

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

Addendum zum Projekt A24-01
(Dossierbewertung)

A decorative horizontal bar spanning the width of the page, composed of 18 small squares in various shades of blue and grey. The word 'ADDENDUM' is centered in white text on a dark blue rectangular background that covers the middle portion of this bar.

ADDENDUM

Projekt: A24-58

Version: 1.0

Stand: 31.05.2024

IQWiG-Berichte – Nr. 1803

DOI: 10.60584/A24-58

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Pembrolizumab (Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs, HER2-positiv) – Addendum zum Projekt A24-01

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

08.05.2024

Interne Projektnummer

A24-58

DOI-URL

<https://dx.doi.org/10.60584/A24-58>

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

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Zitiervorschlag

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Pembrolizumab (Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs, HER2-positiv); Addendum zum Projekt A24-01 (Dossierbewertung) [online]. 2024 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: <https://dx.doi.org/10.60584/A24-58>.

Schlagwörter

Pembrolizumab, Magentumoren, Ösophagustumoren, Nutzenbewertung, NCT03615326

Keywords

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

An dem Addendum beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Simon Bogner
- Lisa Junge
- Katrin Nink
- Veronika Schneck
- Anke Schulz

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	v
Abbildungsverzeichnis	vi
Abkürzungsverzeichnis.....	ix
1 Hintergrund.....	1
2 Bewertung.....	2
2.1 Studiencharakteristika.....	2
2.2 Ergebnisse	10
2.2.1 Dargestellte Endpunkte	10
2.2.2 Verzerrungspotenzial	13
2.2.3 Ergebnisse.....	15
2.2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren	22
2.2.5 Zusammenfassung der Ergebnisse	25
2.3 Zusammenfassung.....	25
3 Literatur	27
Anhang A Kaplan-Meier-Kurven zu den betrachteten Endpunkten (PD-L1-positive Population).....	28
A.1 Gesamtmortalität	28
A.2 Morbidität.....	29
A.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität.....	46
A.4 Nebenwirkungen	53
Anhang B Ergebnisse zu Nebenwirkungen	60

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Trastuzumab + FP / CAPOX vs. Placebo + Trastuzumab + FP / CAPOX	4
Tabelle 2: Charakterisierung der PD-L1-positiven Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Trastuzumab + FP / CAPOX vs. Placebo + Trastuzumab + FP / CAPOX.....	5
Tabelle 3: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Trastuzumab + FP / CAPOX vs. Placebo + Trastuzumab + FP / CAPOX.....	7
Tabelle 4: Angaben zur 1. Folgetherapie (mind. 2 Patientinnen und Patienten in mind. 1 Behandlungsarm) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Trastuzumab + FP / CAPOX vs. Placebo + Trastuzumab + FP / CAPOX.....	8
Tabelle 5: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Trastuzumab + 5-Fluorouracil + Cisplatin vs. Placebo + Trastuzumab + 5-Fluorouracil + Cisplatin	10
Tabelle 6: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Trastuzumab + FP / CAPOX vs. Placebo + Trastuzumab + FP / CAPOX.....	12
Tabelle 7: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Trastuzumab + FP / CAPOX vs. Placebo + Trastuzumab + FP / CAPOX.....	14
Tabelle 8: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Trastuzumab + FP / CAPOX vs. Placebo + Trastuzumab + FP / CAPOX.....	16
Tabelle 9: Subgruppen (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Trastuzumab + FP / CAPOX vs. Placebo + Trastuzumab + FP / CAPOX.....	23
Tabelle 10: Pembrolizumab in Kombination mit Trastuzumab sowie einer fluoropyrimidin- und platinbasierten Chemotherapie – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	26
Tabelle 11: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Trastuzumab + FP / CAPOX vs. Placebo + Trastuzumab + FP / CAPOX.....	60
Tabelle 12: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Trastuzumab + FP / CAPOX vs. Placebo + Trastuzumab + FP / CAPOX.....	65
Tabelle 13: Häufige schwere UEs (CTCAE ≥ 3) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Trastuzumab + FP / CAPOX vs. Placebo + Trastuzumab + FP / CAPOX.....	66
Tabelle 14: Abbruch wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Trastuzumab + FP / CAPOX vs. Placebo + Trastuzumab + FP / CAPOX.....	68

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamtüberleben (Studie KEYNOTE-811, PD-L1-positive Population).....	28
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Fatigue (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Studie KEYNOTE-811, PD-L1-positive Population)	29
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Übelkeit und Erbrechen (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Studie KEYNOTE-811, PD-L1-positive Population)	30
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schmerzen (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Studie KEYNOTE-811, PD-L1-positive Population).....	31
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Dyspnoe (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Studie KEYNOTE-811, PD-L1-positive Population)	32
Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schlaflosigkeit (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Studie KEYNOTE-811, PD-L1-positive Population).....	33
Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Appetitverlust (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Studie KEYNOTE-811, PD-L1-positive Population).....	34
Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verstopfung (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Studie KEYNOTE-811, PD-L1-positive Population).....	35
Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Diarrhö (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Studie KEYNOTE-811, PD-L1-positive Population)	36
Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Angst (EORTC QLQ-STO22, Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Studie KEYNOTE-811, PD-L1-positive Population)	37
Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Körperbild (EORTC QLQ-STO22, Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Studie KEYNOTE-811, PD-L1-positive Population).....	38
Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Mundtrockenheit (EORTC QLQ-STO22, Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Studie KEYNOTE-811, PD-L1-positive Population)	39
Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Dysphagie (EORTC QLQ-STO22, Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Studie KEYNOTE-811, PD-L1-positive Population).....	40

Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Einschränkungen beim Essen (EORTC QLQ-STO22, Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Studie KEYNOTE-811, PD-L1-positive Population).....	41
Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schmerz (EORTC QLQ-STO22, Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Studie KEYNOTE-811, PD-L1-positive Population).....	42
Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Reflux (EORTC QLQ-STO22, Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Studie KEYNOTE-811, PD-L1-positive Population).....	43
Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Geschmacksstörungen (EORTC QLQ-STO22, Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Studie KEYNOTE-811, PD-L1-positive Population)	44
Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS, Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 15 Punkte, Studie KEYNOTE-811, PD-L1-positive Population).....	45
Abbildung 19: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt globaler Gesundheitszustand (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Studie KEYNOTE-811, PD-L1-positive Population).....	46
Abbildung 20: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt körperliche Funktion (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Studie KEYNOTE-811, PD-L1-positive Population).....	47
Abbildung 21: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Rollenfunktion (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Studie KEYNOTE-811, PD-L1-positive Population).....	48
Abbildung 22: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt emotionale Funktion (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Studie KEYNOTE-811, PD-L1-positive Population).....	49
Abbildung 23: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt kognitive Funktion (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Studie KEYNOTE-811, PD-L1-positive Population).....	50
Abbildung 24: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach Alter (Jahre) (< 65 vs. ≥ 65) für die Funktionsskala kognitive Funktion des EORTC QLQ-C30 (Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Studie KEYNOTE-811, PD-L1-positive Population)	51
Abbildung 25: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt soziale Funktion (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Studie KEYNOTE-811, PD-L1-positive Population).....	52
Abbildung 26: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt SUEs (Studie KEYNOTE-811, PD-L1-positive Population).....	53
Abbildung 27: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt schwere UEs (Studie KEYNOTE-811, PD-L1-positive Population)	54

Abbildung 28: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach Alter (Jahre) (< 65 vs. ≥ 65) für den Endpunkt schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)	54
Abbildung 29: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Abbruch wegen UEs (Studie KEYNOTE-811, PD-L1-positive Population)	55
Abbildung 30: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt immunvermittelte SUEs (Studie KEYNOTE-811, PD-L1-positive Population)	56
Abbildung 31: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt immunvermittelte schwere UEs (Studie KEYNOTE-811, PD-L1-positive Population)	57
Abbildung 32: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, UE) (Studie KEYNOTE-811, PD-L1-positive Population)	58
Abbildung 33: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC, UE) (Studie KEYNOTE-811, PD-L1-positive Population)	59

Abkürzungsverzeichnis

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

1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 08.05.2024 mit ergänzenden Bewertungen zum Projekt A24-01 (Pembrolizumab – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V) [1] beauftragt.

Der Auftrag umfasst die Bewertung der Studie KEYNOTE-811 unter Berücksichtigung der Vergleichstherapien mit Oxaliplatin in der relevanten Patientenpopulation (PD-L1 exprimierende Tumoren, CPS $\geq$ 1) unter Berücksichtigung der Angaben im Dossier [2].

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird dem G-BA übermittelt. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2 Bewertung

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Pembrolizumab in Kombination mit Trastuzumab und einer fluoropyrimidin- und platinbasierten Chemotherapie im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie zur Erstlinienbehandlung bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem, nicht resezierbarem oder metastasierendem humaner-epidermaler-Wachstumsfaktorrezeptor-2(HER2)-positivem Adenokarzinoms des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs mit Programmed-Cell-Death-Ligand-1(PD-L1)-exprimierenden Tumoren (Combined Positive Score [CPS] ≥ 1) hat der pU die Studie KEYNOTE-811 vorgelegt.

Wie in der Dossierbewertung A24-01 [1] dargelegt, wurden die Auswertungen für die vom pU vorgelegte Teilpopulation mit einer PD-L1-Expression ≥ 1 % (CPS ≥ 1 , nachfolgend als PD-L1-positive Population bezeichnet) der Studie KEYNOTE-811 zum Vergleich von Pembrolizumab in Kombination mit Trastuzumab und einer fluoropyrimidin- und platinbasierten Chemotherapie mit einer Therapie mit Trastuzumab und einer fluoropyrimidin- und platinbasierten Chemotherapie nicht für die Nutzenbewertung herangezogen, da die zweckmäßige Vergleichstherapie nicht umgesetzt wurde. Die in der Studie eingesetzte Vergleichstherapie umfasst dabei sowohl Regime mit der Platinkomponente Oxaliplatin wie auch Regime mit der Komponente Cisplatin. Als zweckmäßige Vergleichstherapie hat der G-BA eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe festgelegt unter Auswahl von:

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

Im Folgenden werden auftragsgemäß die Ergebnisse der Studie KEYNOTE-811 für die PD-L1-positive Population unter Berücksichtigung der Vergleichstherapien mit Oxaliplatin (Capecitabin und Oxaliplatin [CAPOX]) dargestellt. Damit geht die gesamte PD-L1-positive Population der globalen Kohorte der Studie in die Bewertung ein.

2.1 Studiencharakteristika

Eine ausführliche Charakterisierung der Studie KEYNOTE-811 findet sich in der Dossierbewertung A24-01 [1].

Für die vorliegende Bewertung ist analog zum Vorgehen in der Dossierbewertung A24-01 [1] der jüngste, 3. Datenschnitt vom 29.03.2023 (geplante Interimsanalyse nach mindestens 606 Ereignissen im Endpunkt PFS) relevant.

Über die Angaben in A24-01 hinaus wird angemerkt, dass die nun auch betrachtete Gabe der Kombinationschemotherapien mit Oxaliplatin zwar außerhalb der Zulassung erfolgt, aber - auch die Dosierung betreffend – im Einklang mit Leitlinienempfehlungen steht [3].

In der vorliegenden Indikation ist Pembrolizumab ohne Beschränkung der maximalen Therapiedauer zugelassen. In der Studie KEYNOTE-811 war die Behandlung mit Pembrolizumab hingegen auf maximal 35 Zyklen (was ca. 2 Jahren entspricht) beschränkt. Zum 3. Datenschnitt hatten mindestens 24 Patientinnen und Patienten der PD-L1-positiven Population im Interventionsarm die maximale Dauer der Studienmedikation erreicht. Es ist unklar, für wie viele Patientinnen und Patienten nach Ende der 35 Zyklen zum 3. Datenschnitt entsprechend der Zulassung eine Weiterbehandlung mit Pembrolizumab angezeigt gewesen wäre.

Geplante Dauer der Nachbeobachtung

Die Tabelle 1 zeigt die geplante Dauer der Nachbeobachtung der PD-L1-positiven Population für die einzelnen Endpunkte.

Tabelle 1: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Trastuzumab + FP / CAPOX vs. Placebo + Trastuzumab + FP / CAPOX

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

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

Lebensqualität und Nebenwirkungen – wie das Überleben – über den gesamten Zeitraum erhoben werden.

Charakterisierung der PD-L1-positiven Population

Tabelle 2 zeigt die Charakteristika der PD-L1-positiven Population in der Studie KEYNOTE-811.

Tabelle 2: Charakterisierung der PD-L1-positiven Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Trastuzumab + FP / CAPOX vs. Placebo + Trastuzumab + FP / CAPOX (mehrsseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Pembrolizumab + Trastuzumab + FP / CAPOX N = 298	Placebo + Trastuzumab + FP / CAPOX N = 296
KEYNOTE-811		
Alter [Jahre], MW (SD)	61 (12)	61 (11)
Geschlecht [w / m], %	19 / 81	20 / 80
geografische Region, n (%)		
Westeuropa/Israel/Nordamerika/Australien	97 (33)	96 (32)
Asien	96 (32)	96 (32)
Rest der Welt	105 (35)	104 (35)
Chemotherapie, n (%)		
CAPOX	251 (84)	253 (85)
FP	47 (16)	43 (15)
ECOG-PS, n (%)		
0	127 (43)	122 (41)
1	171 (57)	174 (59)
Primäre Lokalisation, n (%)		
gastroösophagealer Übergang	97 (33)	99 (33)
Magen	201 (67)	197 (67)
Krankheitsstatus, n (%)		
lokal fortgeschritten	8 (3)	6 (2)
metastasierend	290 (97)	290 (98)
HER2-Status, n (%)		
IHC 1+	1 (< 1)	1 (< 1)
IHC 2+ ISH zweideutig	0 (0)	1 (< 1)
IHC 2+ ISH negativ	1 (< 1)	1 (< 1)
IHC 2+ ISH positiv	51 (17)	68 (23)
IHC 3+	245 (82)	225 (76)
Vorherige Gastrektomie / Ösophagektomie, n (%)		
ja	36 (12)	47 (16)
nein	262 (88)	249 (84)

Tabelle 2: Charakterisierung der PD-L1-positiven Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Trastuzumab + FP / CAPOX vs. Placebo + Trastuzumab + FP / CAPOX (mehrsseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Pembrolizumab + Trastuzumab + FP / CAPOX N = 298	Placebo + Trastuzumab + FP / CAPOX N = 296
Therapieabbruch, n (%)	k. A. ^a	k. A. ^a
Studienabbruch, n (%)	k. A. ^a	k. A. ^a
a. Angaben zu Therapie- und Studienabbrüchen liegen zum 3. Datenschnitt nur für die Gesamtpopulation ohne Einschränkung des CPS vor. Zum 2. Datenschnitt liegen Daten für die Population mit CPS ≥ 1 vor: Davon brachen im Interventionsarm 214 (72 %) vs. im Vergleichsarm 245 (83 %) Patientinnen und Patienten die Therapie ab. Häufige Therapieabbruchgründe waren fortschreitende Erkrankung (51 % vs. 63 % der Patientinnen und Patienten), unerwünschte Ereignisse (10 % vs. 9 %) und klinische Progression (4 % vs. 6 %). Außerdem kam es im Interventionsarm bei 167 (56 %) vs. im Vergleichsarm 184 (62 %) der Patientinnen und Patienten zum Studienabbruch. Häufigster Studienabbruchgrund war Tod (56 % vs. 61 %). CAPOX: Capecitabin + Oxaliplatin; CPS: Combined Positive Score; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; FP: 5-Fluorouracil + Cisplatin; HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2; IHC: Immunhistochemie; ISH: in situ Hybridisierung; k. A.: keine Angabe; m: männlich; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten mit positivem PD-L1 Status (CPS ≥ 1); PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; w: weiblich		

Die demografischen und klinischen Charakteristika der PD-L1-positiven Population in der Studie KEYNOTE-811 sind zwischen den beiden Behandlungsarmen weitestgehend vergleichbar.

Die Patientinnen und Patienten waren im Mittel in beiden Armen 61 Jahre alt. In beiden Armen waren mit circa 80 % überwiegend Männer eingeschlossen. Etwa 33 % aller Patientinnen und Patienten kamen aus Westeuropa, Israel, Nordamerika oder Australien. Einen Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance Status von 1 wiesen 57 % bzw. 59 % der Patientinnen und Patienten auf, fast alle hatten eine metastasierte Erkrankung (97 % vs. 98 %). Die primäre Lokalisation des Karzinoms war in beiden Armen bei 67 % der Patientinnen und Patienten der Magen.

Angaben zu Therapie- und Studienabbrüchen liegen zum 3. Datenschnitt für die PD-L1-positive Teilpopulation nicht vor.

Angaben zum Studienverlauf

Tabelle 3 zeigt die mediane und mittlere Behandlungsdauer der PD-L1-positiven Population und die mediane und mittlere Beobachtungszeit für den Endpunkt Gesamtüberleben sowie die Endpunktkategorien Morbidität und Nebenwirkungen.

Tabelle 3: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Trastuzumab + FP / CAPOX vs. Placebo + Trastuzumab + FP / CAPOX

Studie Dauer Studienphase Endpunktkategorie	Pembrolizumab + Trastuzumab + FP / CAPOX N ^a = 298	Placebo + Trastuzumab + FP / CAPOX N ^a = 296
KEYNOTE-811		
Behandlungsdauer [Monate]		
Median [Min; Max]	10,2 [k. A.]	7,1 [k. A.]
Mittelwert (SD)	k. A.	k. A.
Beobachtungsdauer [Monate] ^b		
Gesamtüberleben		
Median [Min; Max]	16,9 [k. A.]	13,9 [k. A.]
Mittelwert (SD)	k. A.	k. A.
Morbidity (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-STO22, EQ-5D VAS)		
Median [Min; Max]	11,1 [k. A.]	7,8 [k. A.]
Mittelwert (SD)	k. A.	k. A.
gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)		
Median [Min; Max]	11,1 [k. A.]	7,8 [k. A.]
Mittelwert (SD)	k. A.	k. A.
Nebenwirkungen		
UEs und schwere UEs (CTCAE ≥ 3)		
Median [Min; Max]	10,9 [k. A.]	8,0 [k. A.]
Mittelwert (SD)	k. A.	k. A.
SUEs		
Median [Min; Max]	12,3 [k. A.]	9,9 [k. A.]
Mittelwert (SD)	k. A.	k. A.
a. Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten mit positivem PD-L1 Status (CPS ≥ 1).		
b. Der pU macht keine Angabe zur Methode der Berechnung.		
CAPOX: Capecitabin + Oxaliplatin; CPS: Combined Positive Score; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events;; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30; EORTC QLQ-STO22: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Gastric Cancer 22; FP: 5-Fluorouracil + Cisplatin; k. A.: keine Angabe; Max: Maximum; Min: Minimum; N: Anzahl Patientinnen und Patienten; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala		

Die mediane Behandlungsdauer ist im Interventionsarm mit 10,2 Monaten länger als im Kontrollarm mit 7,1 Monaten. Die Beobachtungsdauer für die Endpunkte der Kategorien Morbidity und Nebenwirkungen sind jeweils gemäß Studienprotokoll an die Behandlungsdauer gekoppelt und somit verkürzt. Im Fall der patientenberichteten Endpunkte ist die Beobachtung

zusätzlich auf maximal 12 Monate (+ 30 Tage) begrenzt (siehe Dossierbewertung A24-01 [1]). Dies führt für beide Endpunktkategorien zu unterschiedlichen Beobachtungsdauern in beiden Armen. Für das Gesamtüberleben beträgt die mediane Beobachtungszeit zum 3. Datenschnitt im Interventionsarm 16,9 Monate und im Kontrollarm 13,9 Monate.

