass das Fehlen von entsprechenden Ergebnissen für die Bewertung des Zusatznutzens vernachlässigbar ist.</p> <p>5-FU: 5-Fluorouracil; CPS: Combined Protein Score; GEJ: gastroösophagealer Übergang; HER2: Human Epidermal Growth Factor Receptor 2; KN062: KEYNOTE 062; KN590: KEYNOTE 590; KN859: KEYNOTE 859; N: Anzahl Patientinnen und Patienten; N<sub>i</sub>: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Interventionsgruppe; N<sub>k</sub>: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Vergleichsgruppe; PD-L1: Programmed Cell Death Ligand 1; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

Der pU betrachtet für die 3 Studien zwar ausschließlich die Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom des GEJ oder des Magens mit PD-L1- Status  $CPS \geq 1$  (siehe Tabelle 8). In den Teilpopulationen der Studien KEYNOTE 062 und KEYNOTE 859 befindet sich jedoch ein potenziell relevanter Anteil von Patientinnen und Patienten mit Magenkarzinom und Gabe von 5-FU, für die somit die zweckmäßige Vergleichstherapie nicht umgesetzt ist. Zudem legt der pU für alle 3 Studien in Modul 4 A lediglich die Ergebnisse zu nicht prädefinierten Datenschnitten vor (siehe Abschnitt I 3.2.1). Die vom pU in Modul 4 A vorgelegten Ergebnisse werden daher für die vorliegenden Nutzenbewertung nicht herangezogen.

### **Für die Nutzenbewertung relevante bzw. näherungsweise herangezogene Teilpopulationen**

Nachfolgend wird für die einzelnen Studien jeweils die relevante Teilpopulation beschrieben sowie erläutert, ob für die vorliegende Nutzenbewertung näherungsweise eine Teilpopulation herangezogen werden konnte.

#### **Studie KEYNOTE 062**

Die für die Nutzenbewertung relevante Teilpopulation der Studie KEYNOTE 062 sind erwachsene Patientinnen und Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen, nicht resezierbaren oder metastasierenden HER2-negativen Adenokarzinom des Magens oder des GEJ mit PD-L1-exprimierenden Tumoren ( $CPS \geq 1$ ), die gemäß der zweckmäßigen Vergleichstherapie behandelt wurden. Es ist primär der späteste a priori geplante oder von den Zulassungsbehörden geforderte Datenschnitt zu berücksichtigen.

Der pU betrachtet eine Teilpopulation (Interventionsarm:  $N = 255$ ; Vergleichsarm:  $N = 250$ ), die nahezu identisch mit der Gesamtpopulation (ohne Berücksichtigung des Pembrolizumab-Monotherapie-Arms) ist. Es fehlen 2 Patientinnen oder Patienten im Interventionsarm, bei denen offenbar nachträglich eine Verletzung von Ausschlusskriterien festgestellt wurde (vom pU nur für 1 Patientin oder Patienten beschrieben). In dieser Teilpopulation befindet sich jedoch ein potenziell relevanter Anteil von Patientinnen und Patienten, der nicht gemäß der zweckmäßigen Vergleichstherapie behandelt wurden. So ergibt sich – unter der Annahme, dass in der vom pU vorgelegten Teilpopulation ( $N = 505$ ), alle mit Cisplatin + 5-FU behandelten Patientinnen und Patienten ( $N = 191$ ) ein Magenkarzinom aufwiesen ( $N = 349$ ) – ein Anteil von 38 % ( $191/505$  Patientinnen und Patienten), deren Behandlung nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprach. Die Daten werden daher für die vorliegende Nutzenbewertung nicht herangezogen.

Es wurde geprüft, inwieweit auf Basis der für die Studie KEYNOTE 062 vorliegenden Informationen interpretierbare Aussagen für die relevante Teilpopulation getroffen werden können. In den Studienunterlagen liegen Ergebnisse aus Subgruppenanalysen für das

Merkmal Chemotherapie (Cisplatin + 5-FU vs. Cisplatin + Capecitabin) vor. Für die Subgruppe der Patientinnen und Patienten, die die Wirkstoffkombination Cisplatin + Capecitabin erhalten haben, ist die zweckmäßige Vergleichstherapie in der Studie umgesetzt, da diese Option sowohl bei Vorliegen eines Adenokarzinoms des GEJ als auch des Magens eine zweckmäßige Vergleichstherapie darstellt. Diese Patientenpopulation (Interventionsarm: N = 159; Vergleichsarm: N = 155) wurde daher näherungsweise für die relevante Teilpopulation herangezogen. Die Subgruppe der Patientinnen und Patienten, die Cisplatin + 5-FU erhalten hat, wurde für die vorliegende Nutzenbewertung nicht herangezogen. Diese Wirkstoffkombination stellt ausschließlich für Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom des GEJ eine zweckmäßige Vergleichstherapie dar. Angaben zum Anteil dieser Patientinnen und Patienten in der Subgruppe gehen aus den vorliegenden Unterlagen nicht hervor. Es ist anzumerken, dass für die näherungsweise herangezogene Teilpopulation durch die Einschränkung auf eine Subgruppe Daten von Patientinnen und Patienten (mit Adenokarzinom des GEJ und Behandlung mit Cisplatin + 5-FU) unberücksichtigt bleiben, obwohl diese für die vorliegende Nutzenbewertung relevant sind. Aus diesem Grund ist die Ergebnissicherheit der aus der Studie KEYNOTE 062 herangezogenen Ergebnisse reduziert. Für die Nutzenbewertung werden abweichend vom Vorgehen des pU die Daten zu dem präspezifizierten Datenschnitt vom 26.03.2019 verwendet.

#### **Studie KEYNOTE 590**

Die für die Nutzenbewertung relevante Teilpopulation umfasst Patientinnen und Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen, nicht resezierbaren oder metastasierenden HER2-negativen Adenokarzinom des GEJ mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS  $\geq 1$ ) zum spätesten prädefinierten Datenschnitt (bzw. zu einem Datenschnitt der von den Zulassungsbehörden gefordert wurde).

Die vom pU vorgelegte Teilpopulation entspricht der relevanten Teilpopulation (Interventionsarm: N = 37; Vergleichsarm: N = 43). Der pU legt für diese Teilpopulation jedoch ausschließlich Daten zu einem nicht präspezifizierten Datenschnitt vor. Die vom pU vorgelegten Daten werden daher für die vorliegende Nutzenbewertung nicht herangezogen. Der Anteil dieser Teilpopulation an allen Patientinnen und Patienten, die entweder dieser oder einer der beiden näherungsweise herangezogenen Teilpopulationen der KEYNOTE 062 oder der KEYNOTE 859 angehören, beträgt  $< 5\%$ , sodass das Fehlen von entsprechenden Ergebnissen für die Bewertung des Zusatznutzens vernachlässigbar ist.

#### **Studie KEYNOTE 859**

Die für die Nutzenbewertung relevante Teilpopulation sind erwachsene Patientinnen und Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen, nicht resezierbaren oder metastasierenden HER2-negativen Adenokarzinom des Magens oder des GEJ mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS  $\geq 1$ ), die gemäß der zweckmäßigen Vergleichstherapie behandelt wurden. Es ist

primär der späteste a priori geplante oder von den Zulassungsbehörden geforderte Datenschnitt zu berücksichtigen.

Die vom pU vorgelegte Teilpopulation umfasst die Patientinnen und Patienten mit PD-L1-exprimierenden Tumoren ( $CPS \geq 1$ ; Interventionsarm: N = 618; Vergleichsarm: N = 617). Unter der Annahme, dass in der vom pU vorgelegten Teilpopulation alle Patientinnen und Patienten der Gesamtpopulation verbleiben, die ein Magenkarzinom hatten und mit einer Kombination aus Cisplatin + 5-FU behandelt wurden, ergibt sich ein Anteil von bis zu 13 % Patientinnen und Patienten, deren Behandlung nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprach. Der pU legt hier Daten zu einem nicht präspezifizierten Datenschnitt vor.

Für die Nutzenbewertung wurde näherungsweise die vom pU vorgelegte Teilpopulation herangezogen, da nicht davon auszugehen ist, dass der Einbezug bis zu 13 % der Patientinnen und Patienten mit nicht sachgerechter Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie einen relevanten Einfluss auf die Ergebnisse hat. Für diese Teilpopulation wurden abweichend vom Vorgehen des pU die Ergebnisse zum präspezifizierten Datenschnitt (03.10.2022) herangezogen, die den Studienunterlagen zu entnehmen waren.

### **Zusammenfassung der näherungsweise herangezogenen Teilpopulationen**

Es werden in der vorliegenden Nutzenbewertung die Ergebnisse der Studien KEYNOTE 062 und KEYNOTE 859 zu einem präspezifizierten Datenschnitt dargestellt. Für die Studie KEYNOTE 062 wird dazu die Subgruppe der Patientinnen und Patienten, die mit Cisplatin + Capecitabin behandelt wurden, betrachtet. Für die Studie KEYNOTE 859 wird die vom pU in Modul 4 A vorgelegte Teilpopulation herangezogen. Die Studie KEYNOTE 590 wird nachfolgend nicht weiter dargestellt.

### **I 3.2.4 Geplante Dauer der Nachbeobachtung**

Tabelle 9 zeigt die geplante Dauer der Nachbeobachtung der Patientinnen und Patienten für die einzelnen Endpunkte.

Tabelle 9: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Chemotherapie<sup>a</sup> vs. Placebo + Chemotherapie<sup>a</sup>, Teilpopulation mit HER2-negativem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS  $\geq$  1)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Geplante Nachbeobachtung
<b>KEYNOTE 062</b>	
Mortalität	
Gesamtüberleben	bis zum Tod, Widerruf der Einwilligung oder Studienende
Morbidität	
Symptomatik, Gesundheitszustand (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ- STO22, EQ-5D VAS)	Bis zu 1 Jahr oder bis zu 30 Tage nach Therapieabbruch oder Behandlungsende
gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)	Bis zu 1 Jahr oder bis zu 30 Tage nach Therapieabbruch oder Behandlungsende
Nebenwirkungen	
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
<b>KEYNOTE 859</b>	
Mortalität	
Gesamtüberleben	bis zum Tod, Widerruf der Einwilligung oder Studienende
Morbidität	
Symptomatik, Gesundheitszustand (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-STO22, EQ-5D VAS)	bis zu 30 Tage nach Therapieabbruch oder Behandlungsende
gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)	bis zu 30 Tage nach Therapieabbruch oder Behandlungsende
Nebenwirkungen	
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
<p>a. Als Chemotherapie wurde in der Studie KEYNOTE 062 Cisplatin + 5-FU oder Cisplatin + Capecitabin und in der Studie KEYNOTE 859 Cisplatin + 5-FU oder Oxaliplatin + Capecitabin eingesetzt.</p> <p>5-FU: 5-Fluorouracil; CPS: Combined Positive Score; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HER2: Human Epidermal Growth Factor Receptor 2; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – Core 30; QLQ-STO22: Quality of Life Questionnaire-Gastric Cancer 22 items; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis, VAS: visuelle Analogskala</p>	

Die Beobachtungszeiten für Endpunkte der Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen sind in beiden Studien systematisch verkürzt, da sie lediglich für den Zeitraum der Behandlung mit der Studienmedikation (zuzüglich 30 Tage bzw. 90 Tage) erhoben wurden. 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 diese Endpunkte – wie das Überleben – über den gesamten Zeitraum erhoben werden.

### 13.2.5 Patientencharakteristika

Tabelle 10 zeigt die Charakteristika der Patientinnen und Patienten in den eingeschlossenen Studien.

Tabelle 10: Charakterisierung der Studienpopulationen sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Chemotherapie<sup>a</sup> vs. Placebo + Chemotherapie<sup>a</sup>, Teilpopulation mit HER2-negativem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS  $\geq$  1) (mehreseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	KEYNOTE 062 <sup>b, c</sup>		KEYNOTE 859 <sup>b</sup>	
	Pembrolizumab + Chemotherapie <sup>a</sup>	Placebo + Chemotherapie <sup>a</sup>	Pembrolizumab + Chemotherapie <sup>a</sup>	Placebo + Chemotherapie <sup>a</sup>
	N = 159	N = 155	N = 618	N = 617
Alter [Jahre], MW (SD)	k. A.	k. A.	60 (12)	61 (12)
Geschlecht [w / m], %	k. A.	k. A.	32 / 68	27 / 73
geografische Region, n (%)				
West-Europa / Israel / Nordamerika / Australien	k. A.	k. A.	166 (27)	166 (27)
Asien	k. A.	k. A.	201 (33)	200 (32)
Rest der Welt (einschließlich Südamerika)	k. A.	k. A.	251 (41)	251 (41)
Chemotherapie, n (%)				
Capecitabin + Cisplatin	k. A.	k. A.	–	–
Capecitabin + Oxaliplatin	–	–	528 (85)	528 (86)
5-FU + Cisplatin	k. A.	k. A.	90 (15)	89 (14)
PD-L1 Status (CPS Schwellenwert: 10), n (%)				
CPS $\geq$ 10	k. A.	k. A.	280 (45)	273 (44)
CPS < 10	k. A.	k. A.	336 (54)	344 (56)
fehlend / nicht auswertbar	k. A.	k. A.	2 (< 1)	0 (0)
ECOG-PS, n (%)				
0	k. A.	k. A.	223 (36)	228 (37)
1	k. A.	k. A.	395 (64)	389 (63)
fehlend	k. A.	k. A.	–	–