Angaben zu Folgetherapien

Der pU legt Angaben zur 1. Folgetherapie auf Wirkstoffebene vor. Tabelle 4 zeigt, welche Folgetherapien Patientinnen und Patienten der PD-L1-positiven Population nach Beendigung der Studienmedikation erhalten haben.

Tabelle 4: Angaben zur 1. Folgetherapie^a (mind. 2 Patientinnen und Patienten in mind. 1 Behandlungsarm) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Trastuzumab + FP / CAPOX vs. Placebo + Trastuzumab + FP / CAPOX (mehreseitige Tabelle)

Studie Folgetherapie Kategorie Wirkstoffklasse ^b Wirkstoff	Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie n (%)	
	Pembrolizumab + Trastuzumab + FP / CAPOX	Placebo + Trastuzumab + FP / CAPOX
	N = 298	N = 296
KEYNOTE-811		
gesamt mit Folgetherapie	139 (46,6) ^c	162 (54,7) ^c
Radiotherapie	15 (5,0)	9 (3,0)
systemische Therapie	124 (41,6)	153 (51,7)
Taxane	57 (19,1)	91 (30,7)
Paclitaxel	44 (14,8)	68 (23,0)
nab-Paclitaxel	5 (1,7)	8 (2,7)
Docetaxel	8 (2,7)	15 (5,1)
Platinderivate	17 (5,7)	21 (7,1)
Cisplatin	7 (2,4)	8 (2,7)
Oxaliplatin	8 (2,7)	11 (3,7)
Carboplatin	2 (0,7)	2 (0,7)
Topoisomerase-Inhibitoren	24 (8,1)	18 (6,1)
Irinotecan	24 (8,1)	18 (6,1)
Pyrimidin-Analoga	40 (13,4)	38 (12,8)
5-Fluorouracil	25 (8,4) ^c	19 (6,4) ^c
Capecitabin	8 (2,7)	12 (4,1)
Tegafur/Gimeracil/Oteracil	6 (2,0)	5 (1,7)
Tegafur	1 (0,3)	2 (0,7)
HER2-gerichtete Therapien	34 (11,4) ^c	36 (12,2) ^c
Trastuzumab	26 (8,7)	21 (7,1)
Trastuzumab-Deruxtecan	7 (2,4)	5 (1,7)
Pyrotinib	0	5 (1,7)

Tabelle 4: Angaben zur 1. Folgetherapie^a (mind. 2 Patientinnen und Patienten in mind. 1 Behandlungsarm) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Trastuzumab + FP / CAPOX vs. Placebo + Trastuzumab + FP / CAPOX (mehreseitige Tabelle)

Studie Folgetherapie Kategorie Wirkstoffklasse ^b Wirkstoff	Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie n (%)	
	Pembrolizumab + Trastuzumab + FP / CAPOX	Placebo + Trastuzumab + FP / CAPOX
	N = 298	N = 296
PD-1/PD-L1 Inhibitoren	2 (0,7)	10 (3,4)
Pembrolizumab	0	4 (1,4)
Sintilimab	0	3 (1,0)
VEGF-gerichtete Therapie	32 (10,7) ^c	43 (14,5) ^c
Ramucirumab	28 (9,4)	39 (13,2)
Studienpräparate	7 (2,4)	9 (3,0)
a. Angaben zu späteren als der 1. Folgetherapie liegen nicht vor. b. Bei mehreren verabreichten systemischen Therapien einer Wirkstoffklasse wird die Patientin / der Patient lediglich einmal gezählt. Erfolgt die Therapie mit Wirkstoffen aus verschiedenen Wirkstoffklassen, so wird die Patientin / der Patient mehrfach gezählt. c. eigene Berechnung CAPOX: Capecitabin + Oxaliplatin; CPS: Combined Positive Score; FP: 5-Fluorouracil + Cisplatin; HER2: Human Epidermal Growth Factor Receptor 2; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten mit positivem PD-L1 Status (CPS $\geq$ 1); PD-1: Programmed Cell Death Protein 1; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; VEGF: Vascular Epidermal Growth Factor		

Insgesamt erhielten 42 % der Patientinnen und Patienten im Interventionsarm und 52 % im Vergleichsarm eine systemische Folgetherapie. 5 % bzw. 3 % der Patientinnen und Patienten erhielten als 1. Folgetherapie eine Radiotherapie. Keine Folgetherapie erhielten im Interventionsarm 62 (21 %) und im Vergleichsarm 36 (12 %) der noch unter Beobachtung stehenden Patientinnen und Patienten. Ohne eine Folgetherapie erhalten zu haben verstarben zudem in beiden Armen jeweils 33 % der Patientinnen und Patienten.

Die eingesetzten Folgetherapien entsprechen weitgehend den Therapieempfehlungen der aktuellen Leitlinien. Insbesondere werden gemäß der S-3 Leitlinien zur Diagnostik und Therapie des Magenkarzinoms und der Plattenepithelkarzinome und Adenokarzinome des Ösophagus unabhängig vom HER2-Status Irinotecan, Paclitaxel, Docetaxel sowie Ramucirumab allein oder in Kombination mit Paclitaxel empfohlen [4,5]. Von den PD-L1-positiven Patientinnen und Patienten der Studie erhielten als 1. Folgetherapie 8,1 % vs. 6,1 % Irinotecan, 19,1 % vs. 30,7 % ein Taxan und 9,4 % vs. 13,2 % Ramucirumab. Eine Zulassung für die Zweitlinie besteht nur für Ramucirumab allein oder in Kombination mit Paclitaxel. Zudem ist seit Dezember 2022 Trastuzumab-Deruxtecan als Monotherapie bei Erwachsenen mit fortgeschrittenem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen

Übergangs (GEJ), die bereits ein vorhergehendes Trastuzumab-basiertes Therapieschema erhalten haben, zugelassen [6]. Der Anteil der in der Zweitlinie mit Trastuzumab-Deruxtecan behandelten Patientinnen und Patienten in der PD-L1-positiven Population ist gering (2,4 % vs. 1,7 %). Aktuell gibt es allerdings keine eindeutigen Leitlinienempfehlungen für die Behandlung mit Trastuzumab-Deruxtecan in der Zweitlinie. Während die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie bei HER2-positivem Magenkarzinom oder Ösophaguskarzinom bei Patientinnen und Patienten mit Trastuzumab-Behandlung in der Erstlinie ausschließlich Trastuzumab-Deruxtecan als Zweitlinientherapie empfiehlt [7,8], wird in anderen Leitlinien Trastuzumab-Deruxtecan als eine von mehreren Therapieoptionen genannt [3,9]. Da der Stellenwert von Trastuzumab-Deruxtecan im vorliegenden Anwendungsgebiet noch unklar ist, bleibt der geringe Einsatz als Folgetherapie in der vorliegenden Bewertung ohne weitere Konsequenz.

Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene)

Tabelle 5 zeigt das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial (Verzerrungspotenzial auf Studienebene).

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

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

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

2.2 Ergebnisse

2.2.1 Dargestellte Endpunkte

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen:

- Mortalität
 - Gesamtüberleben

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

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

Tabelle 6 zeigt, für welche Endpunkte in der eingeschlossenen Studie Daten zur Verfügung stehen.

Tabelle 6: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Trastuzumab + FP / CAPOX vs. Placebo + Trastuzumab + FP / CAPOX

Studie	Endpunkte										
	Gesamtüberleben	Symptomatik (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-STO22)	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)	SUEs ^a	Schwere UEs ^{a, b}	Abbruch wegen UEs ^{a, c}	Herzerkrankungen (SOC, schwere UEs ^b)	Immunvermittelte SUEs ^d	Immunvermittelte schwere UEs ^{b, d}	Weitere spezifische UEs ^e
KEYNOTE-811	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja
a. Folgende Progressionsereignisse der Grunderkrankung gemäß MedDRA sind nicht enthalten: „Progression einer Neubildung“, „Progression einer bösartigen Neubildung“ und „Progression einer Erkrankung“. b. Schwere UEs sind operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3. c. Abbruch von ≥ 1 Wirkstoffkomponente d. Herangezogen wird jeweils die Operationalisierung der pU-spezifischen MedDRA PT-Sammlung aus dem Endpunkt unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse („AEOSI, Version 23“). e. Betrachtet werden die folgenden Ereignisse (codiert nach MedDRA): Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, UEs), Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC, UEs) CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30; EORTC QLQ-STO22: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Gastric Cancer 22; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: Visuelle Analogskala											

Anmerkungen zu Endpunkten und Analysen

Validität des EORTC QLQ-STO22 für die betrachtete Patientenpopulation

Der EORTC QLQ-STO22 ist ein magenkrebsspezifisches Zusatzmodul zum EORTC QLQ-C30. Für Patientinnen und Patienten mit Karzinom des GEJ existiert kein spezifischer Fragebogen der EORTC. Für Patientinnen und Patienten mit Karzinom des Magens, des Ösophagus oder des GEJ wurde der European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Oesophago-Gastric 25 (QLQ-OG25) entwickelt. Ein Abgleich der Items des QLQ-OG25 mit dem QLQ-STO22 ergibt eine weitgehende Übereinstimmung der beiden Instrumente. In Anbetracht der weitgehenden Übereinstimmung zwischen dem QLQ-STO22 und QLQ-OG25 erscheint der QLQ-STO22 in der vorliegenden Situation für die betrachtete Patientenpopulation hinreichend valide, auch wenn dieser primär nur für das Magenkarzinom entwickelt wurde.

Patientenberichtete Endpunkte, Beobachtungsdauer

Der pU legt in seinem Dossier für die patientenberichteten Endpunkte Auswertungen zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 10 Punkte für den EORTC QLQ-C30 und den EORTC QLQ-STO22 und um mindestens 15 Punkte für die EQ-5D VAS in Form von Ereigniszeitanalysen vor.

Eine Erhebung patientenberichteter Endpunkte erfolgte in der Studie KEYNOTE-811 während der Behandlung für maximal 1 Jahr oder bis zum Behandlungsende, je nachdem was zuerst eintritt, und 30 Tage nach Behandlungsende.

Die Beobachtungsdauer der patientenberichteten Endpunkte ist somit stark verkürzt und durch die Kopplung an die Behandlungsdauer zwischen den Behandlungsarmen unterschiedlich, siehe Tabelle 3. Dies hat Einfluss auf das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse (siehe Abschnitt 2.2.2).

Immunvermittelte UEs

Der pU legt im Modul 4 A des Dossiers Analysen zu im statistischen Analyseplan prädefinierten UEs von besonderem Interesse (Adverse Events of Special Interest [AEOSI]) vor. Diese Operationalisierung mit der zugrunde liegenden Sammlung von PTs wird als hinreichende Annäherung für die immunvermittelten UEs angesehen. Es werden dabei sowohl die schweren UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) als auch SUEs betrachtet. Eine Auswertung auf Ebene von PTs oder übergeordneten Kategorien liegt für den jüngsten, 3. Datenschnitt für die PD-L1-positive Population nicht vor.

2.2.2 Verzerrungspotenzial

Tabelle 7 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der relevanten Endpunkte für die PD-L1-positive Population.

Tabelle 7: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Trastuzumab + FP / CAPOX vs. Placebo + Trastuzumab + FP / CAPOX

Studie	Studienebene	Endpunkte										
		Gesamtüberleben	Symptomatik (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-STO22)	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)	SUEs ^a	Schwere UEs ^{a, b}	Abbruch wegen UEs ^{a, c}	Herzerkrankungen (SOC, schwere UEs ^b)	Immunvermittelte SUEs ^d	Immunvermittelte schwere UEs ^{b, d}	Weitere spezifische UEs ^e
KEYNOTE-811	N	N	H ^f	H ^f	H ^f	H ^f	H ^f	N ^g	H ^f	H ^f	H ^f	H ^f

a. Folgende Progressionsereignisse der Grunderkrankung gemäß MedDRA sind nicht enthalten: „Progression einer Neubildung“, „Progression einer bösartigen Neubildung“ und „Progression einer Erkrankung“.

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

c. Abbruch von ≥ 1 Wirkstoffkomponente

d. Herangezogen wird jeweils die Operationalisierung der pU-spezifischen MedDRA PT-Sammlung aus dem Endpunkt unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse („AEOSI, Version 23“).

e. Betrachtet werden die folgenden Ereignisse (codiert nach MedDRA): Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, UEs), Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC, UEs)

f. unvollständige Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen bei unterschiedlich langer Nachbeobachtung

g. Trotz niedrigen Verzerrungspotenzials wird für den Endpunkt Abbruch wegen UEs von einer eingeschränkten Ergebnissicherheit ausgegangen.

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30; EORTC QLQ-STO22: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Gastric Cancer 22; FP: 5-Fluorouracil + Cisplatin; H: hoch; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; N: niedrig; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala

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

Für die Ergebnisse zu den Endpunkten zur Symptomatik, gemessen mit dem EORTC QLQ-C30 und dem EORTC QLQ-STO22, dem Endpunkt Gesundheitszustand, gemessen mit der EQ-5D VAS, sowie zu den Endpunkten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, gemessen mit dem EORTC QLQ-C30, war die Erhebungsdauer unter Behandlung auf maximal ein Jahr + 30 Tage beschränkt. Innerhalb dieses Zeitraums war die Beobachtung außerdem an den Behandlungsabbruch geknüpft. Das Verzerrungspotenzial wird daher aufgrund von

unvollständigen Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen bei unterschiedlich langer Nachbeobachtung als hoch bewertet. Auch das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse der Kategorie Nebenwirkungen wird, mit Ausnahme des Endpunkts Abbruch wegen UEs, als hoch bewertet, denn für alle unerwünschten Ereignisse war die Beobachtung ebenfalls an den Behandlungsabbruch geknüpft.

Für den Endpunkt Abbruch wegen UE ist trotz eines niedrigen Verzerrungspotenzials die Ergebnissicherheit eingeschränkt.

2.2.3 Ergebnisse

Tabelle 8 fasst die Ergebnisse zum Vergleich von Pembrolizumab + Trastuzumab + FP / CAPOX mit Placebo + Trastuzumab + FP / CAPOX bei Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem, nicht resezierbarem oder metastasierendem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des GEJ mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 1) zusammen. Die Daten aus dem Dossier des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt.

Die Kaplan-Meier-Kurven zu den Ereigniszeitanalysen sind in Anhang A dargestellt, wobei Kaplan-Meier-Kurven zu Herzerkrankungen (schwere UEs, CTCAE ≥ 3) nicht vorliegen. Tabellen zu häufigen UEs, SUEs, schweren UEs (CTCAE ≥ 3) und Abbrüchen wegen UEs sind in Anhang B dargestellt. Eine Auflistung der aufgetretenen immunvermittelten UEs, immunvermittelten SUEs und schweren immunvermittelten UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) nach SOC, PT oder gesammelt nach Kategorie liegt nicht vor.

Tabelle 8: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Trastuzumab + FP / CAPOX vs. Placebo + Trastuzumab + FP / CAPOX (mehreseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Pembrolizumab + Trastuzumab + FP / CAPOX		Placebo + Trastuzumab + FP / CAPOX		Pembrolizumab + Trastuzumab + FP / CAPOX vs. Placebo + Trastuzumab + FP / CAPOX
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] ^a Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] ^a Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]; p-Wert ^b
KEYNOTE-811					
Mortalität					
Gesamtüberleben	298	20,0 [17,9; 22,7] 204 (68,5)	296	15,7 [13,5; 18,5] 218 (73,6)	0,77 [0,63; 0,93]; 0,007 ^c
Morbidität					
Symptomatik (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung ^d)					
Fatigue	272	2,1 [1,5; 2,7] 191 (70,2)	274	2,8 [2,2; 4,3] 163 (59,5)	1,22 [0,99; 1,50]; 0,065
Übelkeit und Erbrechen	272	3,0 [2,1; 4,6] 154 (56,6)	274	2,9 [2,3; 4,6] 152 (55,5)	0,97 [0,77; 1,21]; 0,775
Schmerzen	272	9,5 [6,7; n. b.] 123 (45,2)	274	8,5 [5,7; 15,6] 127 (46,4)	0,90 [0,70; 1,16]; 0,423
Dyspnoe	272	11,4 [8,9; n. b.] 113 (41,5)	274	11,5 [9,0; n. b.] 107 (39,1)	1,00 [0,77; 1,30]; > 0,999
Schlaflosigkeit	272	11,4 [9,2; n. b.] 115 (42,3)	274	7,2 [5,6; n. b.] 125 (45,6)	0,78 [0,60; 1,01]; 0,055
Appetitverlust	272	5,1 [2,9; 11,3] 142 (52,2)	274	6,0 [3,5; 11,7] 133 (48,5)	1,04 [0,82; 1,32]; 0,747
Verstopfung	272	n. e. 97 (35,7)	274	n. e. [9,9; n. b.] 96 (35,0)	0,93 [0,70; 1,23]; 0,617
Diarrhö	272	2,8 [2,1; 4,1] 166 (61,0)	274	6,1 [3,0; 11,5] 132 (48,2)	1,30 [1,03; 1,63]; 0,026
Symptomatik (EORTC QLQ-STO22 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung ^d)					
Angst	271	5,0 [3,0; 8,7] 148 (54,6)	273	4,1 [2,4; 6,0] 151 (55,3)	0,85 [0,68; 1,07]; 0,165
Körperbild	271	8,3 [4,8; n. b.] 130 (48,0)	273	11,0 [6,5; n. b.] 116 (42,5)	1,10 [0,86; 1,42]; 0,449
Mundtrockenheit	271	4,4 [3,3; 7,1] 147 (54,2)	273	6,5 [3,1; n. b.] 126 (46,2)	1,09 [0,86; 1,39]; 0,477

Tabelle 8: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Trastuzumab + FP / CAPOX vs. Placebo + Trastuzumab + FP / CAPOX (mehreseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Pembrolizumab + Trastuzumab + FP / CAPOX		Placebo + Trastuzumab + FP / CAPOX		Pembrolizumab + Trastuzumab + FP / CAPOX vs. Placebo + Trastuzumab + FP / CAPOX
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] ^a Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] ^a Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
Dysphagie	271	9,9 [5,9; n. b.] 123 (45,4)	273	8,8 [5,6; n. b.] 119 (43,6)	0,98 [0,76; 1,27]; 0,902
Einschränkungen beim Essen	271	n.b. [10,5; n. b.] 110 (40,6)	273	9,9 [6,3; n. b.] 117 (42,9)	0,87 [0,67; 1,13]; 0,281
Haarausfall			keine geeigneten Daten ^e		
Schmerz	271	n. e. [11,2; n. b.] 97 (35,8)	273	n.b. [13,7; n. b.] 96 (35,2)	0,89 [0,67; 1,18]; 0,410
Reflux	271	4,6 [2,6; 9,0] 147 (54,2)	273	6,8 [4,3; 11,3] 134 (49,1)	1,13 [0,90; 1,44]; 0,297
Geschmacksstörungen	271	2,8 [2,3; 4,6] 158 (58,3)	273	5,6 [2,9; 8,9] 138 (50,5)	1,15 [0,92; 1,45]; 0,226
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS – Zeit bis zur 1. Verschlechterung ^f)	275	16,0 [10,6; n. b.] 114 (41,5)	275	12,7 [8,3; n. b.] 114 (41,5)	0,84 [0,65; 1,10]; 0,205
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
EORTC-QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung ^g					
globaler Gesundheitsstatus	272	5,4 [2,6; 7,0] 148 (54,4)	274	4,7 [3,1; 7,1] 144 (52,6)	0,99 [0,78; 1,25]; 0,927
körperliche Funktion	272	4,3 [3,2; 5,7] 162 (59,6)	274	5,2 [3,5; 7,4] 143 (52,2)	1,08 [0,86; 1,36]; 0,491
Rollenfunktion	272	3,1 [2,3; 4,6] 174 (64,0)	274	4,4 [3,0; 6,0] 149 (54,4)	1,18 [0,95; 1,47]; 0,141
emotionale Funktion	272	11,7 [9,8; n. b.] 110 (40,4)]	274	8,3 [6,0; 11,5] 127 (46,4)	0,75 [0,58; 0,97]; 0,031
kognitive Funktion	272	5,8 [4,1; 8,4] 151 (55,5)	274	6,3 [4,0; 7,4] 140 (51,1)	1,04 [0,82; 1,30]; 0,770
soziale Funktion	272	3,0 [2,1; 4,2] 172 (63,2)	274	5,5 [3,9; 7,1] 149 (54,4)	1,26 [1,01; 1,57]; 0,040

Tabelle 8: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Trastuzumab + FP / CAPOX vs. Placebo + Trastuzumab + FP / CAPOX (mehreseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Pembrolizumab + Trastuzumab + FP / CAPOX		Placebo + Trastuzumab + FP / CAPOX		Pembrolizumab + Trastuzumab + FP / CAPOX vs. Placebo + Trastuzumab + FP / CAPOX
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] ^a Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] ^a Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]; p-Wert ^b
Nebenwirkungen					
UEs ^h (ergänzend dargestellt)	298	0,1 [0,1; 0,1] 296 (99,3)	295	0,1 [0,1; 0,2] 295 (100,0)	–
SUEs ^h	298	17,5 [11,2; 32,7] 143 (48,0)	295	13,8 [7,6; n. b.] 141 (47,8)	0,91 [0,72; 1,15]; 0,430
schwere UEs ^{h, i}	298	3,3 [2,6; 4,2] 220 (73,8)	295	3,5 [2,8; 4,4] 194 (65,8)	1,11 [0,91; 1,35]; 0,292
Abbruch wegen UEs ^h	298	17,1 [11,0; 27,1] 127 (42,6)	295	26,9 [15,9; n. b.] 108 (36,6)	1,06 [0,82; 1,37]; 0,652
Herzerkrankungen (SOC, schwere UEs ⁱ)	298	n. e. 10 (3,4)	295	n. e. 8 (2,7)	1,12 [0,44; 2,84]; 0,811
immunvermittelte UEs ^j (ergänzend dargestellt)			k. A.		
immunvermittelte SUEs ^j	298	n. e. 33 (11,1)	295	n. e. 14 (4,7)	2,19 [1,17; 4,10]; 0,014
immunvermittelte schwere UEs ^{i, j}	298	n. e. 33 (11,1)	295	n. e. 10 (3,4)	3,00 [1,48; 6,09]; 0,002
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, UE)	298	14,9 [10,7; 19,5] 139 (46,6)	295	26,0 [19,6; 37,0] 79 (26,8)	1,74 [1,32; 2,30]; < 0,001
Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC, UE)	298	n. e. 38 (12,8)	295	n. e. 14 (4,7)	2,48 [1,34; 4,59]; 0,004

Tabelle 8: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Trastuzumab + FP / CAPOX vs. Placebo + Trastuzumab + FP / CAPOX (mehreseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Pembrolizumab + Trastuzumab + FP / CAPOX		Placebo + Trastuzumab + FP / CAPOX		Pembrolizumab + Trastuzumab + FP / CAPOX vs. Placebo + Trastuzumab + FP / CAPOX
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] ^a Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] ^a Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
a. Kaplan-Meier-Schätzung, eigene Umrechnung von Wochen in Monate bei Operationalisierungen der Kategorie Nebenwirkungen b. HR, KI und p-Wert: Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Wald-KI und zweiseitigem Wald-Test, stratifiziert nach Region (West-Europa / Israel / Nordamerika / Australien vs. Asien vs. Rest der Welt) und Chemotherapie (FP vs. CAPOX), dabei wird wegen zu kleiner Strata innerhalb Asiens nicht nach Chemotherapie aufgeteilt. Laut Angaben des pU in Modul 4 A wird die Stratifizierung umgesetzt, indem die Stratifizierungsvariablen als Kovariablen in das Modell mit aufgenommen werden. Für die Endpunktkategorie Nebenwirkungen wird ein unstratifiziertes Modell verwendet. c. Im Gegensatz zu den Angaben in Modul 4 A wird im Studienbericht zum 3. Datenschnitt und in der Originalpublikation zu diesem Datenschnitt [10] nicht das stratifizierte, sondern das unstratifizierte HR für die PD-L1-positive Population angegeben. Dieses beträgt 0,81 [0,67, 0,98]; 0,0142 (HR, 95 % KI und einseitiger p-Wert). d. Eine Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Wertebereich der Skala: bis 100). e. Es gingen nur 11 vs. 21 Patientinnen und Patienten in die Auswertung ein. f. Eine Abnahme des Scores um ≥ 15 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Wertebereich der Skala: 0 bis 100). g. Eine Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Wertebereich der Skala: 0 bis 100). h. Folgende Progressionsereignisse der Grunderkrankung gemäß MedDRA sind nicht enthalten: „Progression einer Neubildung“, „Progression einer bösartigen Neubildung“ und „Progression einer Erkrankung“. i. operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3 j. Herangezogen wird jeweils die Operationalisierung der pU-spezifischen MedDRA PT-Sammlung aus dem Endpunkt unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse („AEOSI, Version 23“). AEOSI: Adverse Events of Special Interest; CAPOX: Capecitabin + Oxaliplatin; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire –Core 30; EORTC QLQ-STO22: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire –Gastric Cancer 22; FP: 5-Fluorouracil + Cisplatin; HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; PT: bevorzugter Begriff; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala					

Mortalität

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Vorteil von Pembrolizumab + Trastuzumab + FP / CAPOX im Vergleich mit Placebo + Trastuzumab + FP / CAPOX.

Morbidität

Symptomatik

Daten zu den Endpunkten der Symptomatik wurden mittels der Instrumente EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-STO22 erhoben.

Diarrhö

Für den Endpunkt Diarrhö (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur 1. Verschlechterung) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Nachteil von Pembrolizumab + Trastuzumab + FP / CAPOX im Vergleich mit Placebo + Trastuzumab + FP / CAPOX.

Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Schmerz, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Verstopfung, Angst, Körperbild, Mundtrockenheit, Dysphagie, Einschränkungen beim Essen, Schmerz, Reflux und Geschmacksstörungen

Für die Endpunkte Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Schmerz, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Verstopfung, Angst, Körperbild, Mundtrockenheit, Dysphagie, Einschränkungen beim Essen, Schmerz, Reflux und Geschmacksstörungen zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Haarausfall

Für den Endpunkt Haarausfall liegen keine geeigneten Daten vor.

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Für den Endpunkt Gesundheitszustand, erhoben über die EQ-5D VAS, zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Daten zu den Endpunkten der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden über das Instrument EORTC QLQ-C30 erhoben.

Emotionale Funktion

Für den Endpunkt emotionale Funktion (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur 1. Verschlechterung) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum

Vorteil von Pembrolizumab + Trastuzumab + FP / CAPOX im Vergleich mit Placebo + Trastuzumab + FP / CAPOX.

Soziale Funktion

Für den Endpunkt soziale Funktion (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur 1. Verschlechterung) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Nachteil von Pembrolizumab + Trastuzumab + FP / CAPOX im Vergleich mit Placebo + Trastuzumab + FP / CAPOX.

Kognitive Funktion

Für den Endpunkt kognitive Funktion (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur 1. Verschlechterung) zeigt sich in der gesamten PD-L1-positiven Population kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es liegt jedoch eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter vor. Für Patientinnen und Patienten ≥ 65 Jahren zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Nachteil von Pembrolizumab + Trastuzumab + FP / CAPOX. Für Patientinnen und Patienten < 65 Jahren zeigt sich hingegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Globaler Gesundheitsstatus, körperliche Funktion und Rollenfunktion

Für die Endpunkte globaler Gesundheitsstatus, körperliche Funktion und Rollenfunktion zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Nebenwirkungen

Schwere UEs

Für den Endpunkt schwere UEs zeigt sich in der gesamten PD-L1-positiven Population kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es liegt jedoch eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter vor. Für Patientinnen und Patienten < 65 Jahren zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Nachteil von Pembrolizumab + Trastuzumab + FP / CAPOX. Für Patientinnen und Patienten ≥ 65 Jahren zeigt sich hingegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Abbruch wegen UEs

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs zeigt sich in der gesamten PD-L1-positiven Population kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

SUEs

Für den Endpunkt SUEs zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Spezifische UEs

Herzerkrankungen (schwere UEs)

Für den Endpunkt Herzerkrankungen (schwere UEs) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Immunvermittelte SUEs und immunvermittelte schwere UEs

Für den Endpunkt immunvermittelte SUEs und immunvermittelte schwere UEs zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Nachteil von Pembrolizumab + Trastuzumab + FP / CAPOX im Vergleich mit Placebo + Trastuzumab + FP / CAPOX.

Infektionen und parasitäre Erkrankungen (UEs), Erkrankungen der Nieren und Harnwege (UEs)

Für die Endpunkte Infektionen und parasitäre Erkrankungen (UEs) und Erkrankungen der Nieren und Harnwege (UEs) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Nachteil von Pembrolizumab + Trastuzumab + FP / CAPOX im Vergleich mit Placebo + Trastuzumab + FP / CAPOX.

2.2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

Für die vorliegende Nutzenbewertung werden die folgenden potenziellen Effektmodifikatoren betrachtet:

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

Subgruppenanalysen zu den 3 genannten Merkmalen waren a priori geplant. Für die Endpunkte immunvermittelte SUEs und immunvermittelte schwere UEs fehlen Subgruppenanalysen vollständig.

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.

Die Ergebnisse sind in Tabelle 9 dargestellt. Kaplan-Meier-Kurven zu den Subgruppenergebnissen sind in Anhang A dargestellt.

Tabelle 9: Subgruppen (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Trastuzumab + FP / CAPOX vs. Placebo + Trastuzumab + FP / CAPOX (mehreseitige Tabelle)

Studie Endpunkt Merkmal Subgruppe	Pembrolizumab + Trastuzumab + FP / CAPOX		Placebo + Trastuzumab + FP / CAPOX		Pembrolizumab + Trastuzumab + FP / CAPOX vs. Placebo + Trastuzumab + FP / CAPOX	
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] ^a Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] ^a Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI] ^b	p- Wert ^b
Keynote-811						
Morbidität						
Gesundheitsbezogene Lebensqualität						
EORTC QLQ-C30, Kognitive Funktion – Zeit bis zur 1. Verschlechterung^c						
Alter						
< 65 Jahre	160	6,2 [4,1; n. b.] 81 (50,6)	155	4,4 [2,5; 7,0] 90 (58,1)	0,80 [0,59; 1,08]	0,147
≥ 65 Jahre	112	4,2 [2,7; 7,3] 70 (62,5)	119	7,6 [4,7; n. b.] 50 (42,0)	1,56 [1,08; 2,24]	0,017
Gesamt					Interaktion ^d :	0,005
Nebenwirkungen						
schwere UEs^e						
Alter						
< 65 Jahre	174	3,1 [2,2; 4,2] 135 (77,6)	164	4,4 [2,9; 8,9] 99 (60,4)	1,36 [1,05; 1,76]	0,020
≥ 65 Jahre	124	3,3 [2,2; 5,3] 85 (68,5)	131	2,8 [2,0; 3,7] 95 (72,5)	0,86 [0,64; 1,15]	0,308
Gesamt					Interaktion ^d :	0,019

Tabelle 9: Subgruppen (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Trastuzumab + FP / CAPOX vs. Placebo + Trastuzumab + FP / CAPOX (mehreseitige Tabelle)

Studie Endpunkt Merkmal Subgruppe	Pembrolizumab + Trastuzumab + FP / CAPOX		Placebo + Trastuzumab + FP / CAPOX		Pembrolizumab + Trastuzumab + FP / CAPOX vs. Placebo + Trastuzumab + FP / CAPOX	
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] ^a Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] ^a Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI] ^b	p- Wert ^b
a. Kaplan-Meier-Schätzung; eigene Umrechnung von Wochen in Monate, wenn nicht schon in Monaten angegeben. b. HR, KI und p-Wert: Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Wald-KI und zweiseitigem Wald-Test bzw. Score-Test, bei 0 Ereignissen in einem Arm, unstratifiziert c. Eine Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Wertebereich der Skala: 0 bis 100). d. Likelihood-Ratio-Test; Cox-Proportional-Hazards-Regressionsmodell mit Behandlung, Subgruppenmerkmal und Interaktionsterm zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal e. operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3 CAPOX: Capecitabin + Oxaliplatin; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire –Core 30; EORTC QLQ-STO22: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Gastric Cancer 22; FP: 5-Fluorouracil + Cisplatin; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; PT: bevorzugter Begriff; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis						

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Kognitive Funktion (EORTC-QLQ-C30)

Für den Endpunkt Kognitive Funktion (gemessen mit dem Instrument EORTC QLQ-C30) liegt eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter vor. Für Patientinnen und Patienten ≥ 65 Jahren zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Nachteil von Pembrolizumab + Trastuzumab + FP / CAPOX. Für Patientinnen und Patienten < 65 Jahren zeigt sich hingegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Nebenwirkungen

Schwere UEs

Für den Endpunkt schwere UEs liegt eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter vor. Für Patientinnen und Patienten < 65 Jahren zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied

zwischen den Behandlungsgruppen zum Nachteil von Pembrolizumab + Trastuzumab + FP / CAPOX. Für Patientinnen und Patienten ≥ 65 Jahren zeigt sich hingegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

2.2.5 Zusammenfassung der Ergebnisse

Insgesamt zeigt sich zum 3. Datenschnitt am 23.03.2023 für folgende Endpunkte ein Vorteil von Pembrolizumab in Kombination mit Trastuzumab und FP / CAPOX gegenüber Placebo in Kombination mit Trastuzumab und FP / CAPOX:

- Gesamtüberleben
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30, emotionale Funktion)

Nachteile zeigten sich für die Endpunkte

- Symptomatik (EORTC QLQ-C30, Diarrhö)
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30, soziale Funktion)
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC-QLQ-C30, kognitive Funktion) bei Patientinnen und Patienten ≥ 65 Jahren
- schwere UEs bei Patientinnen und Patienten < 65 Jahren
- immunvermittelte SUEs
- immunvermittelte schwere UEs
- Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, UE)
- Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC, UE)

2.3 Zusammenfassung

Die Aussage zum Zusatznutzen von Pembrolizumab in Kombination mit Trastuzumab sowie einer fluoropyrimidin- und platinbasierten Chemotherapie gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie ändert sich nicht im Vergleich zur Dossierbewertung A24-01 [1].

Die nachfolgende Tabelle 10 zeigt das Ergebnis der Nutzenbewertung von Pembrolizumab unter Berücksichtigung der Dossierbewertung A24-01 und des vorliegenden Addendums.

Tabelle 10: Pembrolizumab in Kombination mit Trastuzumab sowie einer fluoropyrimidin- und platinbasierten Chemotherapie – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem, nicht resezierbarem oder metastasierendem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 1); Erstlinientherapie ^b	▪ Trastuzumab in Kombination mit Capecitabin und Cisplatin - oder ▪ Trastuzumab in Kombination mit 5-Fluoruracil und Cisplatin	Zusatznutzen nicht belegt
a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Für die Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass für sie in der Regel eine Strahlentherapie mit kurativer Zielsetzung nicht angezeigt ist. CPS: Combined Positive Score; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor-2; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

3 Literatur

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Pembrolizumab (Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs, HER2-positiv), Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2024 [Zugriff: 02.04.2024]. URL: <https://doi.org/10.60584/A24-01>.
2. MSD Sharp & Dohme. Pembrolizumab (KEYTRUDA); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2023 [Zugriff: 09.04.2024]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1002/#dossier>.
3. National Comprehensive Cancer Network. Gastric Cancer; NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology; Version 1.2024 [online]. 2024 [Zugriff: 21.05.2024]. URL: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1434>.
4. Leitlinienprogramm Onkologie. S3-Leitlinie Magenkarzinom, Langversion 2.0; AWMF Registernummer: 032/009OL [online]. 2019 [Zugriff: 09.11.2023]. URL: <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/magenkarzinom/>.
5. Leitlinienprogramm Onkologie. S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie der Plattenepithelkarzinome und Adenokarzinome des Ösophagus; Langversion 4.0; AWMF Registernummer: 021-023OL [online]. 2023 [Zugriff: 21.05.2024]. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/021-023OLI_S3_Diagnostik-Therapie-Plattenepithelkarzinome-Adenokarzinome-Oesophagus_2023-12.pdf.
6. Daiichi-Sankyo. Enhertu 100 mg; Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 2024 [Zugriff: 23.05.2024]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
7. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie. Magenkarzinom [online]. 2024 [Zugriff: 21.05.2024]. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/magenkarzinom/@@guideline/html/index.html>.
8. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie. Leitlinie Ösophaguskarzinom [online]. 2023 [Zugriff: 07.03.2024]. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/oesophaguskarzinom/@@guideline/html/index.html>.
9. Lordick F, Carneiro F, Cascinu S et al. Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2022; 33(10): 1005-1020. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.07.004>.
10. Janjigian YY, Kawazoe A, Bai Y et al. Pembrolizumab plus trastuzumab and chemotherapy for HER2-positive gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma: interim analyses from the phase 3 KEYNOTE-811 randomised placebo-controlled trial. Lancet 2023; 402(10418): 2197-2208. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)02033-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)02033-0).