Tabelle 10: Charakterisierung der Studienpopulationen sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Chemotherapie<sup>a</sup> vs. Placebo + Chemotherapie<sup>a</sup>, Teilpopulation mit HER2-negativem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 1) (mehreseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	KEYNOTE 062 <sup>b, c</sup>		KEYNOTE 859 <sup>b</sup>	
	Pembrolizumab + Chemotherapie <sup>a</sup>	Placebo + Chemotherapie <sup>a</sup>	Pembrolizumab + Chemotherapie <sup>a</sup>	Placebo + Chemotherapie <sup>a</sup>
	N = 159	N = 155	N = 618	N = 617
primäre Lokalisation, n (%)				
Magen	k. A.	k. A.	494 (80)	453 (73)
gastroösophagealer Übergang	k. A.	k. A.	123 (20)	164 (27)
fehlend	k. A.	k. A.	1 (< 1)	0 (0)
Krankheitsstatus, n (%)				
lokal fortgeschritten	k. A.	k. A.	26 (4)	24 (4)
metastasierend	k. A.	k. A.	591 (96)	593 (96)
fehlend	k. A.	k. A.	1 (< 1)	0 (0)
vorherige Gastrektomie / Ösophagektomie, n (%)				
ja	k. A.	k. A.	109 (18)	105 (17)
nein	k. A.	k. A.	506 (82)	508 (82)
fehlend	k. A.	k. A.	3 (< 1)	4 (< 1)
Therapieabbruch, n (%) (Datenschnitt: KEYNOTE 859 03.10.2022)	k. A.	k. A.	529 (86 <sup>d</sup> ) <sup>e</sup>	586 (95 <sup>d</sup> ) <sup>e</sup>
Studienabbruch, n (%) (Datenschnitt: KEYNOTE 859 03.10.2022)	k. A.	k. A.	469 (76) <sup>f</sup>	534 (87) <sup>f</sup>
<p>a. Als Chemotherapie wurde in der Studie KEYNOTE 062 Cisplatin + 5-FU oder Cisplatin + Capecitabin und in der Studie KEYNOTE 859 Cisplatin + 5-FU oder Oxaliplatin + Capecitabin eingesetzt.</p> <p>b. Patientinnen und Patienten der näherungsweise herangezogenen Teilpopulation, siehe Tabelle 8</p> <p>c. Für die in der vorliegenden Nutzenbewertung näherungsweise herangezogene Teilpopulation liegen keine Angaben vor.</p> <p>d. eigene Berechnung</p> <p>e. Häufige Gründe für den Therapieabbruch im Interventions- vs. Vergleichsarm waren (Prozentangaben beziehen sich auf die randomisierten Patientinnen und Patienten in der dargestellten Teilpopulation): Krankheitsprogression (63 % vs. 73 %), UEs (14 % vs. 12 %), Entzug der Einwilligung (5 % vs. 6 %). Darüber hinaus haben 52 (8 %) vs. 13 (2 %) die Behandlung abgeschlossen und 3 (&lt; 1 %) vs. 1 (&lt; 1 %) nie die Therapie begonnen.</p> <p>f. Häufigster Grund für den Studienabbruch im Interventions- vs. Vergleichsarm war (Prozentangaben beziehen sich auf die randomisierten Patientinnen und Patienten in der dargestellten Teilpopulation): Tod (74 % vs. 84 %).</p> <p>5-FU: 5-Fluorouracil; CPS: Combined Positive Score; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; HER2: Human Epidermal Growth Factor Receptor 2; m: männlich; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten in der dargestellten Teilpopulation; pU: pharmazeutischer Unternehmer; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; UE: unerwünschtes Ereignis; w: weiblich</p>				

Für die näherungsweise herangezogene Teilpopulation der Studie KEYNOTE 062 liegen keine Angaben zu Studiencharakteristika vor.

Die Patientencharakteristika der näherungsweise herangezogenen Teilpopulation der Studie KEYNOTE 859 sind zwischen den beiden Behandlungsarmen weitgehend ausgeglichen. Es wurden mehr Patientinnen und Patienten mit einem Magenkarzinom im Interventionsarm (80 %) als im Vergleichsarm (73 %) eingeschlossen. Im Mittel waren die Patientinnen und Patienten 60 Jahre alt und mehrheitlich männlich (70 %). Mehr als Dreiviertel der Patientinnen und Patienten (86 %) hat eine Chemotherapie mit Oxaliplatin + Capecitabin erhalten. Bei fast allen Patientinnen und Patienten lag die Erkrankung im metastasierenden Stadium vor (96 %). Die häufigsten Gründe für einen Therapieabbruch waren in beiden Behandlungsarmen eine Krankheitsprogression, gefolgt von unerwünschten Ereignissen.

Eine Aussage zur Vergleichbarkeit der Studiencharakteristika zwischen den näherungsweise herangezogenen Teilpopulationen der Studien KEYNOTE 062 und KEYNOTE 859 ist nicht möglich. Dieser Umstand stellt die Durchführbarkeit einer quantitativen oder qualitativen Zusammenfassung nicht infrage. Für die Nutzenbewertung wird zur Berechnung von Metaanalysen ein Modell mit festem Effekt verwendet.

### **I 3.2.6 Angaben zum Studienverlauf**

Tabelle 11 zeigt die mediane Behandlungsdauer der Patientinnen und Patienten und die mediane Beobachtungszeit für einzelne Endpunkte.

Tabelle 11: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Chemotherapie<sup>a</sup> vs. Placebo + Chemotherapie<sup>a</sup>, Teilpopulation mit HER2-negativem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS  $\geq$  1) (mehrsseitige Tabelle)

Studie	Pembrolizumab + Chemotherapie <sup>a</sup>	Placebo + Chemotherapie <sup>a</sup>
<b>Dauer Studienphase</b>		
<b>Endpunktkategorie / Endpunkt</b>		
<b>KEYNOTE 062<sup>b, c</sup>, Datenschnitt: 26.03.2019</b>	N = 159	N = 155
Behandlungsdauer [Monate]	k. A. <sup>d</sup>	k. A. <sup>d</sup>
Beobachtungsdauer [Monate]		
Gesamtüberleben <sup>e</sup>	k. A. <sup>f</sup>	k. A. <sup>f</sup>
Morbidity	k. A.	k. A.
gesundheitsbezogene Lebensqualität	k. A.	k. A.
UEs	k. A.	k. A.
SUEs	k. A.	k. A.
<b>KEYNOTE 859<sup>b</sup>, Datenschnitt: 03.10.2022</b>	N = 618	N = 617
Behandlungsdauer [Monate]		
Median [Min; Max]	k. A. <sup>g</sup>	k. A. <sup>g</sup>
Mittelwert (SD)	k. A. <sup>g</sup>	k. A. <sup>g</sup>
Beobachtungsdauer [Monate]		
Gesamtüberleben <sup>e</sup>		
Median [Min; Max]	13,0 [0,2; 45,9]	11,5 [0,1; 45,5]
Mittelwert (SD)	15,7 (11,0)	13,3 (9,5)
Morbidity		
Median [Min; Max]	k. A.	k. A.
Mittelwert (SD)	k. A.	k. A.
gesundheitsbezogene Lebensqualität		
Median [Min; Max]	k. A.	k. A.
Mittelwert (SD)	k. A.	k. A.
UEs		
Median [Min; Max]	k. A.	k. A.
Mittelwert (SD)	k. A.	k. A.
SUEs		
Median [Min; Max]	k. A.	k. A.
Mittelwert (SD)	k. A.	k. A.

Tabelle 11: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Chemotherapie<sup>a</sup> vs. Placebo + Chemotherapie<sup>a</sup>, Teilpopulation mit HER2-negativem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS  $\geq$  1) (mehreseitige Tabelle)

Studie	Pembrolizumab + Chemotherapie <sup>a</sup>	Placebo + Chemotherapie <sup>a</sup>
<b>Dauer Studienphase</b>		
<b>Endpunktkategorie / Endpunkt</b>		
<p>a. Als Chemotherapie wurde in der Studie KEYNOTE 062 Cisplatin + 5-FU oder Cisplatin + Capecitabin und in der Studie KEYNOTE 859 Cisplatin + 5-FU oder Oxaliplatin + Capecitabin eingesetzt.</p> <p>b. Patientinnen und Patienten der näherungsweise herangezogenen Teilpopulation, siehe Tabelle 8</p> <p>c. Für die in der vorliegenden Nutzenbewertung näherungsweise herangezogene Teilpopulation liegen keine Angaben vor.</p> <p>d. Für die Gesamtpopulation (ohne Berücksichtigung des Pembrolizumab-Monotherapie-Arms), bei der alle Patientinnen und Patienten der Studie gemäß ihrer tatsächlich erhaltenen Behandlung ausgewertet werden („as treated“; 250 vs. 244 Patientinnen und Patienten), ist die mediane Behandlungsdauer [Min; Max] mit 5,9 [0; 28,1] Monaten im Interventionsarm und 4,7 [0; 28,5] Monaten im Vergleichsarm angegeben. Die mittlere Behandlungsdauer (SD) ist mit 8,0 (7,14) Monaten im Interventionsarm und 6,0 (5,5) Monaten im Vergleichsarm angegeben.</p> <p>e. Die individuelle Beobachtungsdauer ist definiert als die Zeit bis zum Tod bzw. bei allen noch lebenden Patientinnen und Patienten bis zum Datenschnitt.</p> <p>f. Für die Gesamtpopulation (ohne Berücksichtigung des Pembrolizumab-Monotherapie-Arms; 257 vs. 250 Patientinnen und Patienten) ist die mediane Beobachtungsdauer [Min; Max] mit 12,5 [0,3; 41,0] Monaten im Interventionsarm und 11,1 [0,2; 41,2] Monaten im Vergleichsarm angegeben. Die mittlere Beobachtungsdauer (SD) ist mit 14,4 (9,9) Monaten im Interventionsarm und 13,3 (9,0) Monaten im Vergleichsarm angegeben.</p> <p>g. Für die Gesamtpopulation, bei der alle Patientinnen und Patienten der Studie gemäß ihrer tatsächlich erhaltenen Behandlung ausgewertet werden („as treated“; 785 vs. 787 Patientinnen und Patienten) ist die mediane Behandlungsdauer [Min; Max] mit 6,7 [0; 33,7] Monaten im Interventionsarm und 5,6 [0; 29,7] Monaten im Vergleichsarm angegeben. Die mittlere Behandlungsdauer (SD) ist mit 9,1 (7,5) Monaten im Interventionsarm und 7,2 (6,0) Monaten im Vergleichsarm angegeben.</p> <p>5-FU: 5-Fluorouracil; CPS: Combined Positive Score; HER2: Human Epidermal Growth Factor Receptor 2; k. A.: keine Angabe; Max: Maximum; Min: Minimum; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis</p>		

Für die Studie KEYNOTE 062 liegen keine Angaben zum Studienverlauf vor, die sich explizit auf die näherungsweise herangezogene Teilpopulation beziehen. In der Gesamtpopulation liegt die mediane Behandlungsdauer bei 5,9 Monaten im Interventionsarm und bei 4,7 Monaten im Vergleichsarm. Die mediane Beobachtungsdauer in der Gesamtpopulation liegt bei 12,5 Monaten im Interventionsarm und 11,1 Monaten im Vergleichsarm.

Für die Studie KEYNOTE 859 liegen keine Angaben zur Behandlungsdauer vor, die sich explizit auf die näherungsweise herangezogene Teilpopulation beziehen. In der Gesamtpopulation liegt die mediane Behandlungsdauer bei 6,7 Monaten im Interventionsarm und bei 5,6 Monaten im Vergleichsarm. Die mediane Beobachtungsdauer in der näherungsweise herangezogenen Teilpopulation liegt für das Gesamtüberleben bei 13 Monaten im Interventionsarm und bei 11,5 Monaten im Vergleichsarm.

### I 3.2.7 Angaben zur Folgetherapie

Tabelle 12 und Tabelle 13 zeigen, welche Folgetherapien Patientinnen und Patienten nach Absetzen der Studienmedikation erhalten haben.

Tabelle 12: Angaben zur ersten onkologischen Folgetherapie – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Chemotherapie<sup>a</sup> vs. Placebo + Chemotherapie<sup>a</sup>, Teilpopulation mit HER2-negativem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS  $\geq$  1) (Studie KEYNOTE 062)

Studie Therapiekategorie Wirkstoff	Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie n <sup>b</sup> (%)	
	Pembrolizumab + Chemotherapie <sup>a</sup> N = 159	Placebo + Chemotherapie <sup>a</sup> N = 155
<b>KEYNOTE 062<sup>c</sup>, Datenschnitt 19.04.2021</b>		
Gesamt	k. A.	k. A.
Radiotherapie	k. A.	k. A.
systemische Therapie und Radiotherapie	k. A.	k. A.
systemische Therapie	k. A.	k. A.
verstorben ohne eine Folgetherapie	k. A.	k. A.
keine Folgetherapie	k. A.	k. A.
<p>a. Als Chemotherapie wurde in der Studie KEYNOTE 062 Cisplatin + 5-FU oder Cisplatin + Capecitabin eingesetzt.</p> <p>b. Für die in der vorliegenden Nutzenbewertung näherungsweise herangezogene Teilpopulation liegen keine Angaben vor.</p> <p>c. Patientinnen und Patienten der näherungsweise herangezogenen Teilpopulation, siehe Tabelle 8</p> <p>5-FU: 5-Fluorouracil; CPS: Combined Positive Score; HER2: Human Epidermal Growth Factor Receptor 2; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>		

Tabelle 13: Angaben zur ersten onkologischen Folgetherapie ( $\geq 1$  % der Patientinnen und Patienten in  $\geq 1$  Behandlungsarm) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Chemotherapie<sup>a</sup> vs. Placebo + Chemotherapie<sup>a</sup>, Teilpopulation mit HER2-negativem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS  $\geq 1$ ) (Studie KEYNOTE 859) (mehrsseitige Tabelle)

Studie Therapiekategorie Wirkstoff	Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie n (%)	
	Pembrolizumab + Chemotherapie <sup>a</sup> N = 618	Placebo + Chemotherapie <sup>a</sup> N = 617
<b>KEYNOTE 859, Datenschnitt 22.08.2023<sup>b</sup></b>		
Gesamt	298 (48,2) <sup>c</sup>	314 (50,9) <sup>c</sup>
Radiotherapie	24 (3,9)	33 (5,3)
systemische Therapie und Radiotherapie <sup>d</sup>	0 (0,0)	1 (0,2)
systemische Therapie	274 (44,3)	280 (45,4)
Chemotherapie	251 (40,6)	264 (42,8)
Paclitaxel	118 (19,1)	132 (21,4)
Fluorouracil	48 (7,8)	49 (7,9)
Irinotecan	43 (7,0)	48 (7,8)
Docetaxel	28 (4,5)	28 (4,5)
nab-Paclitaxel	25 (4,0)	22 (3,6)
Capecitabin	18 (2,9)	20 (3,2)
Oxaliplatin	11 (1,8)	24 (3,9)
Gimeracil; Oteracil Kalium; Tegafur	18 (2,9)	10 (1,6)
Cisplatin	17 (2,8)	9 (1,5)
Carboplatin	9 (1,5)	6 (1,0)
Irinotecan Hydrochlorid	6 (1,0)	2 (0,3)
andere Therapien	54 (8,7)	52 (8,4)
Kalziumfolinat	19 (3,1)	19 (3,1)
Folinsäure	5 (0,8)	9 (1,5)
weitere Arzneimittel	5 (0,8)	6 (1,0)
PD-1 / PD-L1 Immun-Checkpoint-Inhibitoren	11 (1,8)	16 (2,6)
Pembrolizumab	5 (0,8)	6 (1,0)
VEGF- / VEGFR-Inhibitor	74 (12,0)	84 (13,6)
Ramucirumab	65 (10,5)	75 (12,2)
Rivoceranib Mesylat	1 (0,2)	6 (1,0)
verstorben ohne eine Folgetherapie	244 (39,5)	274 (44,4)
keine Folgetherapie	76 (12,3)	29 (4,7)
<p>a. Als Chemotherapie wurde in der Studie KEYNOTE 859 Cisplatin + 5-FU oder Oxaliplatin + Capecitabin eingesetzt.</p> <p>b. nicht präspezifizierter 2. Datenschnitt (Langzeit-Follow-up)</p> <p>c. eigene Berechnung</p> <p>d. Patientinnen und Patienten, die sowohl eine systemische Therapie als auch eine Radiotherapie erhalten haben, werden nur 1-mal in dieser Kategorie gewertet.</p>		

Tabelle 13: Angaben zur ersten onkologischen Folgetherapie ( $\geq 1$  % der Patientinnen und Patienten in  $\geq 1$  Behandlungsarm) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Chemotherapie<sup>a</sup> vs. Placebo + Chemotherapie<sup>a</sup>, Teilpopulation mit HER2-negativem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS  $\geq 1$ ) (Studie KEYNOTE 859) (mehrseitige Tabelle)

Studie Therapiekategorie Wirkstoff	Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie n (%)	
	Pembrolizumab + Chemotherapie <sup>a</sup> N = 618	Placebo + Chemotherapie <sup>a</sup> N = 617
5-FU: 5-Fluorouracil; CPS: Combined Positive Score; HER2: Human Epidermal Growth Factor Receptor 2; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PD-1: Programmed Cell Death 1; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; VEGF: Vascular endothelial Growth Factor; VEGFR: Vascular Endothelial Growth Factor Receptor		

In beiden Studien konnten nach dem Absetzen der Studienbehandlung onkologische Folgetherapien uneingeschränkt gegeben werden.

Für die näherungsweise herangezogene Teilpopulation der Studie KEYNOTE 062 liegen keine Angaben zu Folgetherapien vor.

Für die näherungsweise herangezogene Teilpopulation der Studie KEYNOTE 859 liegen nur Angaben zu Folgetherapien zum Datenschnitt des nicht präspezifizierten Langzeit-Follow-up vom 22.08.2023 vor. Dieser ist für die Betrachtung der in der Studie eingesetzten Folgetherapien ausreichend aussagekräftig. Der Anteil der Patientinnen und Patienten mit systemischer Therapie und / oder Radiotherapie, war zwischen beiden Studienarmen vergleichbar. Am häufigsten wurde eine weitere Chemotherapie eingesetzt, insbesondere Paclitaxel oder Irinotecan. Dies entspricht den Empfehlungen der aktuellen nationalen S3-Leitlinie [25]. Eine Radiotherapie kam hingegen nur bei wenigen Patientinnen und Patienten zum Einsatz. In beiden Studienarmen verstarben jeweils etwa vergleichbar viele Patientinnen und Patienten ohne Folgetherapie, und mehr Patientinnen und Patienten im Interventionsarm erhielten keine Folgetherapie.

Eine Aussage zur Vergleichbarkeit der Folgetherapien zwischen den näherungsweise herangezogenen Teilpopulationen der Studien KEYNOTE 062 und KEYNOTE 859 ist nicht möglich. Dieser Umstand stellt die Durchführbarkeit einer quantitativen oder qualitativen Zusammenfassung nicht infrage.

### 13.2.8 Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene)

Tabelle 14 zeigt das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial (Verzerrungspotenzial auf Studienebene).

Tabelle 14: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Chemotherapie<sup>a</sup> vs. Placebo + Chemotherapie<sup>a</sup>, Teilpopulation mit HER2-negativem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS  $\geq$  1)

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patientinnen und Patienten	Behandelnde Personen			
KEYNOTE 062	ja	ja	ja <sup>b</sup>	ja <sup>b</sup>	ja	ja	niedrig
KEYNOTE 859	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig

a. Als Chemotherapie wurde in der Studie KEYNOTE 062 Cisplatin + 5-FU oder Cisplatin + Capecitabin und in der Studie KEYNOTE 859 Cisplatin + 5-FU oder Oxaliplatin + Capecitabin eingesetzt.

b. Bei der Studie KEYNOTE 062 handelt es sich um eine teilweise verblindete Studie. Die Randomisierung erfolgte in 3 Studienarme. Patientinnen und Patienten sowie behandelnde Personen im für die Nutzenbewertung nicht relevanten Arm (Pembrolizumab als Monotherapie) waren nicht verblindet. In den beiden für die Nutzenbewertung relevanten Armen waren Patientinnen und Patienten und die behandelnden Personen verblindet.

5-FU: 5-Fluorouracil; CPS: CPS: Combined Positive Score; HER2: Human Epidermal Growth Factor Receptor 2; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; RCT: randomisierte kontrollierte Studie

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für beide Studien als niedrig eingestuft. Trotz des niedrigen Verzerrungspotenzials ist die Ergebnissicherheit bei den Studien KEYNOTE 062 und KEYNOTE 859 reduziert, da Unsicherheiten bezüglich der Behandlung und der näherungsweise herangezogenen Teilpopulation bestehen (Abschnitt I 3.2.2 und Abschnitt I 3.2.3). Für die Studie KEYNOTE 590 werden für die vorliegende Bewertung keine Ergebnisse herangezogen, daher entfällt die Bewertung des Verzerrungspotenzials.

### I 3.2.9 Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Bezogen auf die Studien KEYNOTE 062, KEYNOTE 590 und KEYNOTE 859 gibt der pU an, dass sich deren Ergebnisse aufgrund der Charakteristika des untersuchten Patientenkollektivs, des Studiendesigns und der zulassungskonformen Anwendung von Pembrolizumab in Kombination mit einer fluoropyrimidin- und platinbasierten Chemotherapie 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
  - Gesundheitszustand, erhoben mit der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D
  - 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)
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
  - erhoben mit dem EORTC QLQ-C30
- Nebenwirkungen
  - schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs)
  - schwere unerwünschte Ereignisse (UEs) (Common-Terminology-Criteria-for-Adverse-Events[CTCAE]-Grad  $\geq 3$ )
  - Abbruch wegen UEs
  - Immunvermittelte SUEs
  - Immunvermittelte schwere UEs (CTCAE-Grad  $\geq 3$ )
  - Hand-Fuß Syndrom (bevorzugter Begriff [PT], 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 15 zeigt, für welche Endpunkte in den eingeschlossenen Studien Daten zur Verfügung stehen.

Tabelle 15: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Chemotherapie<sup>a</sup> vs. Placebo + Chemotherapie<sup>a</sup>, Teilpopulation mit HER2-negativem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 1)

Studie	Endpunkte										
	Gesamtüberleben	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Symptomatik (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-STO22 <sup>b</sup> )	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)	SUEs	Schwere UEs <sup>c</sup>	Abbruch wegen UEs <sup>d</sup>	Immunvermittelte SUEs	Immunvermittelte schwere UEs <sup>c</sup>	Hand-Fuß Syndrom (PT, UEs)	Weitere spezifische UEs
KEYNOTE 062	ja						– <sup>e</sup>				
KEYNOTE 859	ja	ja	ja	ja	nein <sup>f</sup>	nein <sup>f</sup>	nein <sup>f</sup>	nein <sup>f</sup>	nein <sup>f</sup>	nein <sup>f</sup>	nein <sup>g</sup>

a. Als Chemotherapie wurde in der Studie KEYNOTE 062 Cisplatin + 5-FU oder Cisplatin + Capecitabin und in der Studie KEYNOTE 859 Cisplatin + 5-FU oder Oxaliplatin + Capecitabin eingesetzt.

b. Der Fragebogen EORTC QLQ-STO22 bildet nur die Symptomatik der Patientinnen und Patienten mit Magenkarzinom ab.

c. Schwere UEs sind operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3.

d. Aus den Angaben des pU in Modul 4 A ist nicht ersichtlich, ob es sich um Auswertungen der Zeit bis zum Abbruch aller Wirkstoffkomponenten oder bis zum Abbruch mindestens 1 Wirkstoffkomponente handelt. Eine alleinige Auswertung zum Abbruch aller Wirkstoffkomponenten ist in der vorliegenden Datensituation (3 Wirkstoffkomponenten im Interventionsarm und 2 Wirkstoffkomponenten im Vergleichsarm) nicht sinnvoll interpretierbar. Auswertungen zum Abbruch von mindestens 1 Wirkstoffkomponente sind zu bevorzugen, da jedes UE, das zu einem Abbruch irgendeiner Therapiekomponente führt, relevant ist.

e. es lagen keine Daten für die Durchführung einer quantitativen oder qualitativen Zusammenfassung vor; zur Begründung siehe nachfolgender Abschnitt

f. keine Daten zum präspezifizierten Datenschnitt für die Teilpopulation mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 1)

g. keine geeigneten Auswertungen zu UEs vorhanden, Auswahl weiterer spezifischer UEs ist daher nicht möglich.

5-FU: 5-Fluorouracil; CPS: Combined Positive Score; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HER2: Human Epidermal Growth Factor Receptor 2; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; PT: bevorzugter Begriff; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – Core 30; QLQ-STO22: Quality of Life Questionnaire – Gastric Cancer 22 items; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala

## Anmerkungen zu Endpunkten

### ***Keine geeigneten Daten für eine quantitative oder qualitative Zusammenfassung bei patientenrelevanten Endpunkten bis auf den Endpunkt Gesamtüberleben***

Für beide Studien (KEYNOTE 062, KEYNOTE 859) lagen Daten zum Endpunkt Gesamtüberleben zu einem präspezifizierten Datenschnitt vor. Die Ergebnisse dieses Endpunkts werden in der vorliegenden Bewertung metaanalytisch ausgewertet.

Für die Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen war die Datenbasis studienübergreifend unvollständig:

Für die aus der Subgruppenanalyse stammende, näherungsweise herangezogene Teilpopulation der Studie KEYNOTE 062 (siehe Abschnitt I 3.2.2) lagen für Endpunkte der Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen keine Daten zum präspezifizierten Datenschnitt vor. Für die Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen lagen lediglich Daten zu einem nicht präspezifizierten Datenschnitt, den der pU in Modul 4 A herangezogen hat, vor. Diese lagen jedoch nur selektiv für Endpunkten vor, bei denen sich eine statistisch signifikante Interaktion für das Merkmal Chemotherapie (Cisplatin + 5-FU vs. Cisplatin + Capecitabin) zeigte.

Für die näherungsweise herangezogene Teilpopulation der Studie KEYNOTE 859 lagen für Endpunkte der Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität Ergebnisse zu einem präspezifizierten Datenschnitt vor. Allerdings waren diese Daten unvollständig, da Ergebnisse nicht für alle Skalen der eingesetzten EORTC-Instrumente dargestellt waren. Auf eine Prüfung der Eignung der Operationalisierungen und Auswertungen wurde daher verzichtet. Für Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen lagen insgesamt keine Ergebnisse zu einem präspezifizierten Datenschnitt vor. Zum nicht präspezifizierten Datenschnitt, den der pU in Modul 4 A herangezogen hat, lagen für die näherungsweise herangezogene Teilpopulation der Studie KEYNOTE 859 für alle herangezogenen Endpunkte der Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen Ergebnisse vor.

Für Endpunkte der Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen wurde aufgrund der unvollständigen Datenbasis keine quantitative oder qualitative Zusammenfassung vorgenommen. Eine alleinige Betrachtung der Ergebnisse der Studie KEYNOTE 859 beispielsweise für Endpunkte der Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität erfolgte ebenfalls nicht, da von den näherungsweise herangezogenen Teilpopulationen beider Studien der Anteil der Patienten und Patienten aus KEYNOTE 859 nur 80 % beträgt. Bei alleiniger Betrachtung der Ergebnisse der Studie KEYNOTE 859 bliebe somit ein bedeutsamer Anteil von Patientinnen und Patienten unberücksichtigt. Davon unabhängig ist anzumerken, dass für eine quantitative oder

qualitative Zusammenfassung von Ergebnissen das Vorliegen vergleichbarer Operationalisierungen der Endpunkte erforderlich ist.

Insgesamt liegen für die vorliegende Nutzenbewertung somit ausschließlich Daten zum Endpunkt Gesamtüberleben vor.

**14.2 Verzerrungspotenzial**

Tabelle 16 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der relevanten Endpunkte.

Tabelle 16: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Chemotherapie<sup>a</sup> vs. Placebo + Chemotherapie<sup>a</sup>, Teilpopulation mit HER2-negativem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 1)

Studie	Studienbene	Endpunkte																				
		Gesamtüberleben	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Symptomatik (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-STO22 <sup>b</sup> )	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)	SUES	Schwere UEs <sup>c</sup>	Abbruch wegen UEs	Immunvermittelte SUES	Immunvermittelte schwere UEs <sup>c</sup>	Hand-Fuß Syndrom (PT, UEs)	Weitere spezifische UEs										
KEYNOTE 062	N	N <sup>d</sup>																				
KEYNOTE 859	N	N <sup>d</sup>	– <sup>e</sup>	– <sup>e</sup>	– <sup>e</sup>	– <sup>e</sup>	– <sup>e</sup>	– <sup>e</sup>	– <sup>e</sup>	– <sup>e</sup>	– <sup>e</sup>	– <sup>e</sup>	– <sup>e</sup>	– <sup>e</sup>	– <sup>e</sup>	– <sup>e</sup>	– <sup>e</sup>	– <sup>e</sup>	– <sup>e</sup>	– <sup>e</sup>	– <sup>e</sup>	– <sup>f</sup>

a. Als Chemotherapie wurde in der Studie KEYNOTE 062 Cisplatin + 5-FU oder Cisplatin + Capecitabin und in der Studie KEYNOTE 859 Cisplatin + 5-FU oder Oxaliplatin + Capecitabin eingesetzt.  
 b. Der Fragebogen EORTC QLQ-STO22 bildet nur die Symptomatik der Patientinnen und Patienten mit Magenkarzinom ab.  
 c. Schwere UEs sind operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3.  
 d. Trotz niedrigen Verzerrungspotenzials wird für die Ergebnisse des Endpunkts Gesamtüberleben die Aussagesicherheit herabgesetzt (siehe Abschnitt I 3.2.2 und Abschnitt I 3.2.3)  
 e. es lagen keine Daten für die Durchführung einer quantitativen oder qualitativen Zusammenfassung vor; zur Begründung siehe Abschnitt I 4.1 der vorliegenden Nutzenbewertung  
 f. keine geeigneten Auswertungen zu UEs vorhanden, Auswahl weiterer spezifischer UEs ist daher nicht möglich

5-FU: 5-Fluorouracil; CPS: CPS: Combined Positive Score; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HER2: Human Epidermal Growth Factor Receptor 2; N: niedrig; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; PT: bevorzugter Begriff; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – Core 30; QLQ-STO22: Quality of Life Questionnaire – Gastric Cancer 22 items; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben aus den beiden Studien KEYNOTE 062 und KEYNOTE 859 wird jeweils als niedrig bewertet. Dennoch ist die Ergebnissicherheit der beiden Studien aufgrund von Abweichungen der näherungsweise herangezogenen von der relevanten Teilpopulation (Studie KEYNOTE 062) bzw. aufgrund der Unsicherheiten bezüglich der Behandlung (Studien KEYNOTE 062 und KEYNOTE 859) eingeschränkt (siehe Abschnitt I 3.2.2 und Abschnitt I 3.2.3)

Für die Endpunkte der Kategorie Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen liegen keine geeigneten Daten für die Durchführung einer quantitativen oder qualitativen Zusammenfassung vor (siehe Abschnitt I 4.1), daher entfällt die Einschätzung zum Verzerrungspotenzial der Ergebnisse für diese Endpunkte.