Anhang A Kaplan-Meier-Kurven zu den betrachteten Endpunkten (PD-L1-positive Population)

A.1 Gesamtmortalität

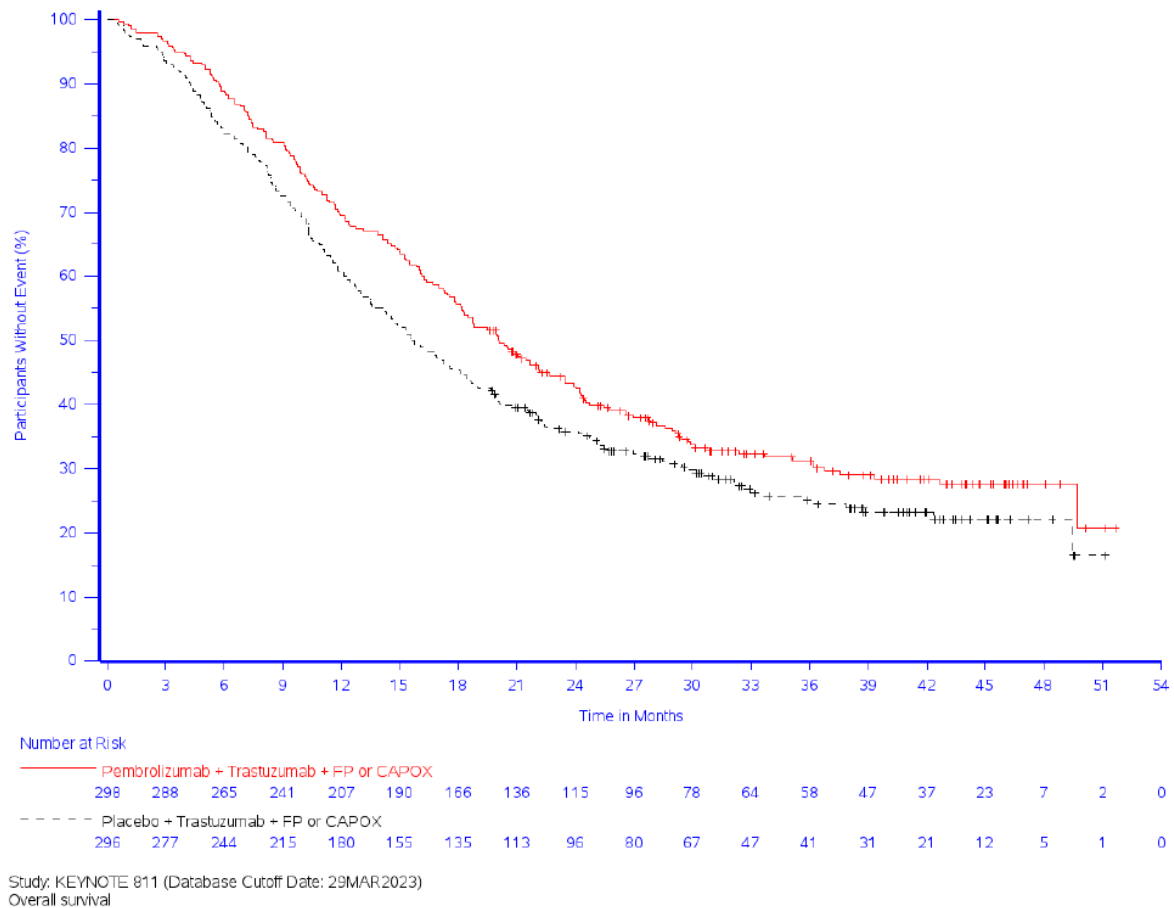


Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamtüberleben (Studie KEYNOTE-811, PD-L1-positive Population)

A.2 Morbidität

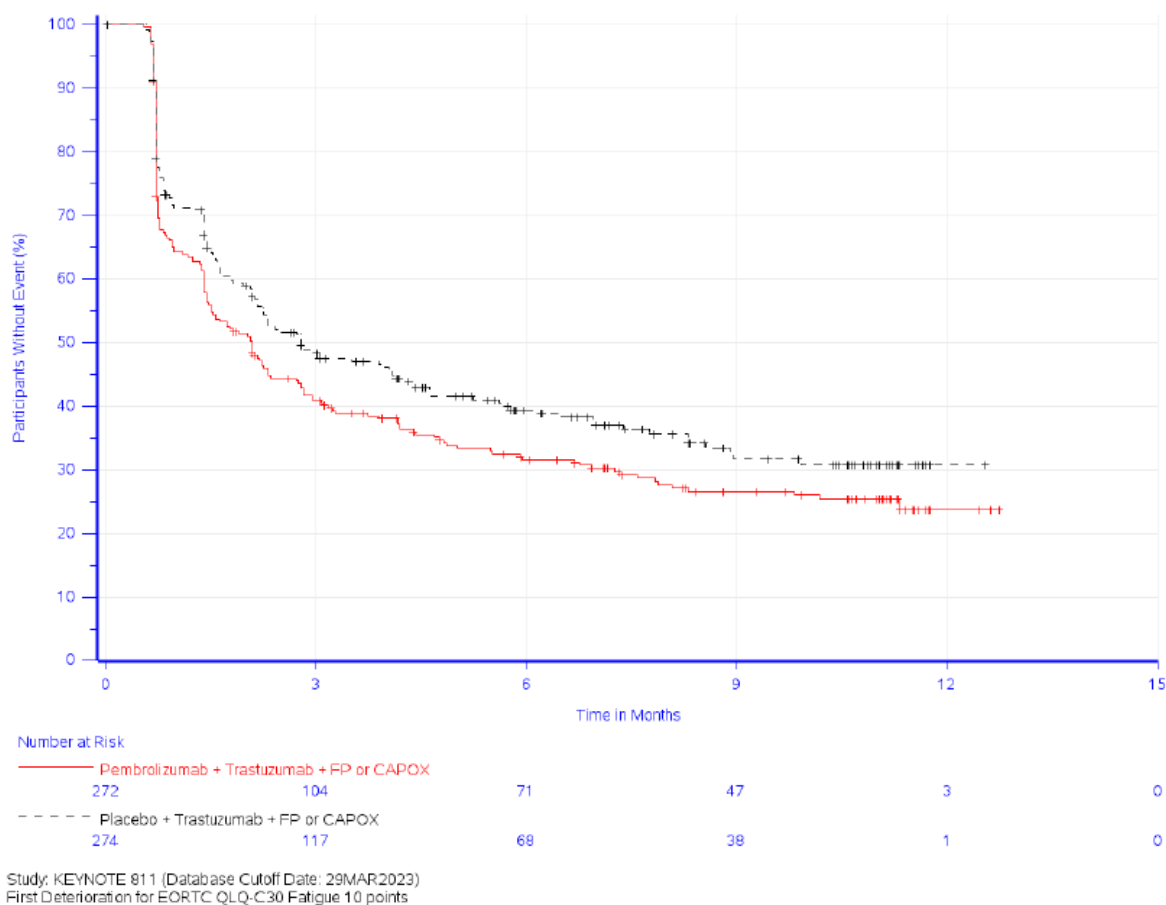


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Fatigue (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Studie KEYNOTE-811, PD-L1-positive Population)

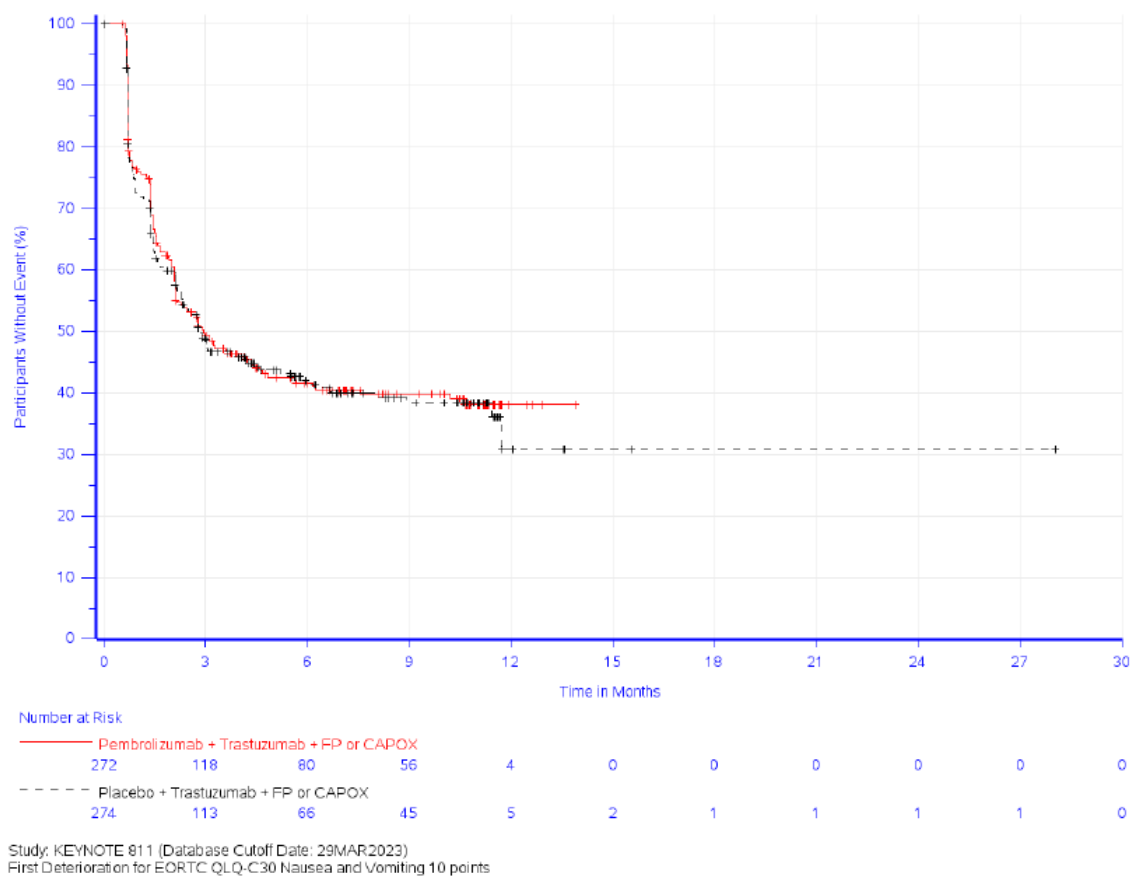


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Übelkeit und Erbrechen (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Studie KEYNOTE-811, PD-L1-positive Population)

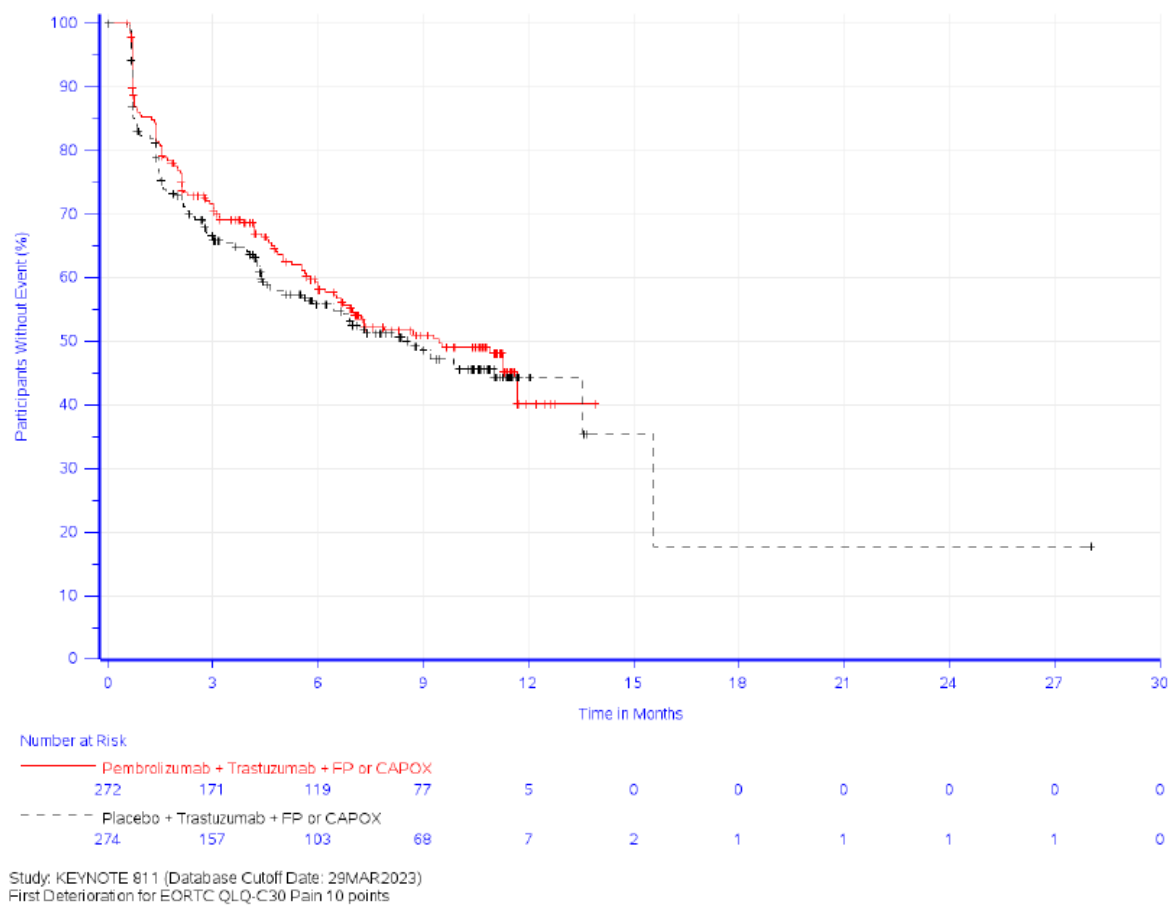


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schmerzen (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Studie KEYNOTE-811, PD-L1-positive Population)

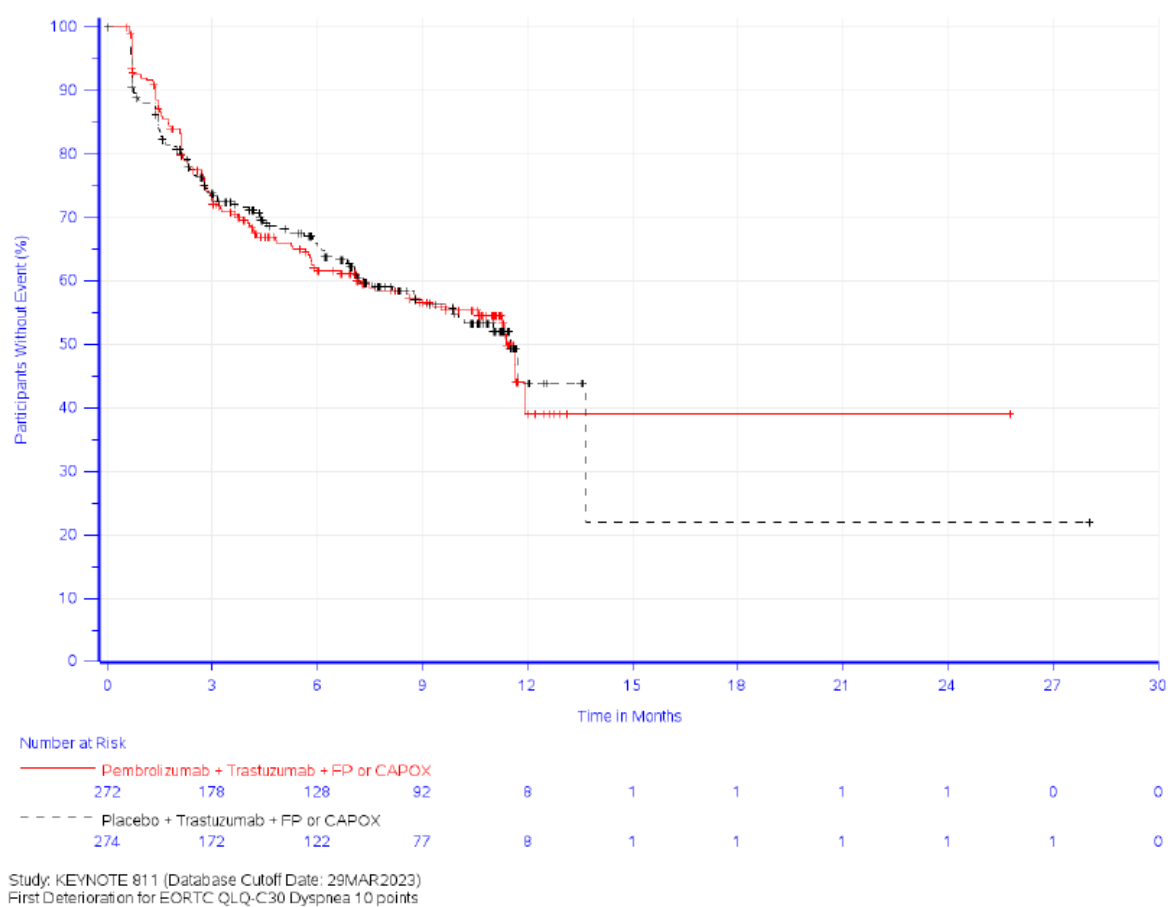
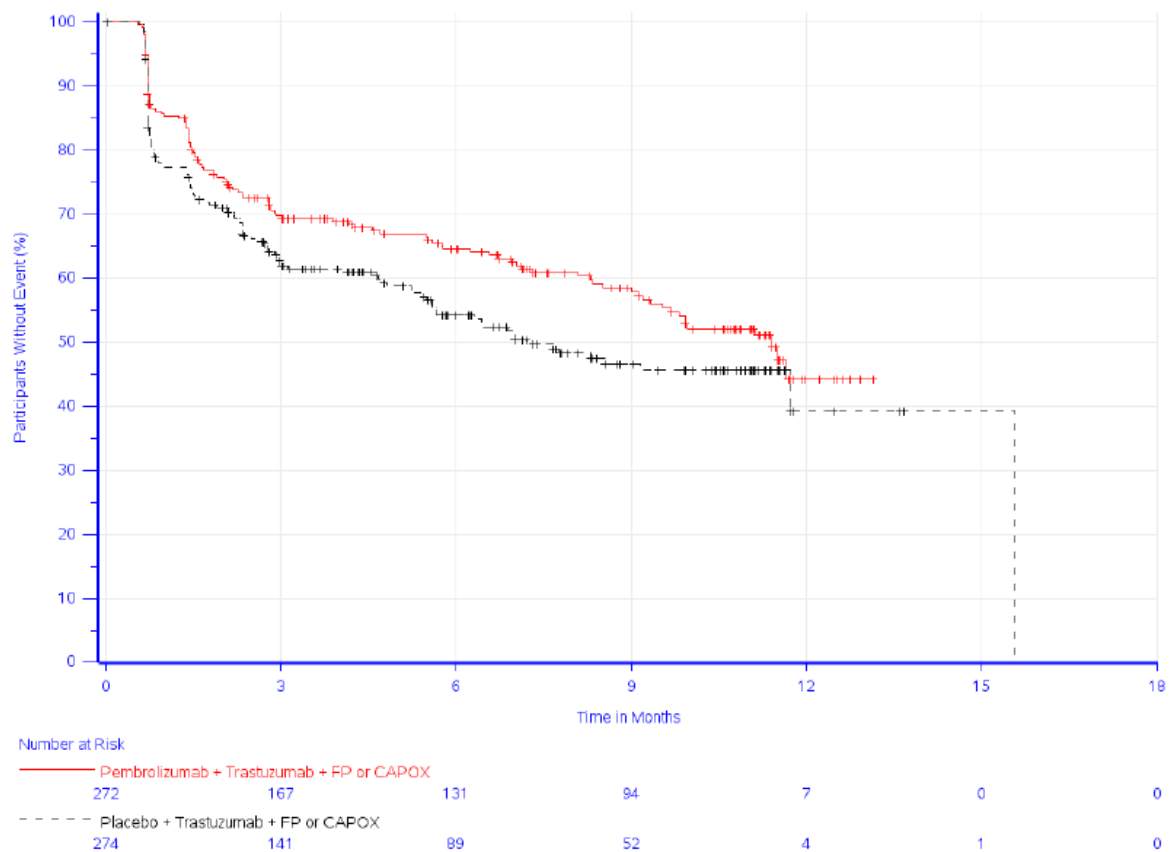


Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Dyspnoe (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Studie KEYNOTE-811, PD-L1-positive Population)



Study: KEYNOTE 811 (Database Cutoff Date: 29MAR2023)
First Deterioration for EORTC QLQ-C30 Insomnia 10 points

Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schlaflosigkeit (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Studie KEYNOTE-811, PD-L1-positive Population)

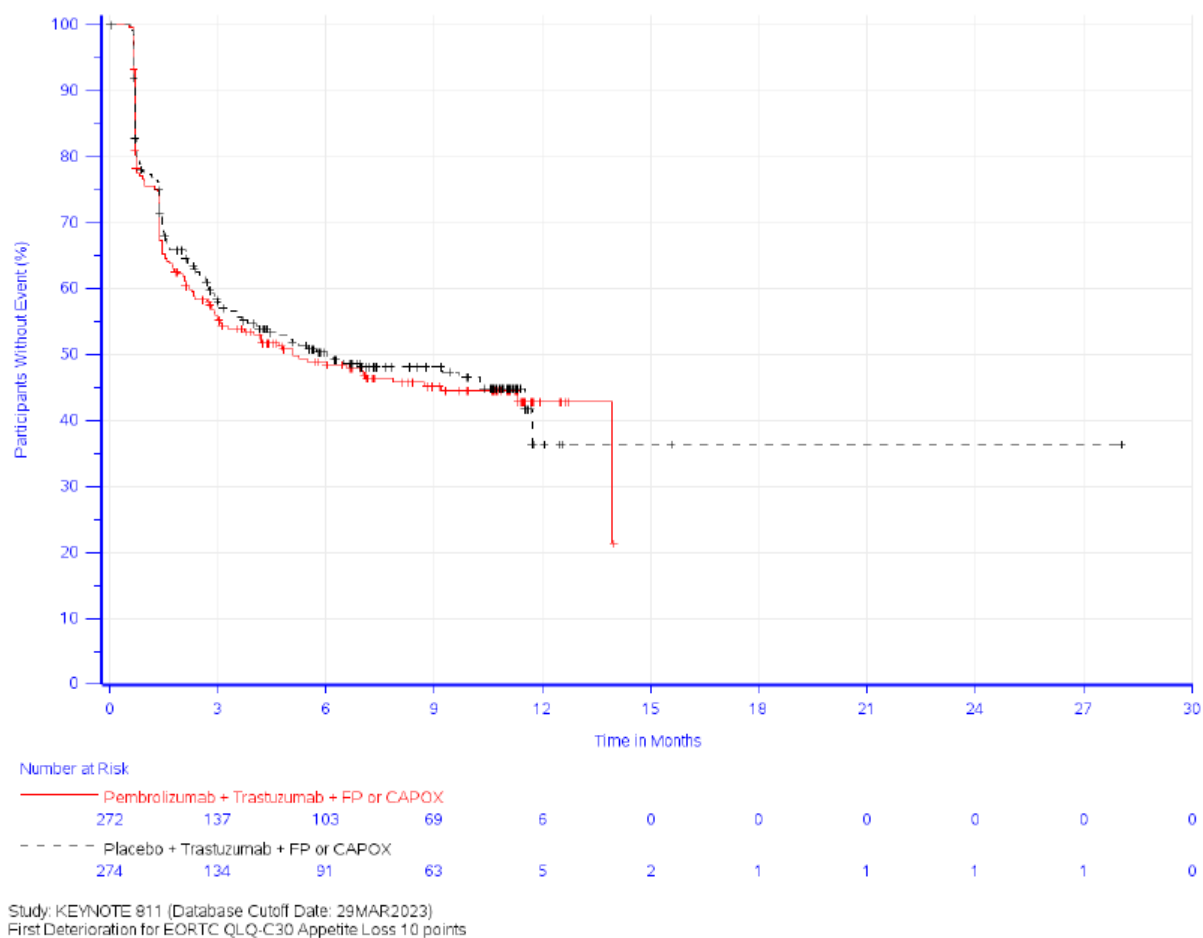


Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Appetitverlust (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Studie KEYNOTE-811, PD-L1-positive Population)

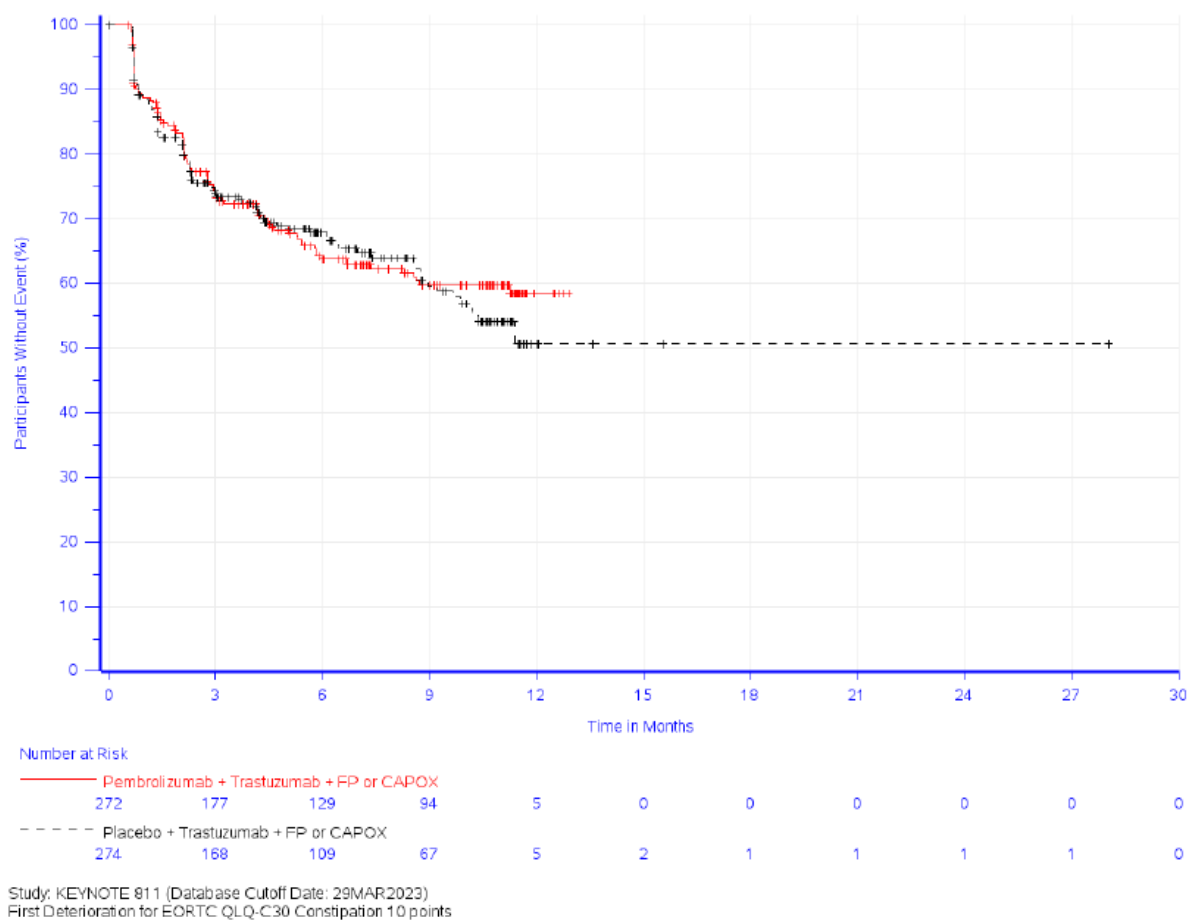


Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verstopfung (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Studie KEYNOTE-811, PD-L1-positive Population)

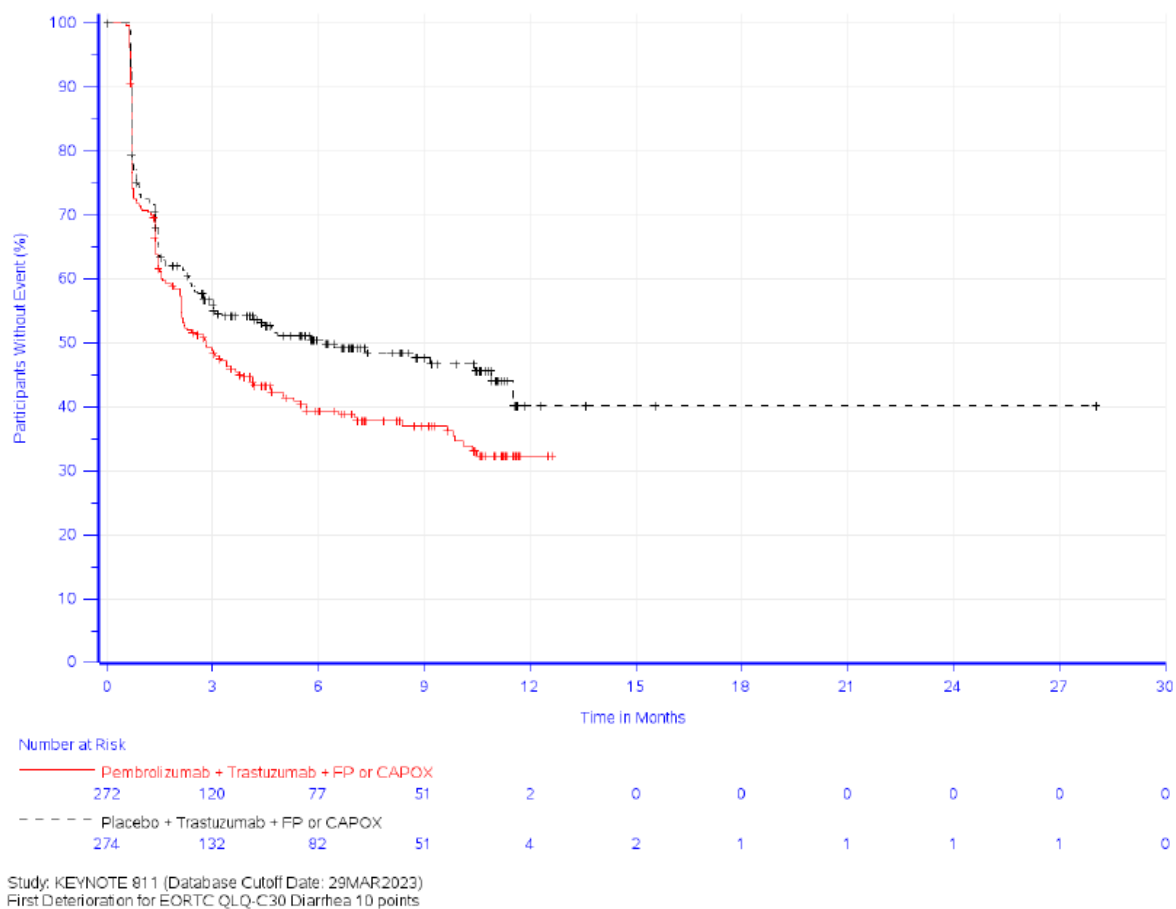


Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Diarrhö (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Studie KEYNOTE-811, PD-L1-positive Population)

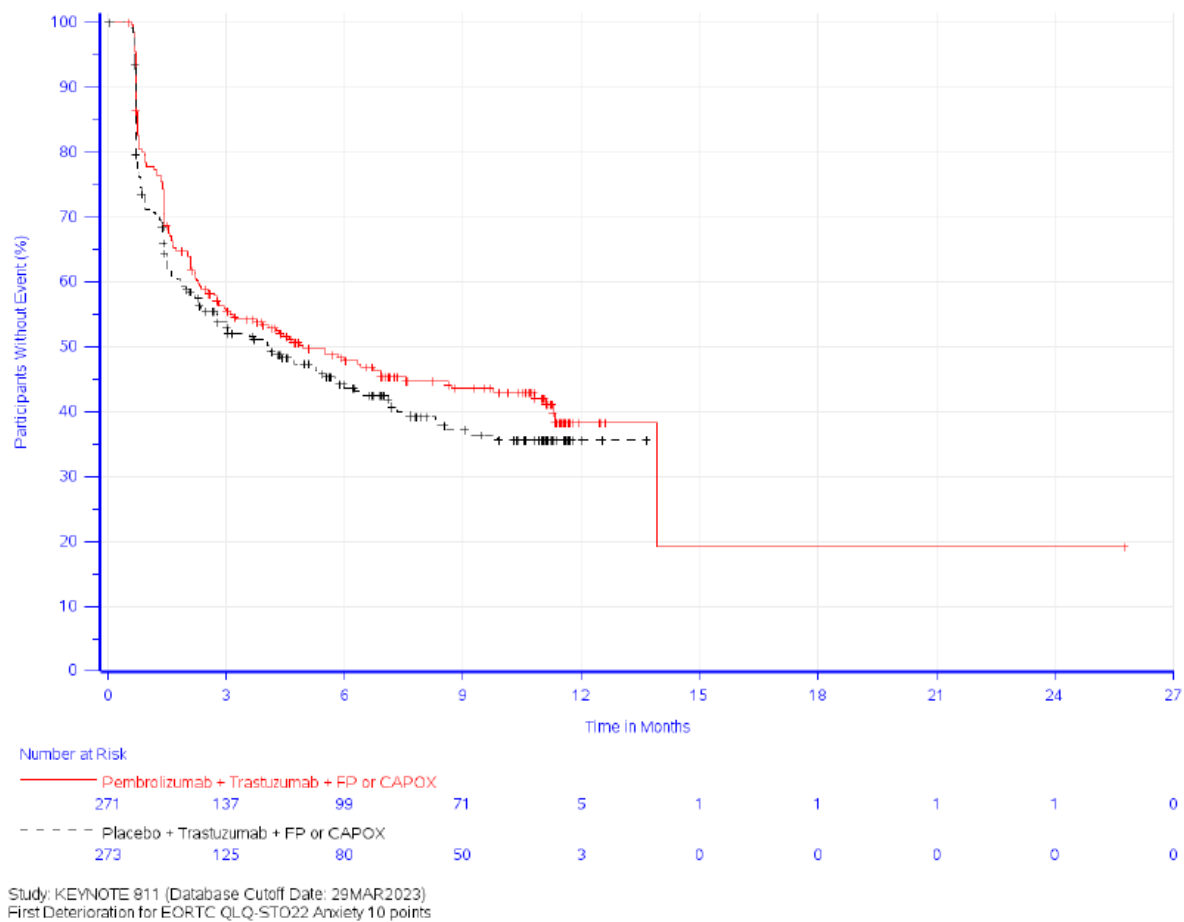


Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Angst (EORTC QLQ-STO22, Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Studie KEYNOTE-811, PD-L1-positive Population)