### **Zusammenfassende Einschätzung der Aussagesicherheit**

Aus dem Verzerrungspotenzial und den Unsicherheiten bezüglich der Abweichungen zwischen der näherungsweise herangezogenen von der relevanten Teilpopulation (KEYNOTE 062) sowie den Unsicherheiten hinsichtlich der Behandlung (KEYNOTE 062 und KEYNOTE 859) ergibt sich für beide Studien KEYNOTE 062 und KEYNOTE 859 eine mäßige qualitative Ergebnissicherheit. Somit können für patientenrelevante Endpunkte, bei denen eine quantitative oder qualitative Zusammenfassung möglich ist, maximal Hinweise, beispielsweise auf einen Zusatznutzen, abgeleitet werden.

### **I 4.3 Ergebnisse**

Tabelle 17 fasst die Ergebnisse zum Vergleich von Pembrolizumab mit Chemotherapie bei Patientinnen und Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen, nicht resezierbaren oder metastasierenden HER2-negativen Adenokarzinom des Magens oder des GEJ mit PD-L1-exprimierenden Tumoren ( $CPS \geq 1$ ) in der Erstlinientherapie zusammen. Die Daten aus dem Dossier des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt.

Kaplan-Meier-Kurven zu den Ereigniszeitanalysen sowie Forest Plots zu den selbst berechneten Metaanalysen sind in I Anhang B dargestellt.

Tabelle 17: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Chemotherapie<sup>a</sup> vs. Placebo + Chemotherapie<sup>a</sup>, Teilpopulation mit HER2-negativem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS  $\geq$  1) (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Pembrolizumab + Chemotherapie <sup>a</sup>		Placebo + Chemotherapie <sup>a</sup>		Pembrolizumab + Chemotherapie <sup>a</sup> vs. Placebo + Chemotherapie <sup>a</sup> HR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
<b>Mortalität</b>					
Gesamtüberleben					
KEYNOTE 062 <sup>b</sup>	159 <sup>c</sup>	k. A. 125 (78,6)	155 <sup>c</sup>	k. A. 132 (85,2)	0,77 [0,6; 0,98]; 0,037 <sup>d</sup>
KEYNOTE 859 <sup>e</sup>	618 <sup>c</sup>	13,0 [11,6; 14,2] 464 (75,1)	617 <sup>c</sup>	11,4 [10,5; 12,0] 526 (85,3)	0,74 [0,65; 0,84]; < 0,001 <sup>f</sup>
Gesamt					0,75 [0,67; 0,84]; < 0,001 <sup>g</sup>
<b>Morbidität</b>					
KEYNOTE 062	keine geeigneten Daten für eine quantitative oder qualitative Zusammenfassung <sup>h</sup>				
KEYNOTE 859					
Gesamt					
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>					
KEYNOTE 062	keine geeigneten Daten für eine quantitative oder qualitative Zusammenfassung <sup>h</sup>				
KEYNOTE 859					
Gesamt					
<b>Nebenwirkungen</b>					
KEYNOTE 062	keine geeigneten Daten für eine quantitative oder qualitative Zusammenfassung <sup>h</sup>				
KEYNOTE 859					
Gesamt					

Tabelle 17: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Chemotherapie<sup>a</sup> vs. Placebo + Chemotherapie<sup>a</sup>, Teilpopulation mit HER2-negativem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS  $\geq$  1) (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Pembrolizumab + Chemotherapie <sup>a</sup>		Placebo + Chemotherapie <sup>a</sup>		Pembrolizumab + Chemotherapie <sup>a</sup> vs. Placebo + Chemotherapie <sup>a</sup> HR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
<p>a. Als Chemotherapie wurde in der Studie KEYNOTE 062 Cisplatin + 5-FU oder Cisplatin + Capecitabin und in der Studie KEYNOTE 859 Cisplatin + 5-FU oder Oxaliplatin + Capecitabin eingesetzt.</p> <p>b. präspezifizierter 3. Datenschnitt: 26.03.2019</p> <p>c. Patientinnen und Patienten der näherungsweise herangezogenen Teilpopulation, siehe Tabelle 8</p> <p>d. Effekt und KI: Cox-Proportional-Hazards-Modell, unstratifiziert; p-Wert: eigene Berechnung basierend auf 95 %-KI</p> <p>e. präspezifizierter 1. Datenschnitt: 03.10.2022</p> <p>f. Effekt und KI: Cox-Proportional-Hazards-Modell; stratifiziert nach Region (Europa / Israel / Nordamerika / Australien vs. Asien vs. Rest der Welt) und Chemotherapie (FP vs. CAPOX); falls Strata zu klein waren, wurden diese, wie im SAP präspezifiziert, zusammengelegt; p-Wert: eigene Berechnung basierend auf 95 %-KI</p> <p>g. eigene Berechnung; Metaanalyse mit festem Effekt; Verfahren mit inverser Varianz</p> <p>h. zur Begründung siehe Abschnitt I 4.1 der vorliegenden Nutzenbewertung</p> <p>5-FU: 5-Fluorouracil; CAPOX: Capecitabin und Oxaliplatin; CPS: Combined Positive Score; FP: Cisplatin und 5-Fluorouracil; HER2: Human Epidermal Growth Factor Receptor 2; HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SAP: statistischer Analyseplan</p>					

Auf Basis der verfügbaren Informationen können für alle Endpunkte maximal Hinweise, beispielsweise auf einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden (siehe Abschnitt I 4.2).

## Mortalität

### Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben werden die Ergebnisse der Ereigniszeitanalysen zu den in den Studien KEYNOTE 062 und KEYNOTE 859 jeweils präspezifizierten Datenschnitten dargestellt. Es liegt jeweils eine mäßige Ergebnissicherheit vor.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich in der durchgeführten Metaanalyse ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Pembrolizumab + Chemotherapie im Vergleich zu Placebo + Chemotherapie. Es ergibt sich ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Pembrolizumab + Chemotherapie im Vergleich zu Chemotherapie.

## Morbidität

### ***Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) und Symptomatik (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-STO22)***

Für die Endpunkte der Kategorie Morbidität liegen jeweils keine geeigneten Daten zur Durchführung einer quantitativen oder qualitativen Zusammenfassung vor. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab + Chemotherapie im Vergleich zu Chemotherapie, ein Zusatznutzen ist damit jeweils nicht belegt.

## Gesundheitsbezogene Lebensqualität

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

Für den Endpunkte gesundheitsbezogene Lebensqualität, erhoben anhand des EORTC QLQ-C30, liegen keine geeigneten Daten zur Durchführung einer quantitativen oder qualitativen Zusammenfassung vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab + Chemotherapie im Vergleich zu Chemotherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

## Nebenwirkungen

### ***SUEs, schwere UEs (CTCAE-Grad $\geq 3$ ), Abbruch wegen UEs, immunvermittelte SUEs, immunvermittelte schwere UEs (CTCAE-Grad $\geq 3$ ) und Hand-Fuß Syndrom (PT, UEs)***

Für die Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen liegen jeweils keine geeigneten Daten zur Durchführung einer quantitativen oder qualitativen Zusammenfassung vor. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Pembrolizumab + Chemotherapie im Vergleich zu Chemotherapie, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit jeweils nicht belegt.

## I 4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

Für die vorliegende Nutzenbewertung werden folgende Subgruppenmerkmale betrachtet:

- Alter (< 65 Jahre vs.  $\geq 65$  Jahre)
- Geschlecht (männlich vs. weiblich)
- Krankheitsstatus (lokal fortgeschritten vs. metastasierend)

Interaktionstests werden durchgeführt, wenn mindestens 10 Patientinnen und Patienten pro Subgruppe in die Analyse eingehen. Bei binären Daten müssen darüber hinaus in mindestens 1 Subgruppe mindestens 10 Ereignisse vorliegen.

Es werden nur die Ergebnisse dargestellt, bei denen eine Effektmodifikation mit einer statistisch signifikanten Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal (p-Wert < 0,05) vorliegt. Zudem werden ausschließlich Subgruppenergebnisse dargestellt, wenn mindestens in einer Subgruppe ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt.

Für den jeweils präspezifizierten Datenschnitt liegen für die näherungsweise herangezogenen Teilpopulationen der Studien KEYNOTE 062 und KEYNOTE 859 keine geeigneten Daten für die Durchführung von studienübergreifenden Interaktionstests bzw. für die Generierung von studienübergreifenden Subgruppenergebnissen auf Basis von Metaanalysen für die relevanten Subgruppenmerkmale vor. Für die Endpunkte immunvermittelte SUEs und immunvermittelte schwere UEs fehlen Subgruppenanalysen vollständig. Es werden daher für die Nutzenbewertung insgesamt keine Subgruppenanalysen herangezogen.

## 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 [27].

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 18).

Tabelle 18: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Pembrolizumab + Chemotherapie<sup>a</sup> vs. Placebo + Chemotherapie<sup>a</sup>, Teilpopulation mit HER2-negativem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS  $\geq$  1) (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt	Pembrolizumab + Chemotherapie <sup>a</sup> vs. Placebo + Chemotherapie <sup>a</sup> Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit <sup>b</sup>	Ableitung des Ausmaßes <sup>c</sup>
<b>Endpunkte mit Beobachtung über die gesamte Studiendauer</b>		
<b>Mortalität</b>		
Gesamtüberleben	k. A. bzw. 13,0 vs. k. A. bzw. 11,4 Monate <sup>d</sup> HR: 0,75 [0,67; 0,84]; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: Mortalität KI <sub>0</sub> < 0,85 Zusatznutzen, Ausmaß: erheblich
<b>Endpunkte mit verkürzter Beobachtungsdauer</b>		
<b>Morbidität</b>		
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	keine geeigneten Daten für eine quantitative oder qualitative Zusammenfassung <sup>e</sup>	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Symptomatik (EORTC QLQ-C30)	keine geeigneten Daten für eine quantitative oder qualitative Zusammenfassung <sup>e</sup>	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Symptomatik (EORTC QLQ-STO22)	keine geeigneten Daten für eine quantitative oder qualitative Zusammenfassung <sup>e</sup>	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt

Tabelle 18: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Pembrolizumab + Chemotherapie<sup>a</sup> vs. Placebo + Chemotherapie<sup>a</sup>, Teilpopulation mit HER2-negativem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS  $\geq$  1) (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt	Pembrolizumab + Chemotherapie <sup>a</sup> vs. Placebo + Chemotherapie <sup>a</sup> Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit <sup>b</sup>	Ableitung des Ausmaßes <sup>c</sup>
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>		
EORTC QLQ-C30	keine geeigneten Daten für eine quantitative oder qualitative Zusammenfassung <sup>e</sup>	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
<b>Nebenwirkungen</b>		
SUEs	keine geeigneten Daten für eine quantitative oder qualitative Zusammenfassung <sup>e</sup>	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
schwere UEs	keine geeigneten Daten für eine quantitative oder qualitative Zusammenfassung <sup>e</sup>	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Abbruch wegen UEs	keine geeigneten Daten für eine quantitative oder qualitative Zusammenfassung <sup>e</sup>	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
immunvermittelte SUEs	keine geeigneten Daten für eine quantitative oder qualitative Zusammenfassung <sup>e</sup>	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
immunvermittelte schwere UEs	keine geeigneten Daten für eine quantitative oder qualitative Zusammenfassung <sup>e</sup>	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Hand-Fuß Syndrom (UEs)	keine geeigneten Daten für eine quantitative oder qualitative Zusammenfassung <sup>e</sup>	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
<p>a. Als Chemotherapie wurde in der Studie KEYNOTE 062 Cisplatin + 5-FU oder Cisplatin + Capecitabin und in der Studie KEYNOTE 859 Cisplatin + 5-FU oder Oxaliplatin + Capecitabin eingesetzt.</p> <p>b. Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern statistisch signifikante Unterschiede vorliegen</p> <p>c. Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI<sub>o</sub>)</p> <p>d. mediane Zeit bis zum Ereignis pro Behandlungsarm in den beiden eingeschlossenen Studien, wobei für die Studie KEYNOTE 062 keine Angaben zur medianen Zeit bis zum Ereignis vorlagen</p> <p>e. zur Begründung siehe Abschnitt I 4.1 der vorliegenden Nutzenbewertung</p> <p>5-FU: 5-Fluorouracil; CPS: Combined Positive Score; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HER2: Human Epidermal Growth Factor Receptor 2; HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; KI<sub>o</sub>: obere Grenze des Konfidenzintervalls; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – Core 30; QLQ-STO22: Quality of Life Questionnaire – Gastric Cancer 22 items; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala</p>		

## I 5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 19 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 19: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Pembrolizumab + Chemotherapie<sup>a</sup> im Vergleich zu Chemotherapie<sup>a</sup>, Teilpopulation mit HER2-negativen Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS  $\geq$  1)

Positive Effekte	Negative Effekte
<b>Endpunkte mit Beobachtung über die gesamte Studiendauer</b>	
Mortalität	–
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Gesamtüberleben: Hinweis auf einen Zusatznutzen – Ausmaß: erheblich</li> </ul>	
Geeignete Daten für eine quantitative oder qualitative Zusammenfassung zu allen Endpunkten der Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen fehlen.	
a. Als Chemotherapie wurde in der Studie KEYNOTE 062 Cisplatin + 5-FU oder Cisplatin + Capecitabin und in der Studie KEYNOTE 859 Cisplatin + 5-FU oder Oxaliplatin + Capecitabin eingesetzt.	
5-FU: 5-Fluorouracil; CPS: Combined Positive Score; HER2: Human Epidermal Growth Factor Receptor 2; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1	

In der Gesamtschau zeigt sich für das Gesamtüberleben ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen. Die Ergebnisse zu den Endpunkten der Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen sind für die vorliegende Nutzenbewertung nicht geeignet. Im Hinblick auf die fehlenden Auswertungen zu immunvermittelten UEs ist potenziell ein Nachteil für die Intervention zu erwarten. Es wird jedoch selbst beim Vorliegen von Nachteilen bei diesen Endpunkten nicht davon ausgegangen, dass der positive Effekt beim Endpunkt Gesamtüberleben vollständig infrage gestellt wird. Das Ausmaß des Zusatznutzens lässt sich allerdings insgesamt nicht quantifizieren.