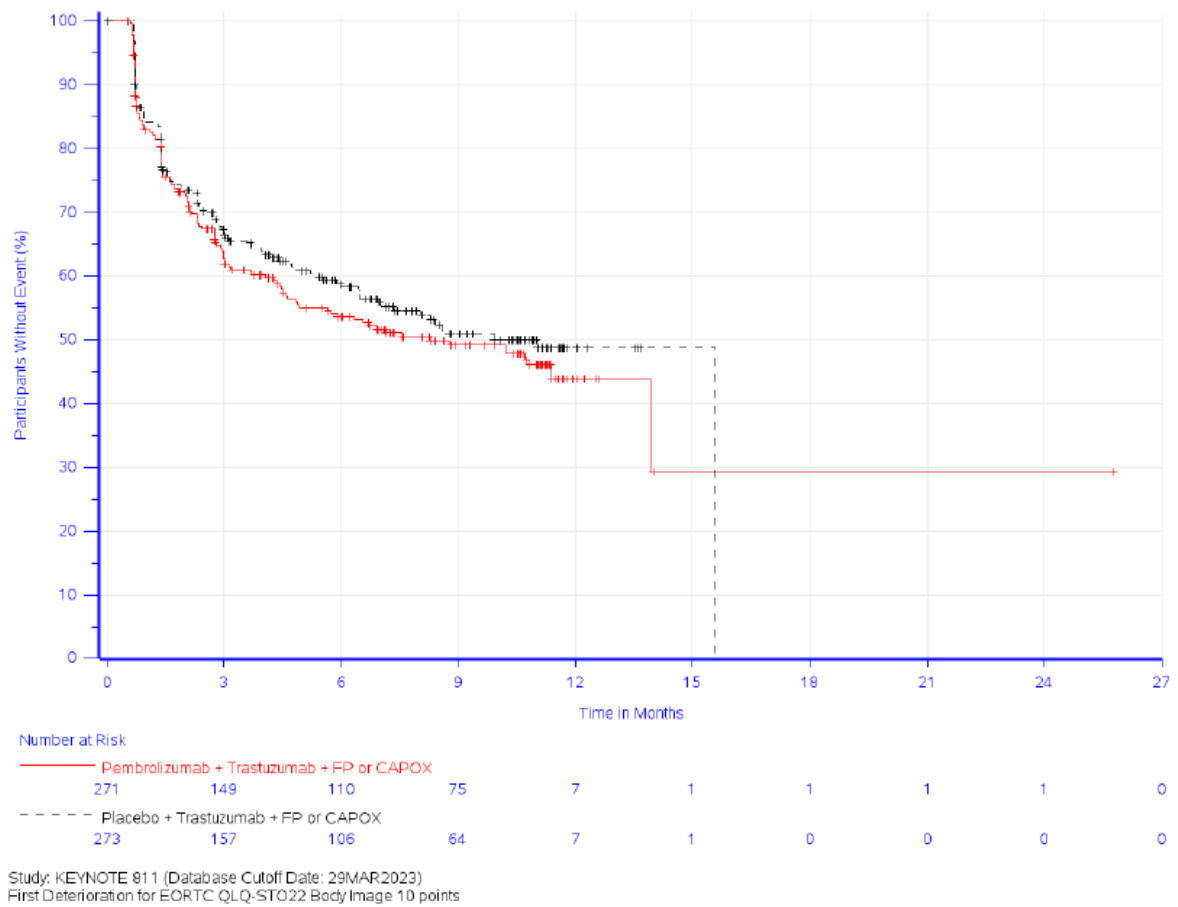


Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Körperbild (EORTC QLQ-STO22, Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Studie KEYNOTE-811, PD-L1-positive Population)

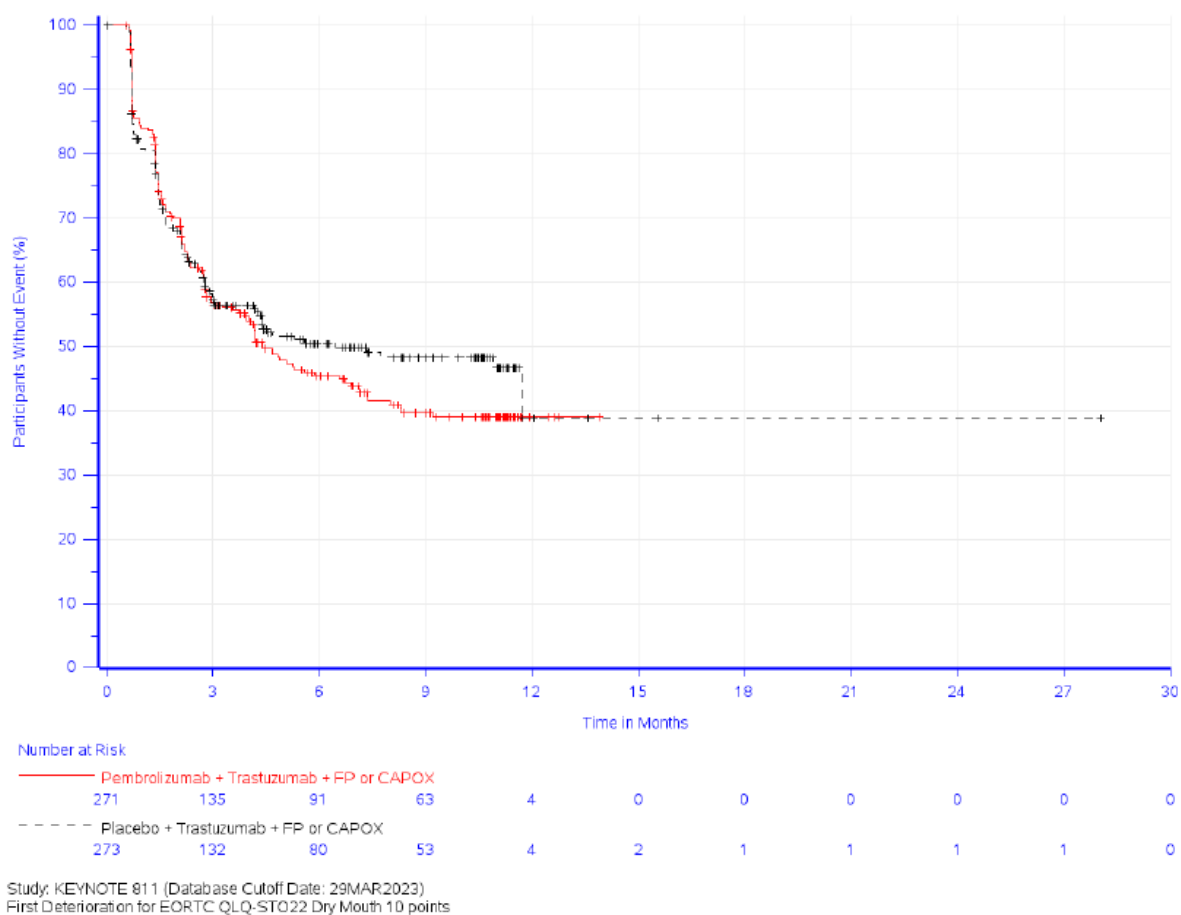
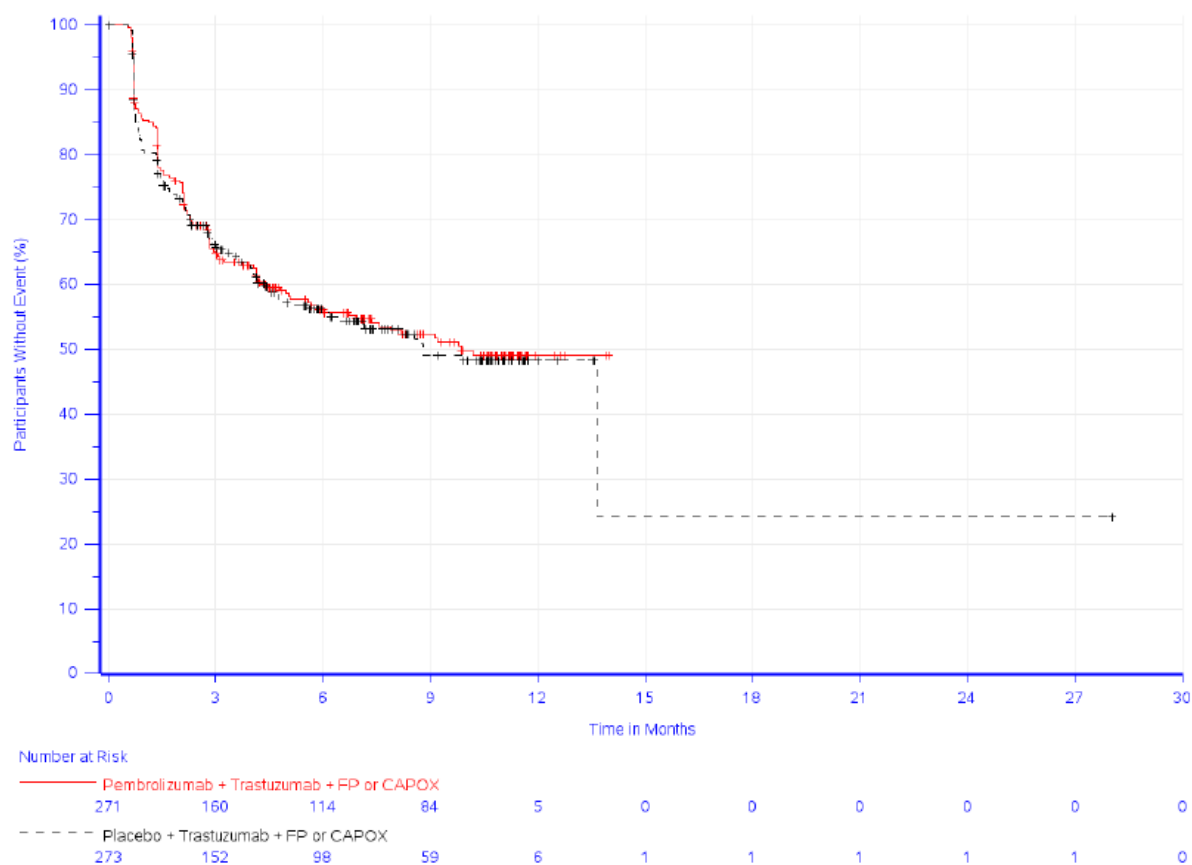


Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Mundtrockenheit (EORTC QLQ-STO22, Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Studie KEYNOTE-811, PD-L1-positive Population)



Study: KEYNOTE 811 (Database Cutoff Date: 29MAR2023)
First Deterioration for EORTC QLQ-STO22 Dysphagia 10 points

Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Dysphagie (EORTC QLQ-STO22, Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Studie KEYNOTE-811, PD-L1-positive Population)

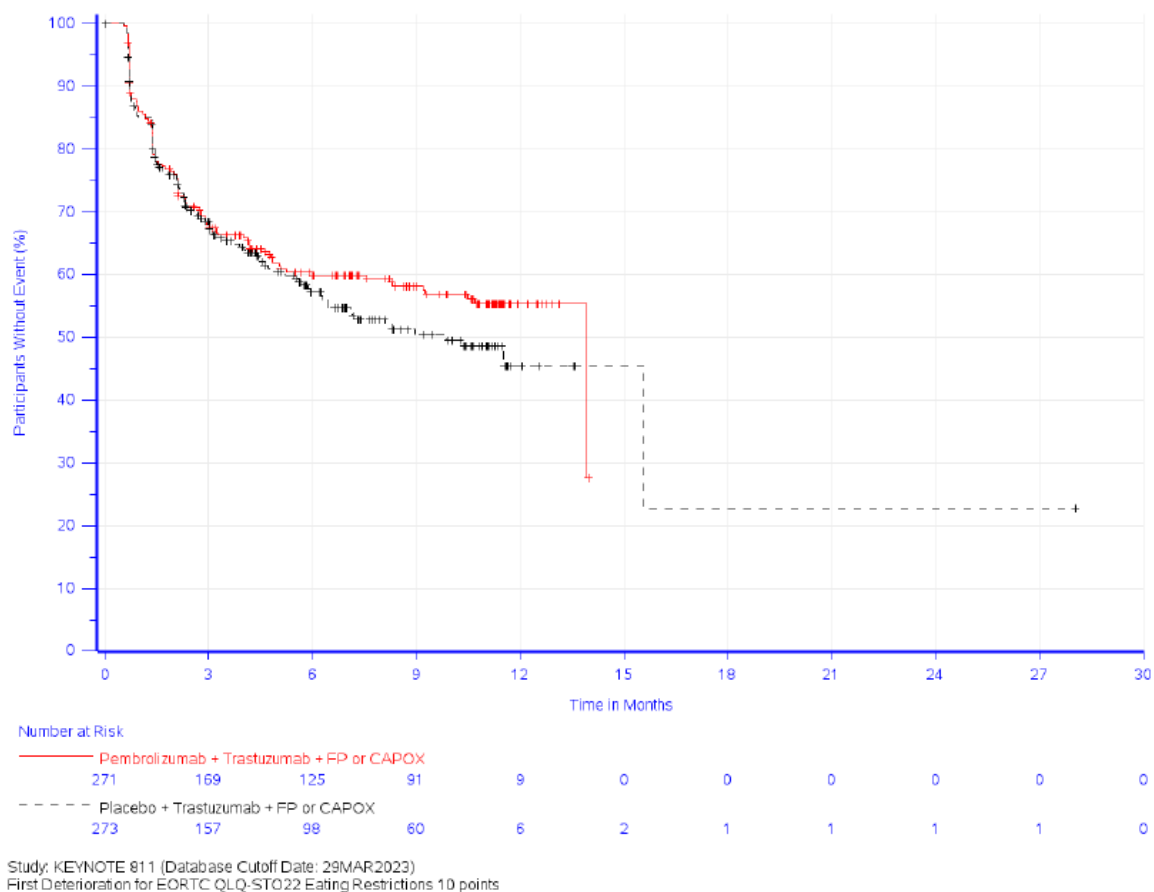


Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Einschränkungen beim Essen (EORTC QLQ-STO22, Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Studie KEYNOTE-811, PD-L1-positive Population)

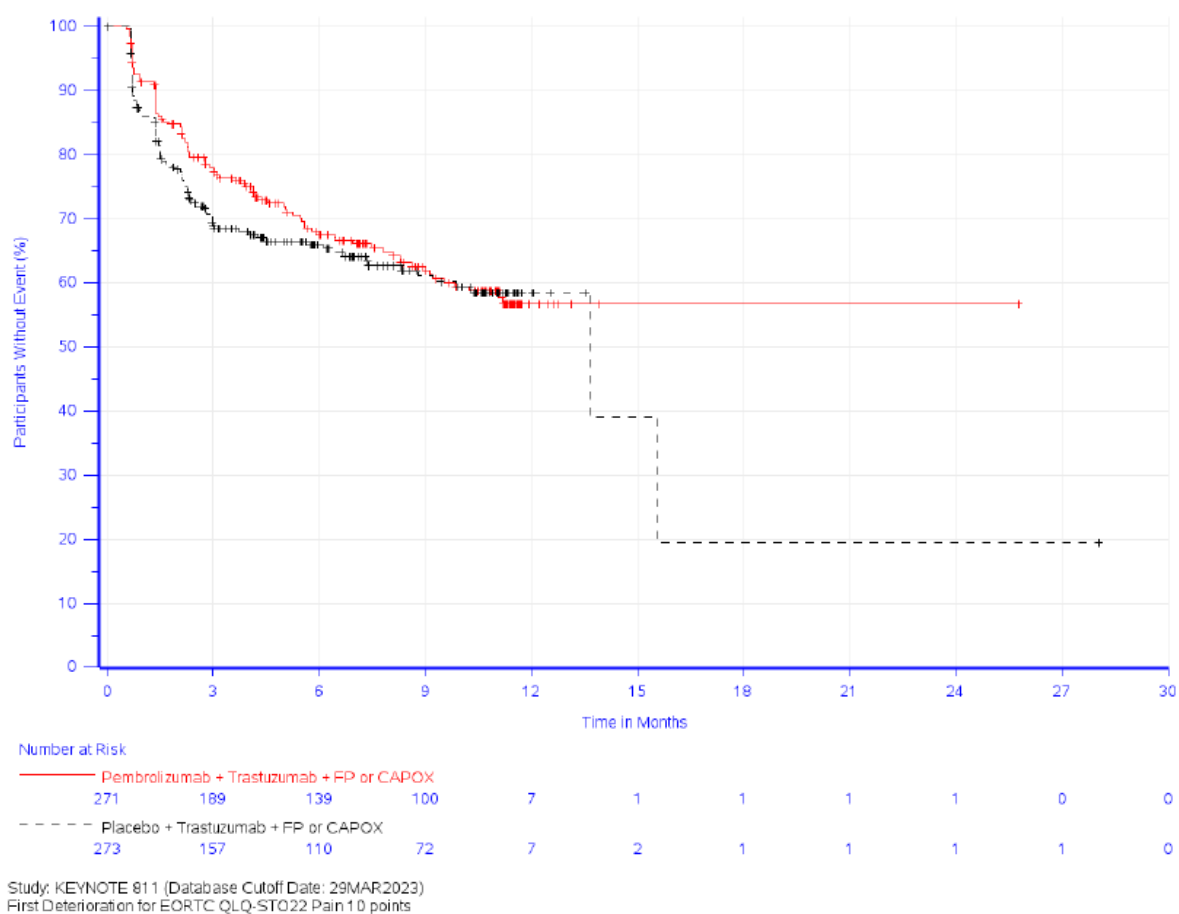
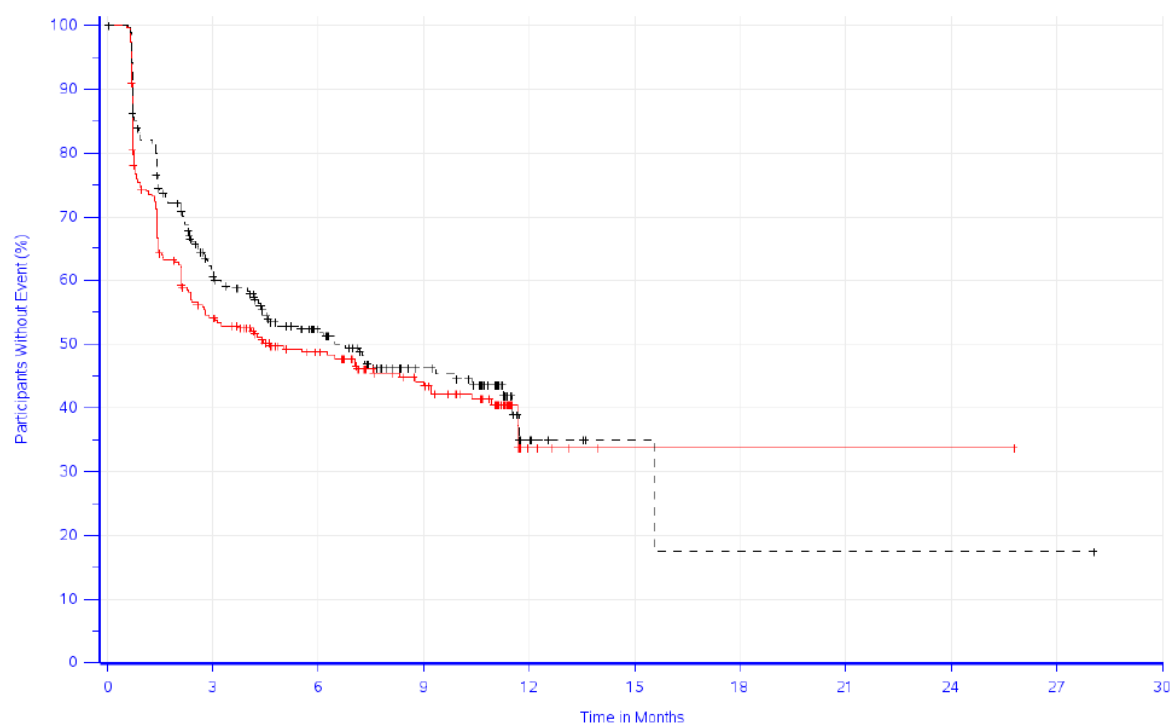


Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schmerz (EORTC QLQ-STO22, Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Studie KEYNOTE-811, PD-L1-positive Population)



Number at Risk

— Pembrolizumab + Trastuzumab + FP or CAPOX

271 133 95 68 5 1 1 1 1 0 0

- - - Placebo + Trastuzumab + FP or CAPOX

273 142 91 56 7 2 1 1 1 1 0

Study: KEYNOTE 811 (Database Cutoff Date: 29MAR2023)

First Deterioration for EORTC QLQ-STO22 Reflux Symptoms 10 points

Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Reflux (EORTC QLQ-STO22, Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Studie KEYNOTE-811, PD-L1-positive Population)

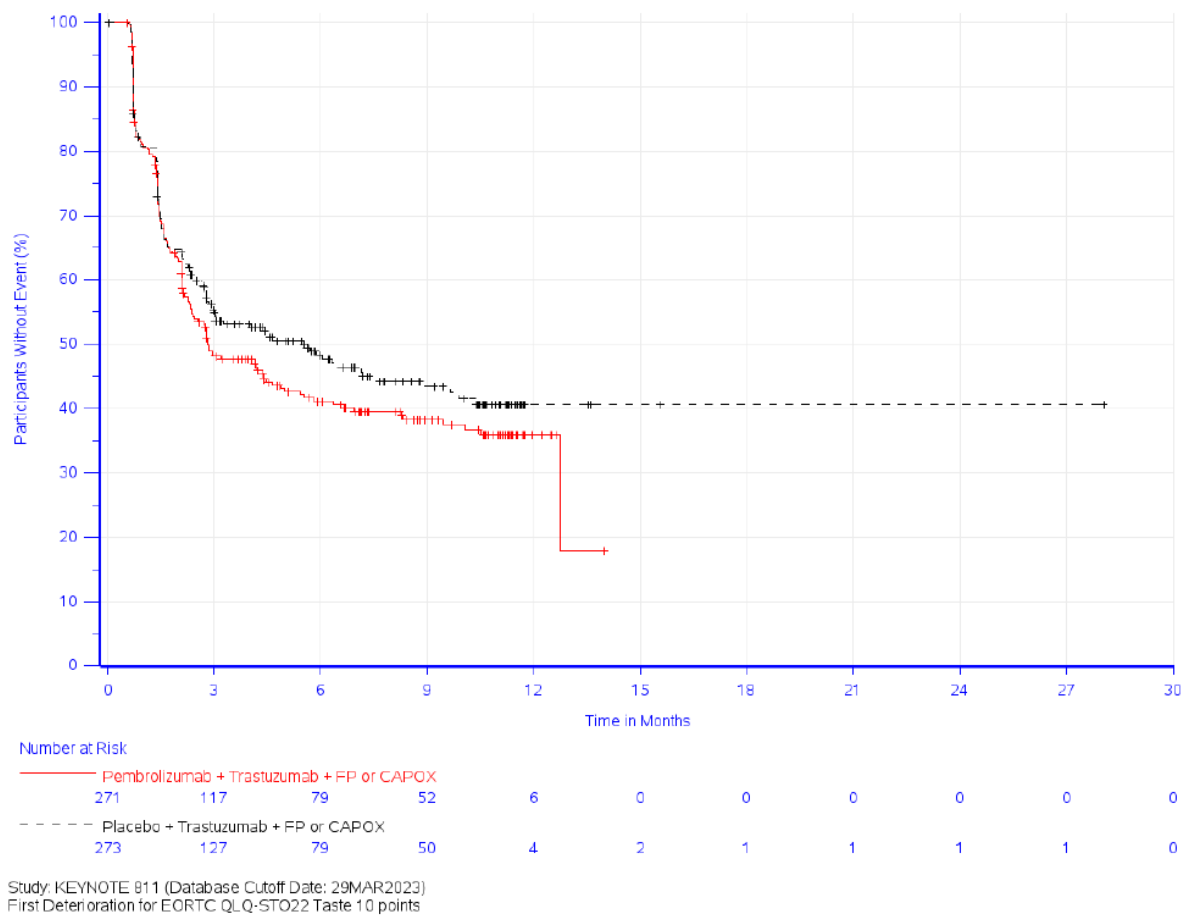
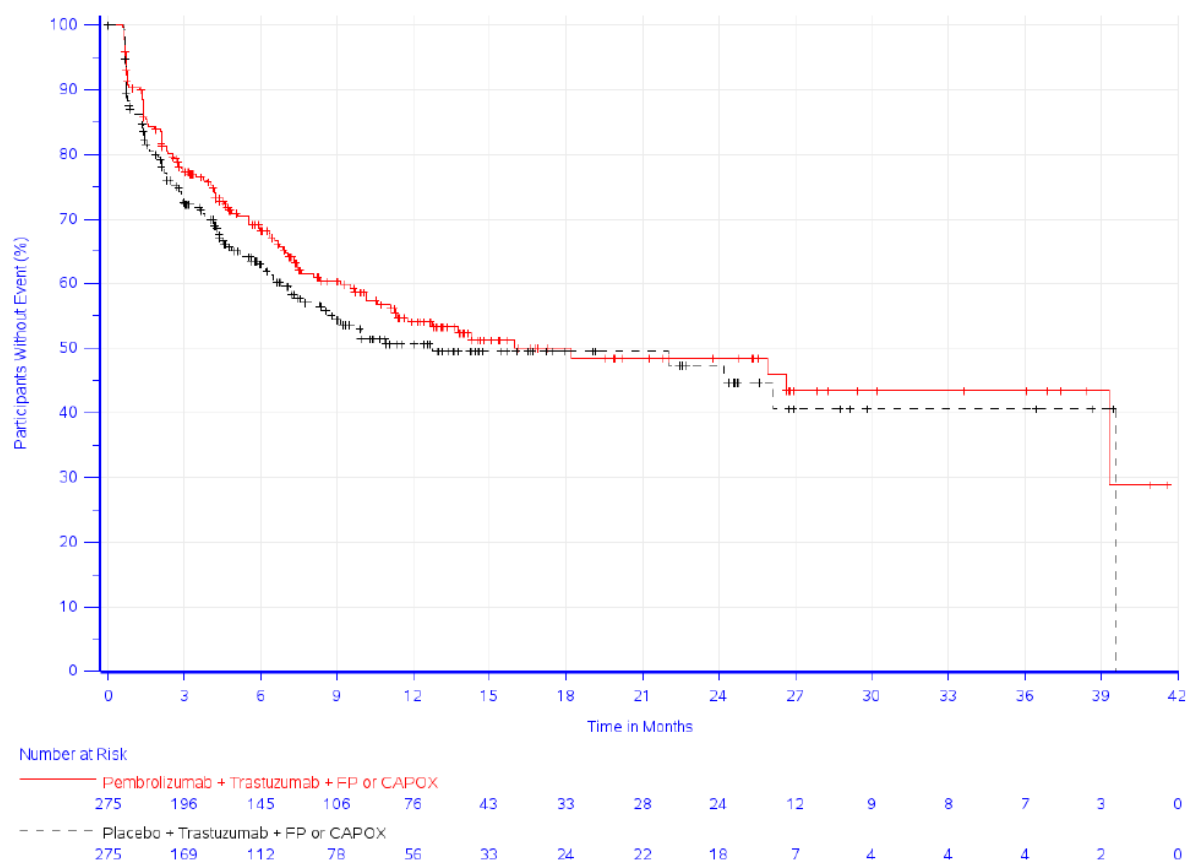


Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Geschmacksstörungen (EORTC QLQ-STO22, Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Studie KEYNOTE-811, PD-L1-positive Population)



Study: KEYNOTE 811 (Database Cutoff Date: 29MAR2023)
First Deterioration for EQ-5D VAS 15 points

Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS, Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 15 Punkte, Studie KEYNOTE-811, PD-L1-positive Population)

A.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

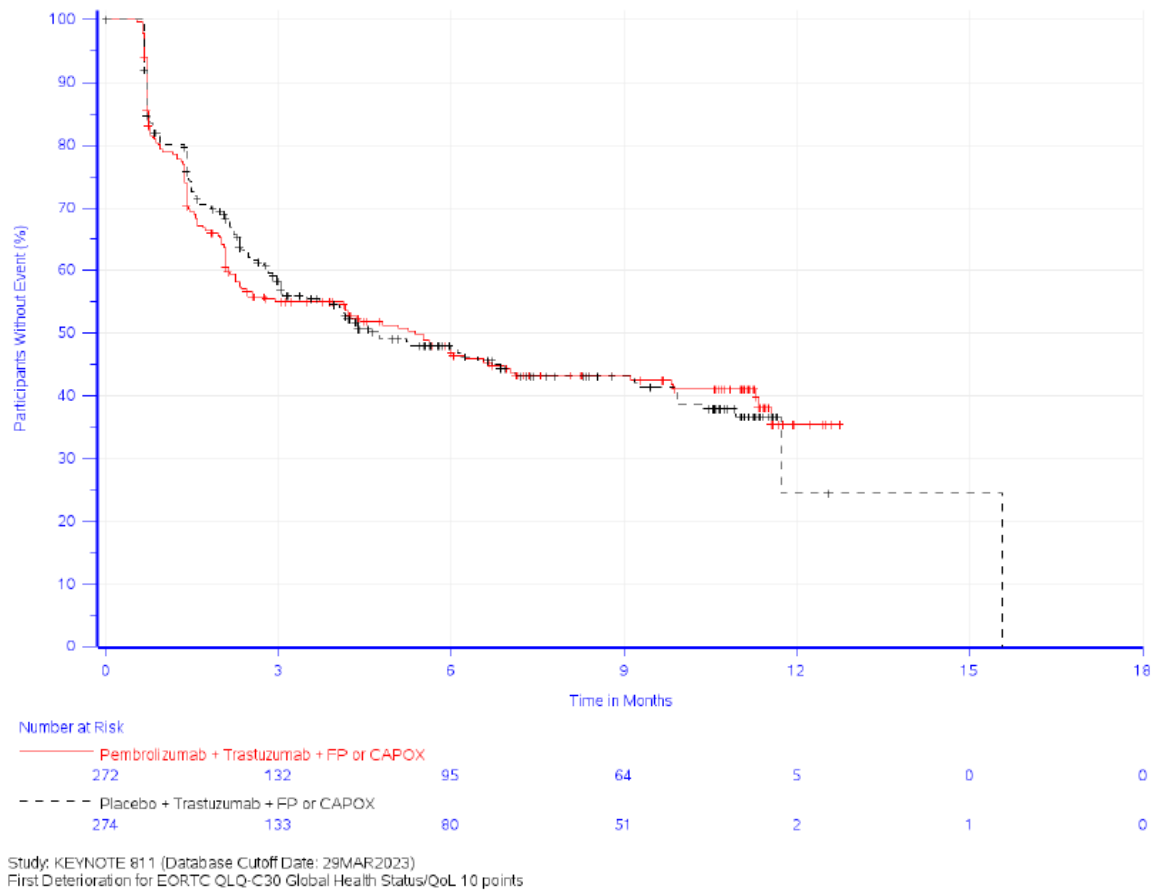


Abbildung 19: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt globaler Gesundheitszustand (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Studie KEYNOTE-811, PD-L1-positive Population)

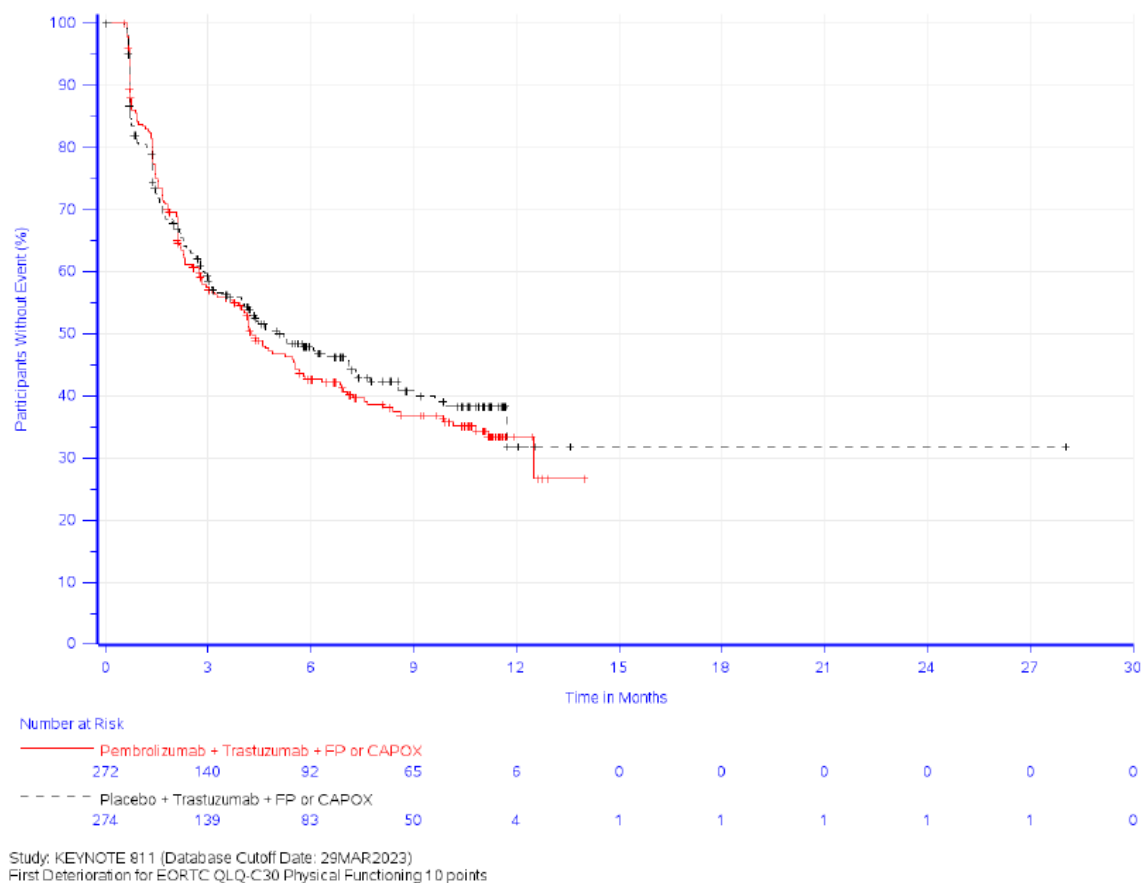


Abbildung 20: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt körperliche Funktion (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Studie KEYNOTE-811, PD-L1-positive Population)

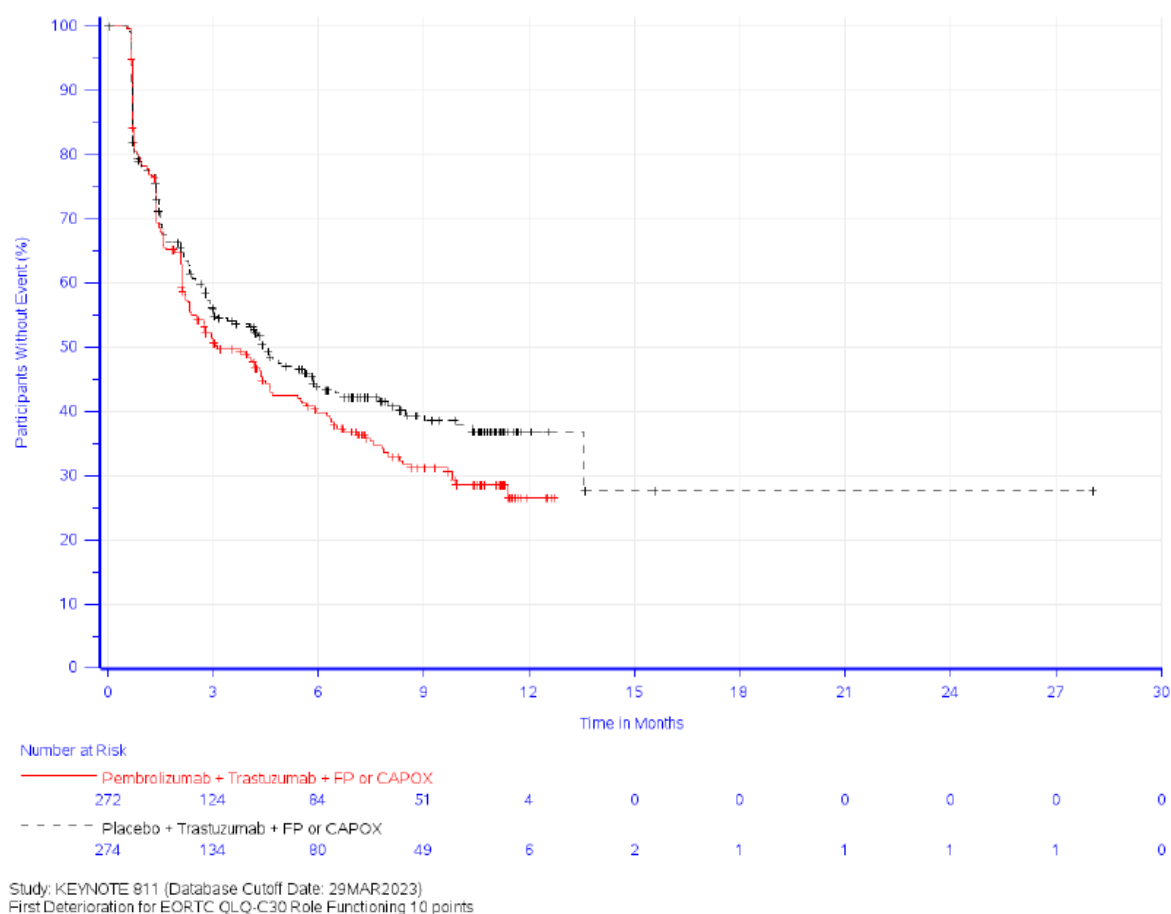


Abbildung 21: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Rollenfunktion (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Studie KEYNOTE-811, PD-L1-positive Population)