Zusammenfassend gibt es für erwachsene Patientinnen und Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen, nicht resezierbaren oder metastasierenden HER2-negativen Adenokarzinom des Magens oder des GEJ mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS  $\geq$  1) in der Erstlinie einen Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie gegenüber Chemotherapie.

Tabelle 20 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Pembrolizumab im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 20: Pembrolizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens  
(mehreseitige Tabelle)

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a, b, c, d</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene mit einem lokal fortgeschrittenen, nicht resezierbaren oder metastasierenden HER2-negativen Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS $\geq$ 1) <sup>e</sup> ; in Kombination mit einer fluoropyrimidin- und platinbasierten Chemotherapie zur Erstlinientherapie	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Cisplatin + Capecitabin</li> <li>oder</li> <li>▪ Oxaliplatin + Capecitabin</li> <li>oder</li> <li>▪ Cisplatin + S-1 (Tegafur/Gimeracil/Oteracil)</li> <li>oder</li> <li>▪ Cisplatin + 5-Fluorouracil (nur für Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom des Ösophagus<sup>f</sup>)</li> <li>oder</li> <li>▪ Cisplatin + 5-Fluorouracil + Folinsäure (nur für Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom des Ösophagus<sup>f</sup>)</li> <li>oder</li> <li>▪ Epirubicin + Cisplatin + Capecitabin</li> <li>oder</li> <li>▪ Epirubicin + Cisplatin + 5-Fluorouracil</li> <li>oder</li> <li>▪ Epirubicin + Oxaliplatin + Capecitabin</li> <li>oder</li> <li>▪ Docetaxel + Cisplatin + 5-Fluorouracil</li> <li>oder</li> <li>▪ Nivolumab in Kombination mit fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie (nur bei Tumoren mit PD-L1-Expression [CPS <math>\geq</math> 5])</li> <li>oder</li> <li>▪ 5-Fluorouracil + Oxaliplatin + Epirubicin (nur für Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom des Ösophagus<sup>f</sup>)</li> </ul>	Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen <sup>g</sup>

Tabelle 20: Pembrolizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens  
(mehreseitige Tabelle)

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a, b, c, d</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass für Patientinnen und Patienten mit nicht resektablem Karzinom eine kurative Behandlung mit definitiver Strahlenchemotherapie nicht in Betracht kommt.</p> <p>c. Die zweckmäßige Vergleichstherapie umfasst mehrere, alternative Therapieoptionen. Dabei stellen einzelne Therapieoptionen gemäß G-BA nur für den Teil der Patientenpopulation eine Vergleichstherapie dar, welche die in Klammern angegebenen Merkmale zu Patienten- und Krankheitscharakteristika aufweist. Die alternativen Therapieoptionen sind nur in dem Bereich als gleichermaßen zweckmäßig anzusehen, in dem die Patientenpopulationen die gleichen Merkmale aufweisen.</p> <p>d. Für den Nachweis des Zusatznutzens für die Gesamtpopulation kann jede Therapieoption herangezogen werden, die keine Einschränkung durch in Klammern angegebene Merkmale zu Patienten- und Krankheitscharakteristika aufweist. Sofern die zweckmäßige Vergleichstherapie mehrere alternative Therapieoptionen ohne Einschränkung umfasst, kann der Zusatznutzen für die Gesamtpopulation gegenüber einer dieser alternativen Therapieoptionen nachgewiesen werden; in der Regel kann dies im Rahmen einer Single-Komparator-Studie erfolgen. Dagegen ist der alleinige Vergleich gegenüber einer Therapieoption, die nur für einen Teil der Patientenpopulation eine Vergleichstherapie darstellt, in der Regel nicht ausreichend, um den Zusatznutzen für die Gesamtpopulation nachzuweisen.</p> <p>e. Die Erstlinientherapie von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen, nicht resezierbaren oder metastasierenden HER2-negativen Adenokarzinoms des GEJ mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS <math>\geq</math> 10) mit Pembrolizumab war bereits Teil einer früheren Nutzenbewertung [2,3]. Dies hat jedoch keine Konsequenz für die vorliegende Nutzenbewertung.</p> <p>f. Darunter werden in der vorliegenden Bewertung Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom des GEJ gefasst.</p> <p>g. In die Studien KEYNOTE 062, KEYNOTE 590 und KEYNOTE 859 wurden nur Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS von 0 oder 1 eingeschlossen. Es bleibt unklar, ob die beobachteten Effekte auf Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS <math>\geq</math> 2 übertragen werden können.</p> <p>CPS: Combined Positive Score; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GEJ: gastroösophagealer Übergang; HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor-2; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>		

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der einen Beleg für 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. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Pembrolizumab (Karzinom des Ösophagus oder gastroösophagealen Übergangs) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2022 [Zugriff: 11.07.2023]. URL: [https://www.iqwig.de/download/a21-144\\_pembrolizumab\\_nutzenbewertung-35a-sgb-v\\_v1-1.pdf](https://www.iqwig.de/download/a21-144_pembrolizumab_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-1.pdf).
3. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Pembrolizumab (Neues Anwendungsgebiet: Karzinom des Ösophagus oder gastroösophagealen Übergangs, PD-L1-Expression  $\geq 10$  (CPS), Erstlinie, Kombination mit Platin- und Fluoropyrimidin-basierter Chemotherapie) [online]. 2022 [Zugriff: 13.03.2024]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/756/>.
4. Merck Sharp & Dohme. A Randomized, Active-Controlled, Partially Blinded, Biomarker Select, Phase III Clinical Trial of Pembrolizumab as Monotherapy and in Combination with Cisplatin+5-Fluorouracil versus Placebo+Cisplatin+5-Fluorouracil as First-Line Treatment in Subjects with Advanced Gastric or Gastroesophageal Junction (GEJ) Adenocarcinoma; study KEYNOTE 062; Clinical Study Report [unveröffentlicht]. 2019.
5. Merck Sharp & Dohme. A Randomized, Active-Controlled, Partially Blinded, Biomarker Select, Phase III Clinical Trial of Pembrolizumab as Monotherapy and in Combination with Cisplatin+5-Fluorouracil versus Placebo+Cisplatin+5-Fluorouracil as First-Line Treatment in Subjects with Advanced Gastric or Gastroesophageal Junction (GEJ) Adenocarcinoma [online]. [Zugriff: 22.01.2024]. URL: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2015-000972-88](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000972-88).
6. Merck Sharp & Dohme. Study of Pembrolizumab (MK-3475) as First-Line Monotherapy and Combination Therapy for Treatment of Advanced Gastric or Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma; (MK-3475-062/KEYNOTE-062) [online]. 2023 [Zugriff: 22.01.2024]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02494583>.
7. Shitara K, Van Cutsem E, Bang YJ et al. Efficacy and Safety of Pembrolizumab or Pembrolizumab Plus Chemotherapy vs Chemotherapy Alone for Patients With First-line, Advanced Gastric Cancer: The KEYNOTE-062 Phase 3 Randomized Clinical Trial. JAMA Oncol 2020; 6(10): 1571-1580. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2020.3370>.

8. Van Cutsem E, Valderrama A, Bang YJ et al. Quality of life with first-line pembrolizumab for PD-L1-positive advanced gastric/gastroesophageal junction adenocarcinoma; results from the randomised phase III KEYNOTE-062 study. ESMO Open 2021; 4(6).
9. Merck Sharp & Dohme. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase III Clinical Trial of Pembrolizumab (MK-3475) in Combination with Cisplatin and 5-Fluorouracil versus Placebo in Combination with Cisplatin and 5-Fluorouracil as First-Line Treatment in Subjects with Advanced/Metastatic Esophageal Carcinoma; study KEYNOTE 590; Clinical Study Report [unveröffentlicht]. 2021.
10. Merck Sharp & Dohme. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase III Clinical Trial of Pembrolizumab (MK-3475) in Combination with Cisplatin and 5-Fluorouracil versus Placebo in Combination with Cisplatin and 5-Fluorouracil as First-Line Treatment in Subjects with Advanced/Metastatic Esophageal Carcinoma (KEYNOTE-590) [online]. [Zugriff: 22.01.2024]. URL: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2017-000958-19](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000958-19).
11. Merck Sharp & Dohme. First-line Esophageal Carcinoma Study With Chemo vs. Chemo Plus Pembrolizumab; (MK-3475-590/KEYNOTE-590) [online]. 2023 [Zugriff: 07.03.2024]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03189719>.
12. Kato K, Shah MA, Enzinger P et al. KEYNOTE-590: Phase III study of first-line chemotherapy with or without pembrolizumab for advanced esophageal cancer. Future Oncol 2019; 15(10): 1057-1066. <https://doi.org/10.2217/fon-2018-0609>.
13. Sun JM, Shen L, Shah MA et al. Pembrolizumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for first-line treatment of advanced oesophageal cancer (KEYNOTE-590); a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. Lancet 2021; 398(10302): 759-771. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01234-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01234-4).
14. Merck Sharp & Dohme. A Phase 3, randomized, double-blind clinical study of pembrolizumab (MK-3475) plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy as first-line treatment in participants with HER2 negative, previously untreated, unresectable or metastatic gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma; study KEYNOTE 859; Clinical Study Report [unveröffentlicht]. 2023.
15. Merck Sharp & Dohme. A Phase 3, randomized, double-blind clinical study of pembrolizumab (MK-3475) plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy as first-line treatment in participants with HER2 negative, previously untreated, unresectable or metastatic gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma (KEYNOTE-859) [online]. [Zugriff: 22.01.2024]. URL: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2018-001757-27](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001757-27).

16. Merck Sharp & Dohme. Pembrolizumab (MK-3475) Plus Chemotherapy Versus Placebo Plus Chemotherapy in Participants Gastric or Gastroesophageal Junction (GEJ) Adenocarcinoma; (MK-3475-859/KEYNOTE-859) [online]. 2024 [Zugriff: 22.01.2024]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03675737>.
17. Taberero J, Bang YJ, Van CE et al. KEYNOTE-859; A Phase III study of pembrolizumab plus chemotherapy in gastric/gastroesophageal junction adenocarcinoma. *Future Oncol* 2021; 22(17).
18. Rha SY, Oh DY, Yañez P et al. Pembrolizumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy for HER2-negative advanced gastric cancer (KEYNOTE-859); a multicentre, randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2023; 24(11): 1181-1195. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(23\)00515-6](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(23)00515-6).
19. Merck Sharp & Dohme. Fachinformation KEYTRUDA (Pembrolizumab) 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Stand: Dezember. 2023.
20. Accord Healthcare. Fachinformation Cisplatin Accord 1 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Stand: April. 2023.
21. Bendalis. Fachinformation Benda-5 FU 50 mg/ml Injektionslösung; Stand: November. 2021.
22. T. A. D. Pharma. Fachinformation Ecansya 150 mg/-300 mg/-500 mg Filmtabletten; Stand: April. 2021.
23. medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate. Fachinformation medoxa 5 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Stand: Januar [online]. 2023.
24. Leitlinienprogramm Onkologie. S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie der Plattenepithelkarzinome und Adenokarzinome des Ösophagus; Langversion 4.0 [online]. 2023 [Zugriff: 19.01.2024]. URL: [https://register.awmf.org/assets/guidelines/021-0230LI\\_S3\\_Diagnostik-Therapie-Plattenepithelkarzinome-Adenokarzinome-Oesophagus\\_2023-12.pdf](https://register.awmf.org/assets/guidelines/021-0230LI_S3_Diagnostik-Therapie-Plattenepithelkarzinome-Adenokarzinome-Oesophagus_2023-12.pdf).
25. Leitlinienprogramm Onkologie. S3-Leitlinie Magenkarzinom; Langversion 2.0; 2019 AWMF Registernummer: 032/009OL [online]. 2019 [Zugriff: 09.11.2023]. URL: <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/magenkarzinom/>.
26. 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/professionals/physician\\_gls/pdf/esophageal.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/esophageal.pdf).
27. 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

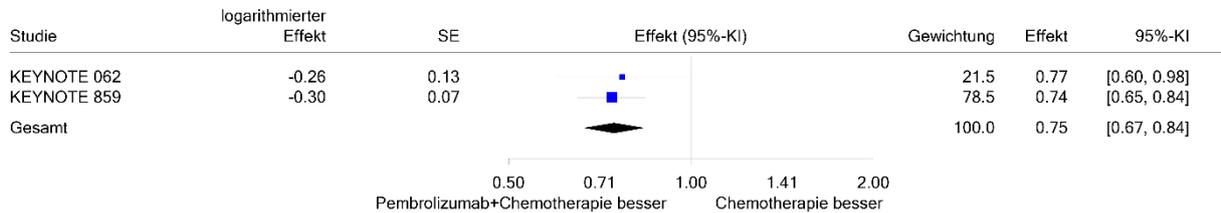
Suchstrategie
(esophag* OR oesophag* OR gastro* OR gastric*) AND (pembrolizumab OR MK-3475 OR MK 3475 OR MK3475 OR SCH-900475 OR SCH 900475 OR SCH900475)

## I Anhang B Abbildungen zu den Analysen der Endpunkte

Pembrolizumab+Chemotherapie vs. Chemotherapie

Gesamtüberleben

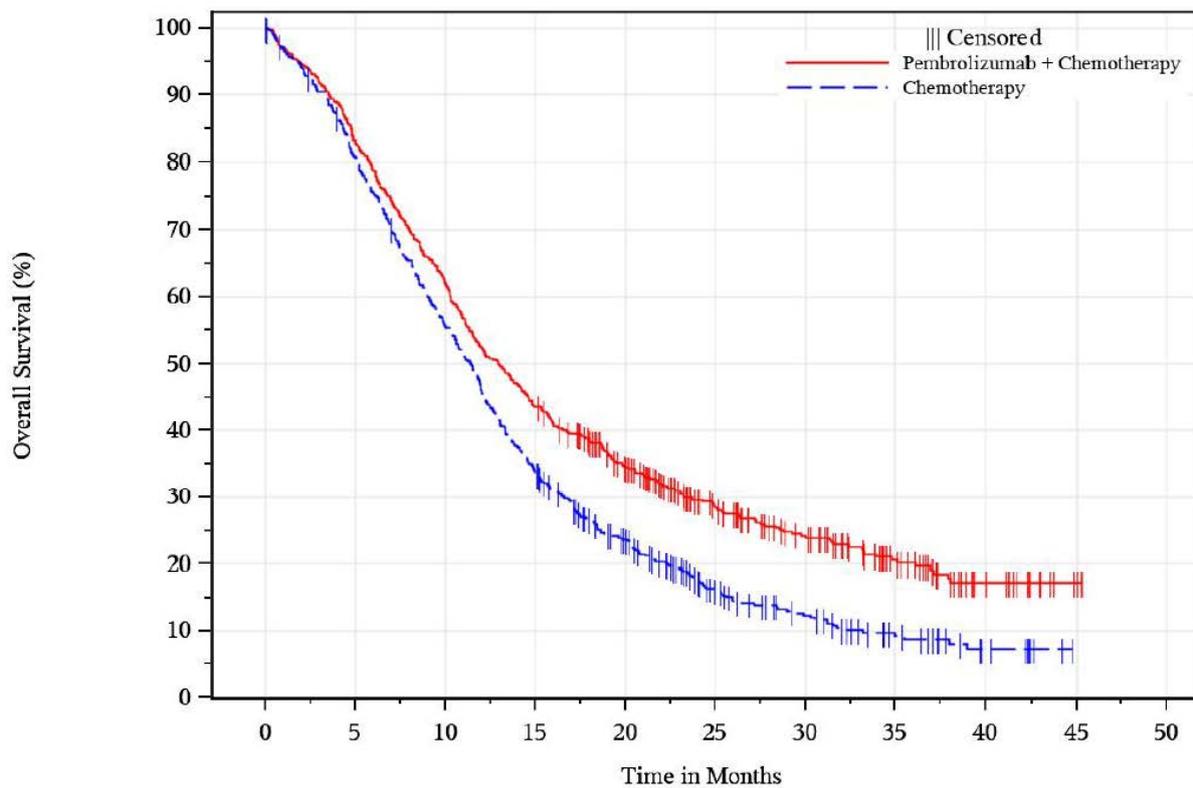
Modell mit festem Effekt - Inverse Varianz



Heterogenität:  $Q=0.08$ ,  $df=1$ ,  $p=0.778$ ,  $I^2=0\%$

Gesamteffekt:  $Z\text{-Score}=-5.05$ ,  $p<0.001$

Abbildung 1: Metaanalyse mit festem Effekt für den Endpunkt Gesamtüberleben, Effektmaß HR, Studien KEYNOTE 062 und KEYNOTE 859, näherungsweise herangezogene Teilpopulationen mit HER2-negativen Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs mit PD-L1-exprimierenden Tumoren ( $CPS \geq 1$ )



## At Risk

Pembrolizumab + Chemotherapy	618	511	383	269	192	121	81	46	17	3	0
Chemotherapy	617	493	339	206	126	66	41	20	7	0	0

Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesamtüberleben, Studie KEYNOTE 859, näherungsweise herangezogene Teilpopulation mit HER2-negativen Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS  $\geq$  1), 1. Datenschnitt (03.10.2022)

## I Anhang C 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.16
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.18</b>
<b>II 2.2 Verbrauch.....</b>	<b>II.19</b>
<b>II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....</b>	<b>II.20</b>
<b>II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....</b>	<b>II.21</b>
<b>II 2.5 Jahrestherapiekosten.....</b>	<b>II.22</b>
<b>II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung .....</b>	<b>II.24</b>
<b>II 2.7 Versorgungsanteile .....</b>	<b>II.31</b>
<b>II 3 Literatur.....</b>	<b>II.32</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.24

## 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>
ADT	Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren
CPS	Combined Positive Score
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status
FOLFOX	5-Fluorouracil + Folinsäure + Oxaliplatin
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)
KOF	Körperoberfläche
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
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.

Der Fachinformation [1] zufolge ist Pembrolizumab gemäß dem neu zugelassenen Anwendungsgebiet in Kombination mit einer fluoropyrimidin- und platinbasierten Chemotherapie zur Erstlinienbehandlung des lokal fortgeschrittenen, nicht resezierbaren oder metastasierenden humanen-epidermalen-Wachstumsfaktorrezeptor-2(HER2)-negativen 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.

Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass für Patientinnen und Patienten mit nicht-resektablem Karzinom eine kurative Behandlung mit definitiver Strahlenchemotherapie nicht in Betracht kommt.

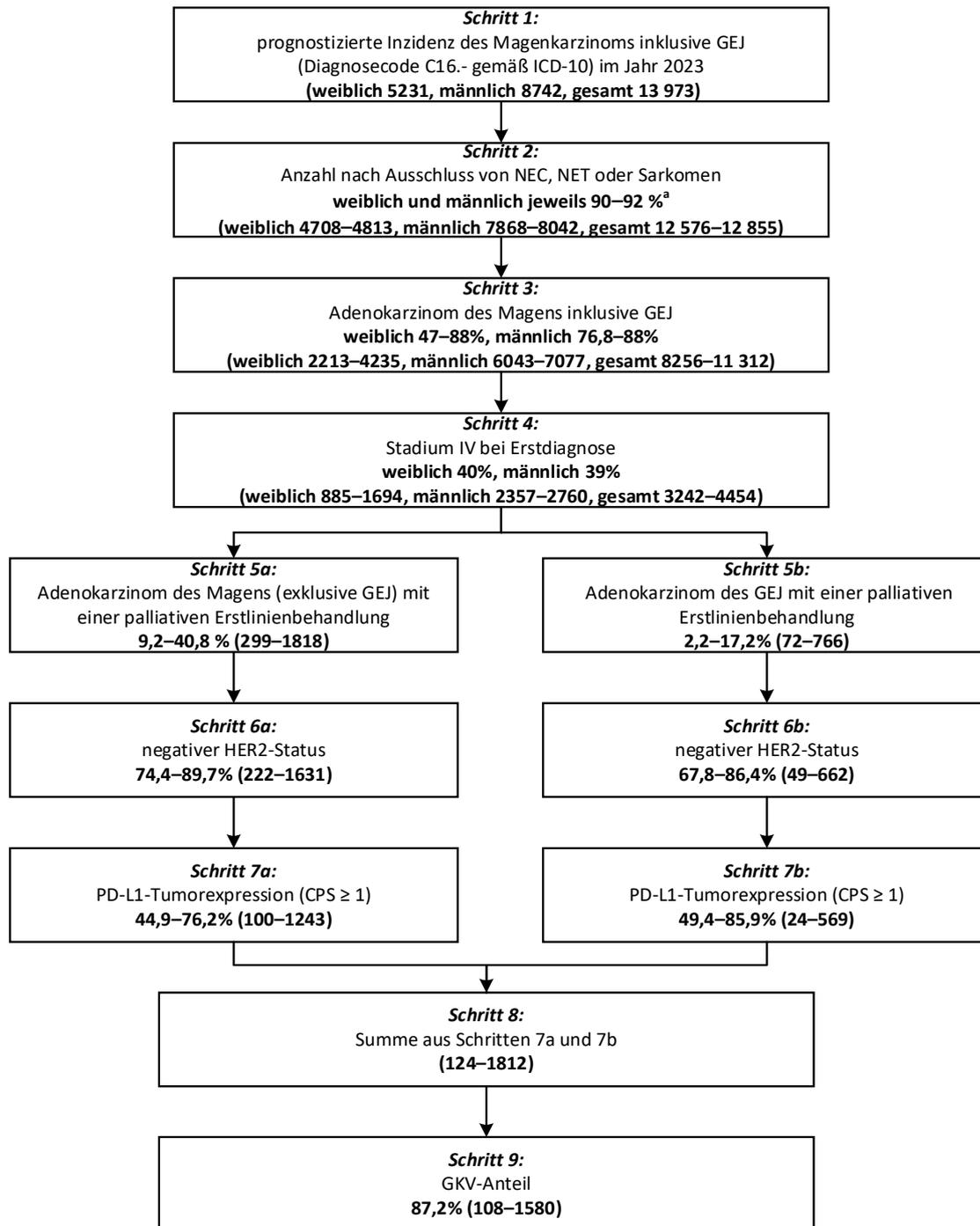
### **II 1.2 Therapeutischer Bedarf**

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; ICD-10: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision; NEC: neuroendokrines Karzinom; NET: neuroendokriner Tumor; HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor-2; 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 Nutzbewertung [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 negativen HER2-Status**

Angaben zum Anteil der Patientinnen und Patienten mit negativem 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 negativen HER2-Status eine Anteilsspanne von 74,4 % bis 89,7 % zugrunde (Schritt 6a). Die untere Grenze entnimmt er 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. Der pU entnimmt der Studie den Anteil der Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom des Magens und mit HER2-positivem Status in Höhe von 25,6 % (siehe Electronic Supplementary Material [20]) und bildet hieraus im Umkehrschluss einen Anteilswert von 74,4 %, um den Anteil mit negativem HER2-Status abzubilden. Die obere 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 5. April 2023) und bildet analog zur unteren Grenze den Umkehrschluss aus dem Anteil mit positivem HER2-Status (10,3 %). Demnach wiesen 89,7 % der Patientinnen und Patienten mit metastasiertem Adenokarzinom des Magens einen negativen HER2-Status auf. Der pU überträgt die

Anteilsspanne auf das Ergebnis aus Schritt 5a und ermittelt 222 bis 1631 Patientinnen und Patienten mit HER2-negativen Adenokarzinomen des Magens.

Für das Adenokarzinom des GEJ veranschlagt der pU für das Vorliegen eines negativen HER2-Status eine Anteilsspanne von 67,8 % bis 86,4 % (Schritt 6b). Die untere Grenze basiert auf einer Auswertung der durchgeführten HER2-Testungen im Rahmen des Einschlusses in die ToGA-Studie [19], einer internationalen Phase-III-Studie, in die Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem Karzinom des Magens oder des GEJ eingeschlossen wurden. Demnach lag bei 32,2 % der getesteten Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem Karzinom des GEJ ein positiver HER2-Status vor, woraus der pU im Umkehrschluss einen Anteilswert von 67,8 % für den negativen HER2-Status ermittelt. Die obere Grenze entnimmt er erneut der Auswertung des SAPHIR-Registers [21] und geht anhand des Anteilswertes der Patientinnen und Patienten mit metastasiertem GEJ-Adenokarzinom und positiv getestetem HER2-Status (13,6 %) im Umkehrschluss von einem Anteilswert von 86,4 % für den negativen HER2-Status aus. Der pU überträgt die Anteilsspanne auf das Ergebnis aus Schritt 5b und ermittelt 49 bis 662 Patientinnen und Patienten mit HER2-negativen 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 76,2 % (Schritt 7a) und für das Adenokarzinom des GEJ eine Anteilsspanne von 49,4 % bis 85,9 % (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 859 [22]. Demnach wiesen zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses 947 von 1243 (76,2 %) Patientinnen und Patienten der HER2-negativ Getesteten mit Adenokarzinom des Magens (exklusive GEJ) einen CPS  $\geq$  1 auf. Bei dem Adenokarzinom des GEJ wiesen 287 von 334 (85,9 %) Patientinnen und Patienten der HER2-negativ 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 100 bis 1243 Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom des Magens (exklusive GEJ) bzw. für Schritt 7b 24 bis 569 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 124 bis 1812 Patientinnen und Patienten mit HER2-negativem 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 dem Schritt 8 ergeben sich 108 bis 1580 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 Sarkome) 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 negativen HER2-Status**

Die untere Grenze zum negativen HER2-Status bei Magenkarzinomen (Schritt 6a) auf Basis der niederländischen Kohortenstudie [20] berechnet der pU im Umkehrschluss aus dem dort genannten Anteil HER2-positiver Magenkarzinome bezogen auf alle getesteten Patientinnen und Patienten mit Karzinomen des Magens, Ösophagus oder GEJ (Kardia). Der Studie lassen

sich allerdings Angaben zum Anteil des Vorliegens eines negativen HER2-Status entnehmen (siehe Electronic Supplementary Material [20]). Werden ausschließlich die Angaben zu getesteten Patientinnen und Patienten mit Tumorlokalisierung im Magen und mit einem Ergebnis der Testung berücksichtigt, so ergibt sich ein HER2-negativer Anteil von 86,5 %. Für das Magenkarzinom ist daher eine untere Grenze basierend auf der ToGA-Studie, die der pU im Rahmen seiner Herleitung ebenfalls vorlegt, mit einem höheren Anteilswert (Umkehrschluss zum Anteilswert eines HER2-positiven Status) für das Vorliegen eines negativen HER2-Status [19] zu bevorzugen.

Für das Adenokarzinom des Magens (Schritt 6a) als auch für das Adenokarzinom des GEJ (Schritt 6b) legt der pU in den entsprechenden oberen Grenzen der Anteilsspannen Angaben aus dem SAPHIR-Register [21] mit geringen Fallzahlen zu vorliegenden Ergebnissen zum HER2-Status aus der zentralen Biobank (Magen n = 78 bzw. GEJ n = 81) zugrunde. Aufgrund der Vorgehensweise des pU bei der Ermittlung des HER2-negativen Anteils umfassen die beiden oberen Grenzen auch Patientinnen und Patienten mit nicht bestimmbarem HER2-Status (Magen n = 2 bzw. GEJ n = 4). Ohne diese Patientinnen und Patienten beträgt der Anteil der HER2-negativen Karzinome in der zentralen Biobank 87,2 % (Magen) bzw. 81,5 % (GEJ), wobei unklar bleibt, ob bei den Patientinnen und Patienten mit unbekanntem Status ein Teil HER2-negativ ist.

### **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 oberen 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 859 [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 einem lokal fortgeschrittenen, nicht resezierbaren oder metastasierenden HER2-negativen Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS $\geq$ 1) <sup>b</sup> ; in Kombination mit einer fluoropyrimidin- und platinbasierten Chemotherapie zur Erstlinientherapie <sup>c</sup>	108–1580	Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ist unterschätzt. Die maßgeblichen Gründe hierfür sind <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>

a. Angaben des pU

b. Die Erstlinientherapie mit Pembrolizumab bei Vorliegen eines lokal fortgeschrittenen, nicht resezierbaren oder metastasierenden HER2-negativen Adenokarzinoms des GEJ mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS  $\geq$  10) bei erwachsenen Patientinnen und Patienten wurde in einer früheren Nutzenbewertung bereits bewertet [29]. Dies hat jedoch keine Konsequenz für die vorliegende Nutzenbewertung.

c. Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass für Patientinnen und Patienten mit nicht-resektablem Karzinom eine kurative Behandlung mit definitiver Strahlenchemotherapie nicht in Betracht kommt.

CPS: Combined Positive Score; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor-2; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; pU: pharmazeutischer Unternehmer

## 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:

- Cisplatin + Capecitabin oder
- Oxaliplatin + Capecitabin oder
- Cisplatin + S-1 (Tegafur/Gimeracil/Oteracil) oder
- Cisplatin + 5-Fluorouracil (5-FU, [nur für Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom des Ösophagus<sup>1</sup>]) oder
- Cisplatin + 5-FU + Folinsäure (nur für Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom des Ösophagus<sup>1</sup>) oder
- Epirubicin + Cisplatin + Capecitabin oder
- Epirubicin + Cisplatin + 5-FU oder
- Epirubicin + Oxaliplatin + Capecitabin oder
- Docetaxel + Cisplatin + 5-FU oder
- Nivolumab in Kombination mit fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie (nur bei Tumoren mit PD-L1-Expression CPS  $\geq$  5) oder
- 5-FU + Oxaliplatin + Epirubicin (nur für Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom des Ösophagus<sup>1</sup>)

Pembrolizumab wird gemäß Fachformation in Kombination mit 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. Für die Kosten der fluoropyrimidin- und platinbasierten Chemotherapie in Kombination mit Nivolumab macht der pU Angaben zu 3 verschiedenen Kombinationen: Oxaliplatin in Kombination mit 5-FU und Folinsäure (FOLFOX-4 und mod. FOLFOX-6) und Oxaliplatin in Kombination mit Capecitabin. Die Angaben zur zweckmäßigen Vergleichstherapie werden in den nachfolgenden Abschnitten kommentiert. Darüber hinaus macht der pU zusätzliche Angaben zu den folgenden Therapien:

- Oxaliplatin + 5-FU + Folinsäure (FOLFOX-4)

---

<sup>1</sup> Darunter werden in der vorliegenden Bewertung Patientinnen und Patienten mit GEJ gefasst.

- Oxaliplatin + 5-FU + Folinsäure (mod. FOLFOX-6)
- Oxaliplatin + 5-FU + Folinsäure
- Docetaxel + Oxaliplatin + 5-FU + Folinsäure
- Docetaxel + Oxaliplatin + 5-FU

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

Sofern in den Fachinformationen 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 bei allen Kombinationstherapien mit Ausnahme der 4 Kombinationen, die Epirubicin beinhalten, sowie der Kombination von Cisplatin mit S-1 (Tegafur/Gimeracil/Oteracil).

Für Pembrolizumab entsprechen die Angaben des pU der Fachinformation [1]. Für den Behandlungsmodus der Kombinationspartner stützt er sich auf die Angaben in Abschnitt 5.1 der Fachinformation von Pembrolizumab [1].

Für Cisplatin in Kombination mit Capecitabin werden die Angaben des pU auch in Abschnitt 5.1 der Fachinformation von Capecitabin [30] genannt.

Die Kombination von Oxaliplatin mit Capecitabin wird zwar in der Fachinformation von Capecitabin für die Behandlung des fortgeschrittenen Magenkarzinoms genannt [30]. Da dort jedoch kein entsprechendes Behandlungsprotokoll zu entnehmen ist, verweist der pU auf die Studie Kim et al. (2012) [31]. Diese wird auch in den Leitlinien des National Comprehensive Cancer Network (NCCN) zum Magenkarzinom und Karzinomen des Ösophagus bzw. GEJ zitiert [32,33].

Der Fachinformation von 5-FU [34] zufolge ist dessen exakte Dosierung im Rahmen einer Polychemotherapie Behandlungsprotokollen zu entnehmen, die sich in der Therapie der jeweiligen Erkrankung als wirksam erwiesen haben. Für Cisplatin in Kombination mit 5-FU stützt der pU seine Angaben auf die Studie Kang et al. (2009) [35]; dies gilt sowohl für die Kombination mit als auch ohne Folinsäure. Diese wird u. a. in der S3-Leitlinie zum Magenkarzinom sowie derjenigen zu Plattenepithelkarzinomen und Adenokarzinomen des Ösophagus zitiert [36,37]. Für Folinsäure lassen sich der Studie Kang et al. keine Angaben zum Behandlungsmodus entnehmen. Der pU geht für Folinsäure von dem Schema aus den Tragenden Gründen eines früheren Beschlusses zu Nivolumab [38] aus.

Für Docetaxel in Kombination mit Cisplatin und 5-FU entsprechen die Angaben des pU der Fachinformation von Docetaxel (Abschnitt 4.2) [39].

Für Nivolumab in Kombination mit fluoropyrimidin- und platinbasierter Chemotherapie sind Schemata in Abschnitt 5.1. der Fachinformation von Nivolumab genannt [40]. Dort findet sich für die Kombination mit Capecitabin und Oxaliplatin das vom pU angesetzte Schema. Für die beiden Kombinationen mit 5-FU, Folinsäure und Oxaliplatin findet sich in Abschnitt 5.1 der Fachinformation [40] ein Hinweis auf den lokalen Standard. Der pU setzt einerseits FOLFOX-4 und andererseits mod. FOLFOX-6 an und die Angaben zum Behandlungsmodus entsprechen den Schemata aus den Tragenden Gründen des früheren Beschlusses zu Nivolumab [38].

Für Cisplatin als Kombinationspartner von S-1 (Tegafur/Gimeracil/Oteracil) sowie für die 4 Kombinationstherapien mit dem Wirkstoff Epirubicin geht der pU von einer begrenzten Behandlungsdauer aus.

Für Cisplatin in Kombination mit S-1 (Tegafur/Gimeracil/Oteracil) entsprechen die Angaben des pU der Fachinformation von S-1 (Tegafur/Gimeracil/Oteracil) (Abschnitt 4.2) [41]. Dort findet sich die vom pU angesetzte maximale Gabe von 6 Zyklen für Cisplatin. Die Angabe von 273 Behandlungstagen pro Jahr für S-1 (Tegafur/Gimeracil/Oteracil) ist auf Basis der Fachinformation [41] ebenfalls nachvollziehbar.

Für die 4 Kombinationstherapien mit dem Wirkstoff Epirubicin gibt der pU für alle Wirkstoffe – einschließlich Epirubicin – jeweils 8 Zyklen an. Für den Behandlungsmodus dieser Kombinationen legt der pU Angaben von Cunningham et al. (2008) [42] aus der Phase-3-Studie REAL-2 zugrunde. Die Studie wird in der S3-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie der Adenokarzinome des Magens und GEJ u. a. im Abschnitt zur tumorgerichteten palliativen Therapie der HER2-negativen Adenokarzinome zitiert [36]. Die vom pU zugrunde gelegten Behandlungsschemata entsprechen den Angaben der Studie. Jedoch ist der S3-Leitlinie im übergeordneten Abschnitt zur tumorgerichteten palliativen Therapie eine abweichende Empfehlung zur Behandlungsdauer zu entnehmen, wonach diese in Abhängigkeit vom Tumoransprechen der therapieassoziierten Toxizität und der Patientenvorstellungen entschieden werden sollte [36]. Zum Hintergrund dieser Empfehlung wird in der S3-Leitlinie ferner angemerkt, dass die Therapie in der überwiegenden Mehrzahl der Studien bis zur Tumorprogression, inakzeptabler Toxizität oder Zurücknahme des Einverständnisses durch die Patientin bzw. den Patienten durchgeführt wurde [36]. Vor diesem Hintergrund erscheint das Vorgehen für den Fall einer nicht quantifizierten maximalen Behandlungsdauer – und damit die rechnerische Annahme einer Behandlung über das gesamte Jahr – angemessener.

## II 2.2 Verbrauch

Bis auf Pembrolizumab und Nivolumab richtet sich der Verbrauch der Wirkstoffe nach der Körperoberfläche (KOF). Für seine Berechnungen legt der pU die DuBois-Formel und die

durchschnittlichen Körpermaße gemäß den aktuellen Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2021 [43] zugrunde. Dies ist nachvollziehbar.

Die Angaben des pU zum Verbrauch von Pembrolizumab und den dafür vom pU dargestellten Kombinationspartnern entsprechen der Fachinformation von Pembrolizumab bzw. dem dortigen Abschnitt 5.1 [1].

Die Angaben des pU zu den Wirkstoffen der zweckmäßigen Vergleichstherapie zum Verbrauch je Behandlungszyklus entsprechen weitgehend den im vorigen Abschnitt genannten Quellen [30-33,35,36,38-42] — mit folgender Ausnahme: Für Capecitabin in Kombination mit Cisplatin legt der pU nur 1 Gabe statt 2 Gaben von Capecitabin pro Behandlungstag für die Berechnung der Arzneimittelkosten zugrunde. Dies führt zu einer Unterschätzung des Verbrauchs von Capecitabin in diesem Kombinationsschema.

Darüber hinaus ist anzumerken, dass der pU für 5-FU in den Nivolumab-Kombinationen mit FOLFOX-4 und mod. FOLFOX-6 für 5-FU keine separaten Durchstechflaschen für Bolus und Dauerinfusion ansetzt. Sofern separate Durchstechflaschen für den Bolus und die Dauerinfusion verwendet werden, ergibt sich inklusive des Verwurfs ein höherer Verbrauch.

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

Die Angaben des pU zu den Kosten von Pembrolizumab, Cisplatin, Oxaliplatin, S-1 (Tegafur/Gimeracil/Oteracil), Epirubicin, Docetaxel und Nivolumab geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.11.2023 wieder.

Für die Wirkstoffe Capecitabin in sämtlichen vom pU angesetzten Wirkstärken und Folinsäure in den Wirkstärken 400 mg und 800 mg ergeben sich bei Veranschlagung eines Herstellerrabattes, der auf Grundlage des Festbetrags berechnet wurde, niedrigere Kosten und bei 5-FU in den Wirkstärken 500 mg, 2500 mg und 5000 mg höhere Arzneimittelkosten, als vom pU angegeben.

Für Docetaxel steht für die vom pU gewählte Darreichungsform und Wirkstärke ein wirtschaftlicheres Präparat zur Verfügung, das zu niedrigeren Arzneimittelkosten führt.

Für Cisplatin jeweils in Kombination mit S-1 (Tegafur/Gimeracil/Oteracil) und in Kombination mit Docetaxel und 5-FU stehen für die Zieldosis (mit Verwurf) in Höhe von 150 mg (je 1 Tablette zu 100 mg und 50 mg) pro Gabe geringfügig wirtschaftlichere Präparate zur Verfügung, die zu geringfügig niedrigeren Arzneimittelkosten führen.

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 bzw. für die Kombination mit Docetaxel und Cisplatin 1-mal 1000 mg und 1-mal 500 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 [44]. 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 [44]. Es ist in diesem Zusammenhang darauf hinzuweisen, dass – sofern die Angaben in den Fachinformationen [45-47] 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 [45,46].

Für sämtliche Kombinationstherapien könnten gemäß den Fachinformationen weitere zusätzlich notwendige GKV-Leistungen angesetzt werden, beispielsweise die regelmäßige Bestimmung verschiedener Parameter bzw. Organfunktionen [1,30,34,39-41,45-49].

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 [50,51]. Außerdem setzt der pU, wie bereits in Abschnitt II 2.2 beschrieben, in den Nivolumab-Kombinationen mit FOLFOX-4 und mod. FOLFOX-6 für 5-FU keine separaten Durchstechflaschen für Bolus und die Dauerinfusion an. Dementsprechend veranschlagt er nur 1-malig die Hilfstaxe für die Zubereitung von Bolus und Dauerinfusion. Ausgehend von einer separaten Zubereitung ist der Zuschlag pro Zubereitung entsprechend häufiger anzusetzen als vom pU vorgenommen. Dementsprechend

ist von höheren Kosten gemäß Hilfstaxe auszugehen. Bei den Kombinationstherapien, die Epirubicin beinhalten, ergibt sich unter der Annahme einer Behandlung über das gesamte Jahr (siehe Abschnitt II 2.1) folgerichtig eine höhere Anzahl an Zubereitungen als vom pU angesetzt. Auch dies führt zu höheren Kosten gemäß Hilfstaxe.

## 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.

Hinsichtlich der vom pU angegebenen Arzneimittelkosten ergeben sich ausgehend von einer Behandlung über das gesamte Jahr (außer bei Cisplatin in Kombination mit S1 [Tegafur/Gimeracil/Oteracil]) sowie unter Annahme der vom pU veranschlagten Behandlungsschemata folgende Bewertungen:

- Für Pembrolizumab in Kombination mit einer fluoropyrimidin- und platinbasierten Chemotherapie, für Oxaliplatin in Kombination mit Capecitabin sowie für Cisplatin in Kombination mit 5-FU sind die ausgewiesenen Arzneimittelkosten in der Größenordnung plausibel.
- Für Cisplatin in Kombination mit 5-FU und Folinsäure sind die Angaben des pU insgesamt überschätzt, da er für Folinsäure (Wirkstärke 800 mg) keinen Herstellerrabatt auf Basis des Festbetrags veranschlagt (Abschnitt II 2.3).
- Für Cisplatin in Kombination mit Capecitabin sind die Angaben des pU insgesamt unterschätzt, da er für Capecitabin nur 1 Gabe statt 2 Gaben pro Behandlungstag zugrunde legt (Abschnitt II 2.2).
- Für Cisplatin in Kombination mit S-1 (Tegafur/Gimeracil/Oteracil) sind die Angaben des pU plausibel.
- Für Docetaxel in Kombination mit Cisplatin und 5-FU sind die Angaben des pU insgesamt überschätzt, da für Docetaxel ein wirtschaftlicheres Präparat verfügbar ist als vom pU angesetzt (Abschnitt II 2.3).
- Für Nivolumab in Kombination mit einer fluoropyrimidin- und platinbasierten Kombinationschemotherapie sind die Angaben für Nivolumab mit Oxaliplatin und Capecitabin in der Größenordnung plausibel. Bei den Kombinationen von Nivolumab mit FOLFOX-4 und mod. FOLFOX-6 setzt der pU jeweils keine separaten Durchstechflaschen für den Bolus und die Dauerinfusion von 5-FU an (Abschnitt II 2.2) und veranschlagt keinen Herstellerrabatt für Folinsäure in den jeweiligen Wirkstärken (Abschnitt II 2.3). In der Kombination mit FOLFOX-4 sind die Angaben des pU aufgrund der gegenläufigen

Abweichungen in der Größenordnung plausibel. Die Arzneimittelkosten der Kombination mit mod. FOLFOX-6 sind hingegen überschätzt, weil die Abweichung durch den nicht angesetzten Herstellerrabatt von Folsäure höher ausfällt.

Für die 4 Kombinationstherapien mit Epirubicin sind die Angaben des pU aufgrund der vom pU zugrunde gelegten maximalen Anzahl von 8 Zyklen unterschätzt (Abschnitt II 2.1).

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 [50,51]. In allen Kombinationen mit Epirubicin sowie in den Kombinationen von Nivolumab mit FOLFOX-4 und mod. FOLFOX-6 ist von höheren Kosten gemäß Hilfstaxe auszugehen als vom pU angesetzt (Abschnitt II 2.4).

## 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 (3-wöchentliche Anwendung) + Cisplatin + 5-FU	Erwachsene mit einem lokal fortgeschrittenen, nicht resezierbaren oder metastasierenden HER2-negativen	97 504,73	2004,90–2160,81	12 180,00	111 689,63–111 845,53	Die Angaben zu den Arzneimittelkosten sind in der Größenordnung plausibel. 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 [50,51].
Pembrolizumab (6-wöchentliche Anwendung) + Cisplatin + 5-FU	Adenokarzinom des Magens oder des GEJ mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 1); in Kombination mit einer	97 504,73	2004,90–2160,81	11 310,00	110 819,63–110 975,53	
Pembrolizumab (3-wöchentliche Anwendung) + Oxaliplatin + Capecitabin	fluoropyrimidin- und platinbasierten Chemotherapie zur Erstlinientherapie	103 911,23	370,69	3480,00	107 761,93	
Pembrolizumab (6-wöchentliche Anwendung) + Oxaliplatin + Capecitabin		103 911,23	370,69	2610,00	106 891,93	

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>						
Cisplatin + Capecitabin	Erwachsene mit einem lokal fortgeschrittenen, nicht resezierbaren oder metastasierenden HER2-negativen Adenokarzinom des Magens oder des GEJ mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 1); in Kombination mit einer fluoropyrimidin- und platinbasierten Chemotherapie zur Erstlinientherapie	3314,35	644,50–800,40	1740,00	5698,85–5854,75	Die Angaben zu den Arzneimittelkosten sind unterschätzt, da der pU für Capecitabin nur 1 Gabe statt 2 Gaben pro Behandlungstag zugrunde legt. 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 [50,51].
Oxaliplatin + Capecitabin		10 395,98	329,90	1740,00	12 465,88	Die Angaben zu den Arzneimittelkosten sind in der Größenordnung plausibel. 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 [50,51].
Cisplatin + S-1 (Tegafur/ Gimeracil/Oteracil)		7392,77	222,24–276,00	600,00	8215,01–8268,77	Die Angaben zu den Arzneimittelkosten sind plausibel. 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 [50,51].

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
Cisplatin + 5-FU	Erwachsene mit einem lokal fortgeschrittenen, nicht resezierbaren oder metastasierenden HER2-negativen Adenokarzinom des Magens oder des	3989,47	1964,11– 2120,02	10 440,00	16 393,58– 16 549,49	Die Angaben zu den Arzneimittelkosten sind in der Größenordnung plausibel. 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 [50,51].
Cisplatin + 5-FU + Folinsäure	GEJ mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 1); in Kombination mit einer fluoropyrimidin- und platinbasierten Chemotherapie zur Erstlinientherapie <sup>b</sup>	9199,28	1964,11– 2120,02	12 180,00	23 343,39– 23 499,29	Die Angaben zu den Arzneimittelkosten sind überschätzt, da der pU für Folinsäure (Wirkstärke 800 mg) keinen Herstellerrabatt auf Basis des Festbetrags veranschlagt. 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 [50,51].

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
Epirubicin + Cisplatin + Capecitabin	Erwachsene mit einem lokal fortgeschrittenen, nicht resezierbaren oder metastasierenden HER2-negativen Adenokarzinom des Magens oder des GEJ mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 1); in Kombination mit einer fluoropyrimidin- und platinbasierten Chemotherapie zur Erstlinientherapie	4013,68	296,32– 368,00	1600,00	5910,00– 5981,68	Die Angaben zu den Arzneimittelkosten sind aufgrund der vom pU zugrunde gelegten maximalen Anzahl von 8 Zyklen unterschätzt.
Epirubicin + Cisplatin + 5-FU		5038,48	3329,92– 3401,60	18 400,00	26 768,40– 26 840,08	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 [50,51]. Zudem ergibt sich unter der Annahme einer Behandlung über das gesamte Jahr folgerichtig eine höhere Anzahl an Zubereitungen als vom pU angesetzt. Demnach ist von höheren Kosten gemäß Hilfstaxe auszugehen.
Epirubicin + Oxaliplatin + Capecitabin		7014,64	151,68	1600,00	8766,32	
Docetaxel + Cisplatin + 5-FU		17 305,17	1964,11– 2120,02	12 180,00	31 449,28– 31 605,19	Die Angaben zu den Arzneimittelkosten sind überschätzt, da für Docetaxel ein wirtschaftlicheres Präparat verfügbar ist als vom pU angesetzt. 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 [50,51].

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
Nivolumab + Oxaliplatin + 5-FU + Folinsäure (FOLFOX-4)	Erwachsene mit einem lokal fortgeschrittenen, nicht resezierbaren oder metastasierenden HER2-negativen	92 158,21	989,71	15 660,00	108 807,92	Die Angaben zu den Arzneimittelkosten sind in der Größenordnung plausibel. Für die Kombination mit FOLFOX-4 ist dies auf gegenläufige Abweichungen zurückzuführen (siehe Abschnitt II 2.5). Es können weitere Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen veranschlagt werden.
Nivolumab + Oxaliplatin + Capecitabin	Adenokarzinom des Magens oder des GEJ mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 1); in Kombination mit einer fluoropyrimidin- und platinbasierten Chemotherapie zur Erstlinientherapie <sup>c</sup>	83 431,61	329,90	3480,00	87 241,51	Die Kosten gemäß Hilfstaxe können je nach Höhe des veranschlagten Zuschlags je Zubereitung abweichen [50,51]. Unter der Annahme separater Zubereitungen des Bolus und der Dauerinfusion von 5-FU ist bei der Kombination mit FOLFOX-4 von höheren Kosten gemäß Hilfstaxe auszugehen.

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
Nivolumab + Oxaliplatin + 5-FU + Folinsäure ( <i>mod. FOLFOX-6</i> )	Erwachsene mit einem lokal fortgeschrittenen, nicht resezierbaren oder metastasierenden HER2-negativen Adenokarzinom des Magens oder des GEJ mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS $\geq$ 1); in Kombination mit einer fluoropyrimidin- und platinbasierten Chemotherapie zur Erstlinientherapie <sup>c</sup>	91 760,92	494,86	10 440,00	102 695,77	Die Angaben zu den Arzneimittelkosten sind überschätzt, da der pU für Folinsäure (Wirkstärke 800 mg) keinen Herstellerrabatt auf Basis des Festbetrags veranschlagt. 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 [50,51]. Unter der Annahme separater Zubereitungen des Bolus und der Dauerinfusion von 5-FU ist von höheren Kosten gemäß Hilfstaxe auszugehen.

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
5-FU + Oxaliplatin + Epirubicin	Erwachsene mit einem lokal fortgeschrittenen, nicht resezierbaren oder metastasierenden HER2-negativen Adenokarzinom des Magens oder des GEJ mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 1); in Kombination mit einer fluoropyrimidin- und platinbasierten Chemotherapie zur Erstlinientherapie <sup>b</sup>	8039,44	3185,28	18 400,00	29 624,72	Die Angaben zu den Arzneimittelkosten sind aufgrund der vom pU zugrunde gelegten maximalen Anzahl an 8 Zyklen unterschätzt. 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 [50,51]. Zudem ergibt sich unter der Annahme einer Behandlung über das gesamte Jahr folgerichtig eine höhere Anzahl an Zubereitungen als vom pU angesetzt. Demnach ist von höheren Kosten gemäß Hilfstaxe auszugehen.
<p>a. Angaben des pU  b. für die Kombinationen Cisplatin + 5-FU (± Folinsäure) sowie 5-FU + Oxaliplatin + Epirubicin nur für Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom des Ösophagus, worunter in der vorliegenden Bewertung Patientinnen und Patienten mit GEJ gefasst werden  c. Kombinationen mit Nivolumab: nur bei Tumoren mit PD-L1-Expression (CPS ≥ 5)</p> <p>5-FU: 5-Fluorouracil; CPS: Combined Positive Score; GEJ: gastroösophagealer Übergang; 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/gesundheit/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. Integration; HMfSu. Krebs in Hessen 2023 [online]. 2023 [Zugriff: 13.11.23]. URL: <https://hessisches-krebsregister.de/datenauswertung/berichte-und-veroeffentlichungen/>.

9. Epidemiologisches Krebsregister Niedersachsen, Klinisches Krebsregister Niedersachsen. Krebs in Niedersachsen; Jahresbericht 2020 [online]. 2020 [Zugriff: 13.11.2023]. URL: <https://www.krebsregister-niedersachsen.de/dateien/jahresberichte/JB2020/JB2020%20EKN%20KKN%20KLast%20Gesamt.pdf>.
10. Landeskrebsregister N. R. W. 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://krebregister.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 R. 8. Bundesweite Onkologische Qualitätskonferenz 2020; Versorgungssituation beim Magen- und Ösophaguskarzinom [online]. 2020 [Zugriff: 13.11.2023]. URL: [https://download.adt-netzwerk.com/8\\_gk\\_2020/8\\_bogk\\_2020\\_magen.pdf](https://download.adt-netzwerk.com/8_gk_2020/8_bogk_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. A Phase 3, randomized, double-blind clinical study of pembrolizumab (MK-3475) plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy as first-line treatment in participants with HER2 negative, previously untreated, unresectable or metastatic gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma; study KEYNOTE 859; Clinical Study Report [unveröffentlicht]. 2023.
23. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung – Kennzahlen und Faustformeln; Stand: August. 2023.
24. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung nach Geschlecht und Staatsangehörigkeit; Ergebnisse der Bevölkerungsfortschreibung 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. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Pembrolizumab (Karzinom des Ösophagus oder gastroösophagealen Übergangs) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2022 [Zugriff: 11.07.2023]. URL: [https://www.iqwig.de/download/a21-144\\_pembrolizumab\\_nutzenbewertung-35a-sgb-v\\_v1-1.pdf](https://www.iqwig.de/download/a21-144_pembrolizumab_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-1.pdf).
30. T. A. D. Pharma. Fachinformation Ecansya 150 mg/-300 mg/-500 mg Filmtabletten; Stand: April. 2021.
31. Kim GM, Jeung HC, Rha SY et al. A randomized phase II trial of S-1-oxaliplatin versus capecitabine-oxaliplatin in advanced gastric cancer. Eur J Cancer 2012; 48(4): 518-526. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2011.12.017>.
32. 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/professionals/physician\\_gls/pdf/gastric.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/gastric.pdf).
33. 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/professionals/physician\\_gls/pdf/esophageal.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/esophageal.pdf).
34. Bendalis. Fachinformation Benda-5 FU 50 mg/ml Injektionslösung; Stand: November. 2021.
35. Kang YK, Kang WK, Shin DB et al. Capecitabine/cisplatin versus 5-fluorouracil/cisplatin as first-line therapy in patients with advanced gastric cancer; a randomised phase III noninferiority trial. Ann Oncol 2009; 20(4): 666-673. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdn717>.
36. Leitlinienprogramm Onkologie. S3-Leitlinie Magenkarzinom; Langversion 2.0, 2019 AWMF Registernummer: 032/009OL [online]. 2019 [Zugriff: 09.11.2023]. URL: <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/magenkarzinom/>.
37. Leitlinienprogramm Onkologie. S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie der Plattenepithelkarzinome und Adenokarzinome des Ösophagus; Langversion 3.1; AWMF-Registernummer: 021/023OL; Stand: Juni [online]. 2022 [Zugriff: 06.12.2022]. URL: [https://register.awmf.org/assets/guidelines/021-023OLI\\_S3\\_Plattenepithel\\_Adenokarzinom\\_Oesophagus\\_2022-07.pdf](https://register.awmf.org/assets/guidelines/021-023OLI_S3_Plattenepithel_Adenokarzinom_Oesophagus_2022-07.pdf).

38. 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) Nivolumab (neues Anwendungsgebiet: Adenokarzinom des Magens, des gastroösophagealen Übergangs oder des Ösophagus, CPS  $\geq$  5, HER2-negativ, Erstlinie, Kombination mit fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie) [online]. 2022 [Zugriff: 18.03.2024]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8518/2022-05-19\\_AM-RL-XII\\_Nivolumab\\_D-762\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8518/2022-05-19_AM-RL-XII_Nivolumab_D-762_TrG.pdf).
39. Hikma Farmacêutica. Fachinformation Docetaxel Hikma Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Stand: August. 2021.
40. Bristol-Myers Squibb Pharma. Fachinformation OPDIVO (Nivolumab) 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Stand: Oktober. 2022.
41. Nordic Group. Fachinformation Teysuno 15 mg/4,35 mg/11,8 mg Hartkapseln; Teysuno 20 mg/5,8 mg/15,8 mg Hartkapseln; Stand: Januar. 2022.
42. Cunningham D, Starling N, Rao S et al. Capecitabine and oxaliplatin for advanced esophagogastric cancer. N Engl J Med 2008; 358(1): 36-46.  
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa073149>.
43. 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>.
44. Kassenärztliche Bundesvereinigung. Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM); Stand: 4. Quartal. 2023.
45. Hexal. Fachinformation Cisplatin NeoCorp 1 mg/ml; Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Stand: Juli. 2021.
46. Accord Healthcare. Fachinformation Cisplatin Accord 1 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Stand: April. 2023.
47. medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate. Fachinformation medoxa 5 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Stand: Januar. 2023.
48. Hikma Farmacêutica. Fachinformation Ribofolin 10 mg/ml Injektionslösung; Stand: Mai. 2017.
49. Hikma Farmacêutica. Fachinformation Riboepi 2 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Stand: März. 2020.

50. 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).

51. 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).