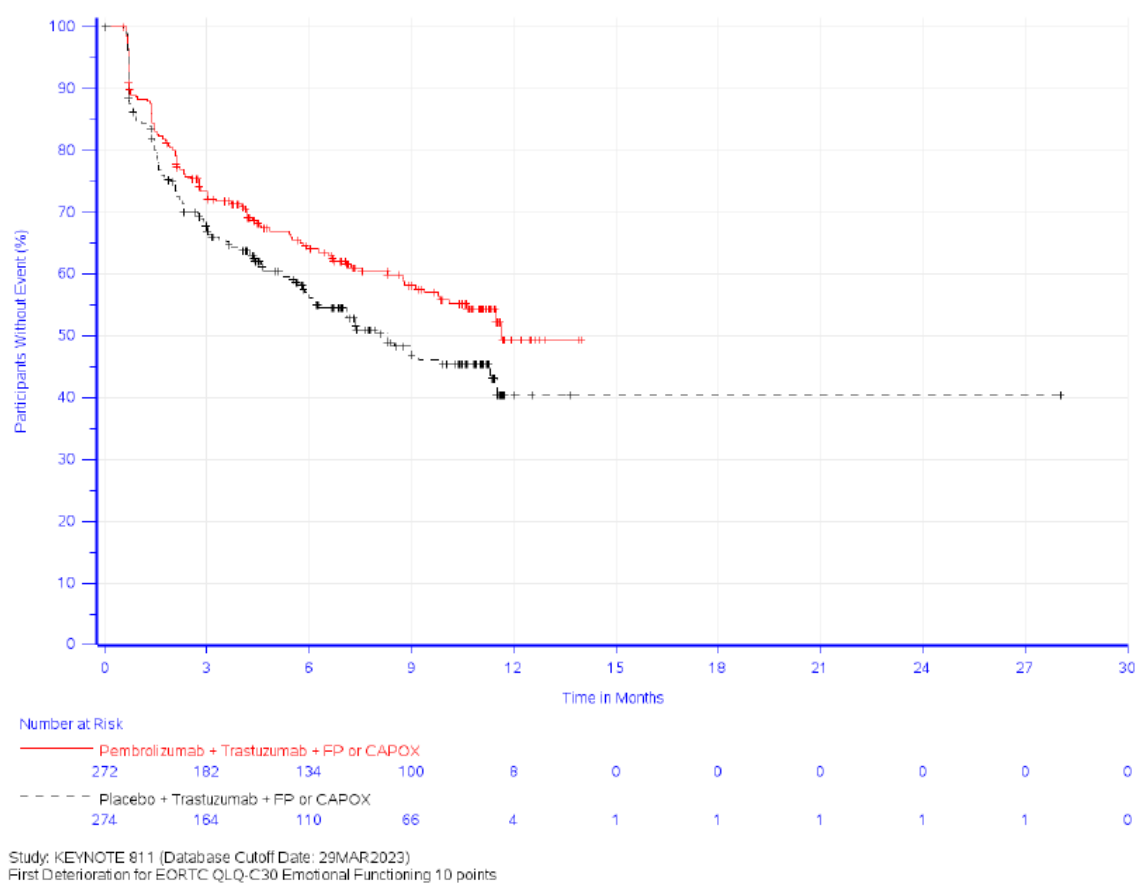


Abbildung 22: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt emotionale Funktion (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Studie KEYNOTE-811, PD-L1-positive Population)

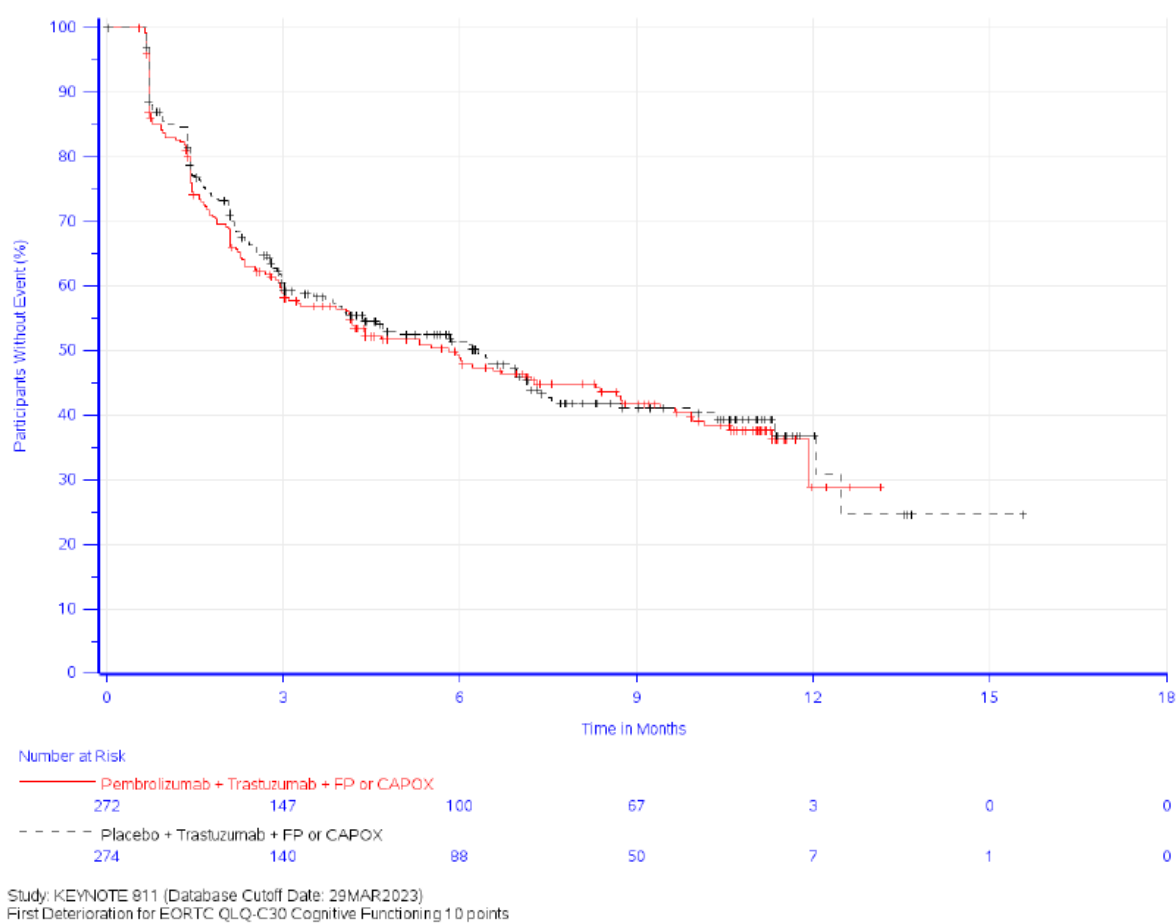


Abbildung 23: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt kognitive Funktion (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Studie KEYNOTE-811, PD-L1-positive Population)

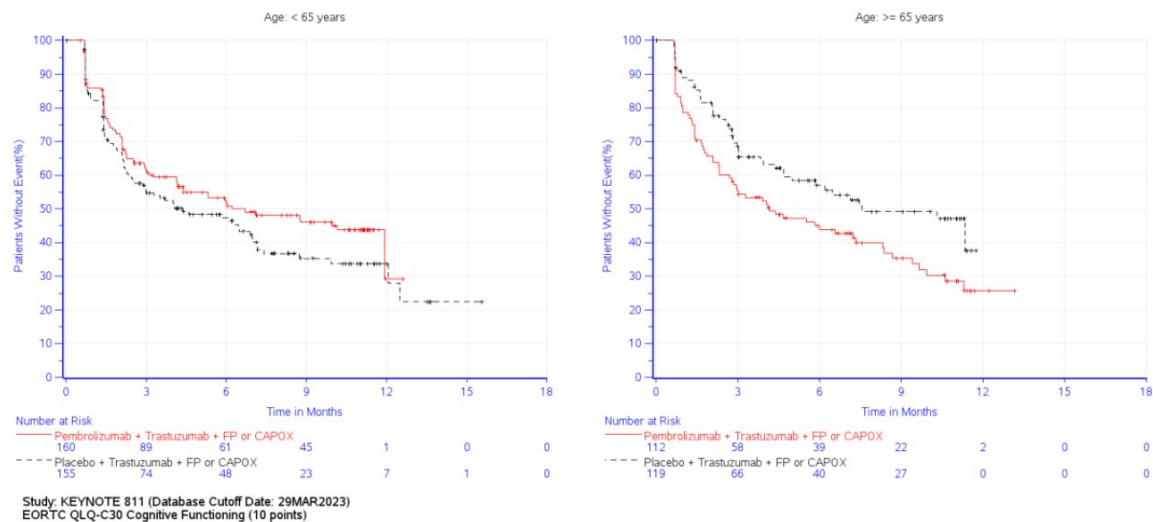


Abbildung 24: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach Alter (Jahre) (< 65 vs. ≥ 65) für die Funktionsskala kognitive Funktion des EORTC QLQ-C30 (Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Studie KEYNOTE-811, PD-L1-positive Population)

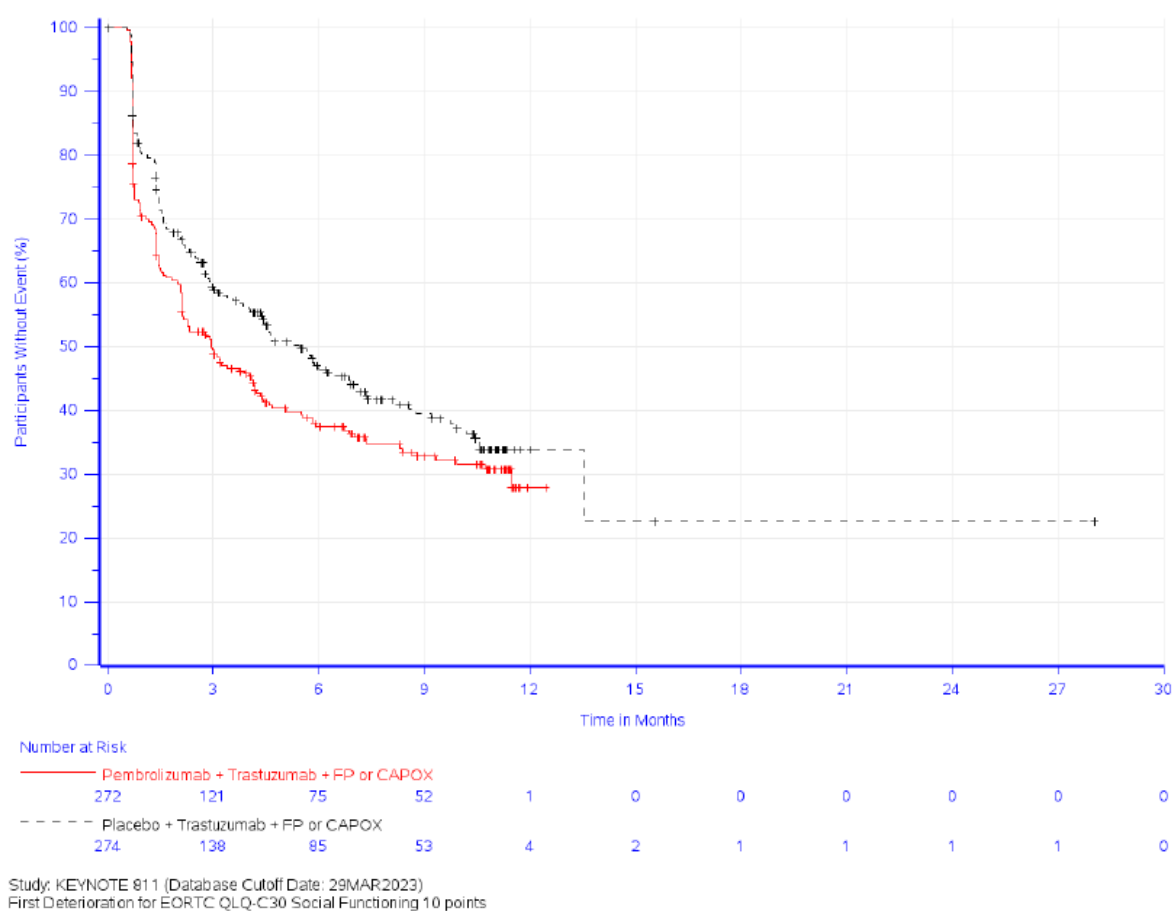


Abbildung 25: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt soziale Funktion (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Studie KEYNOTE-811, PD-L1-positive Population)

A.4 Nebenwirkungen

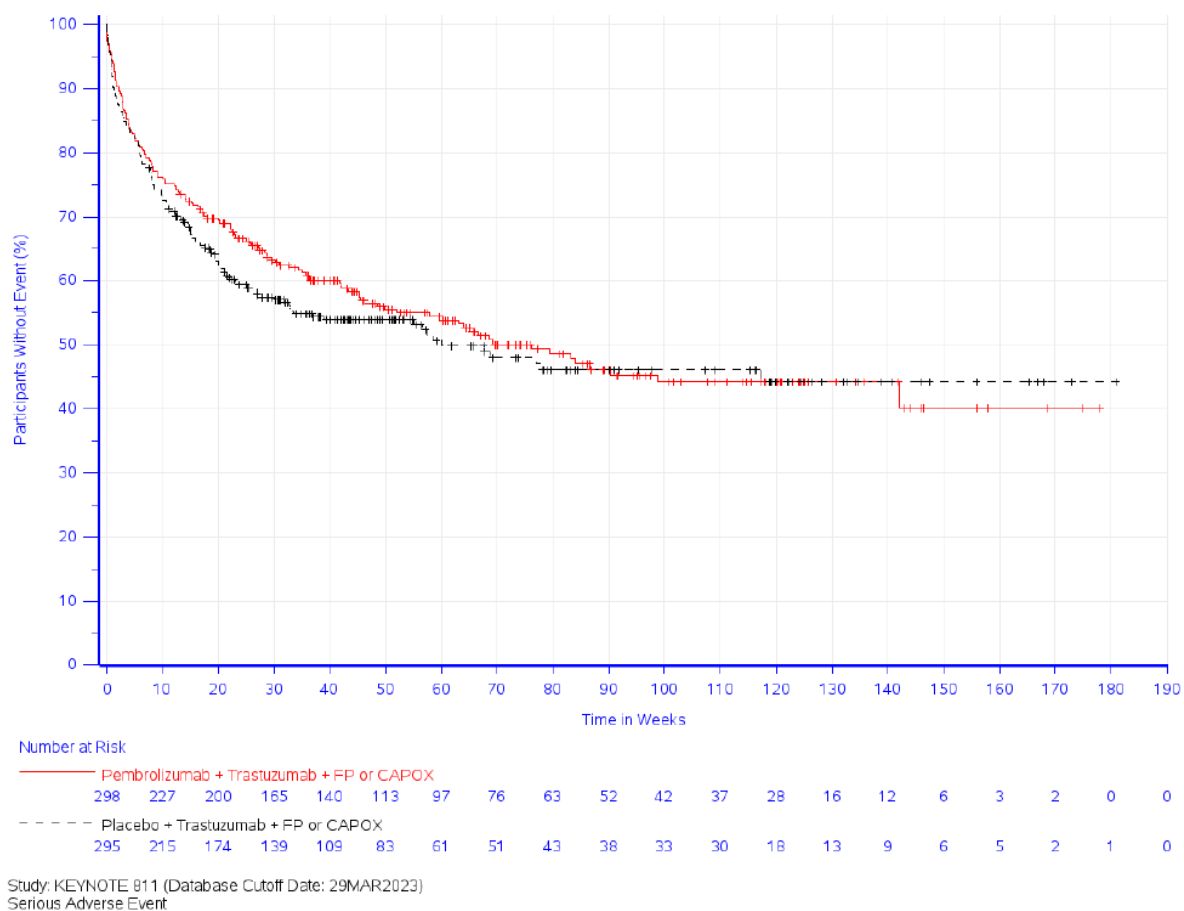


Abbildung 26: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt SUEs (Studie KEYNOTE-811, PD-L1-positive Population)

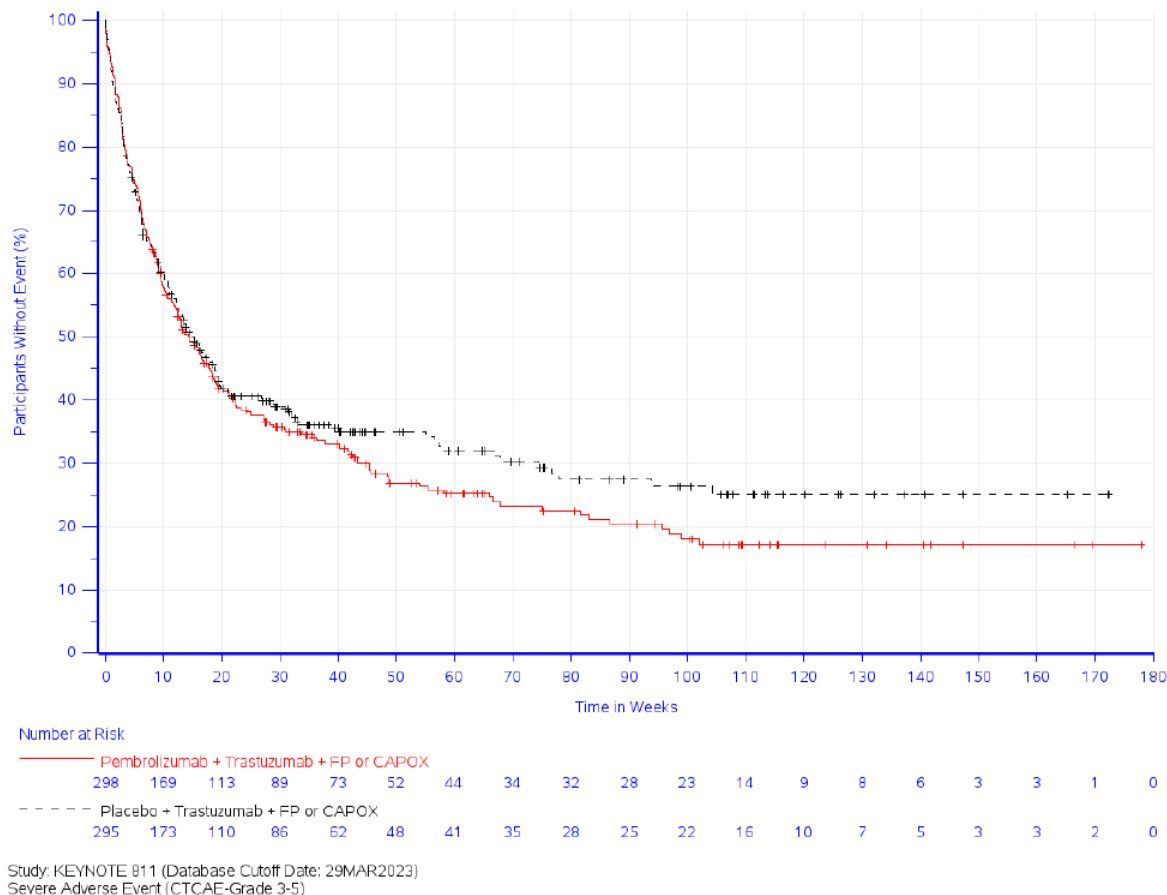


Abbildung 27: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt schwere UEs (Studie KEYNOTE-811, PD-L1-positive Population)

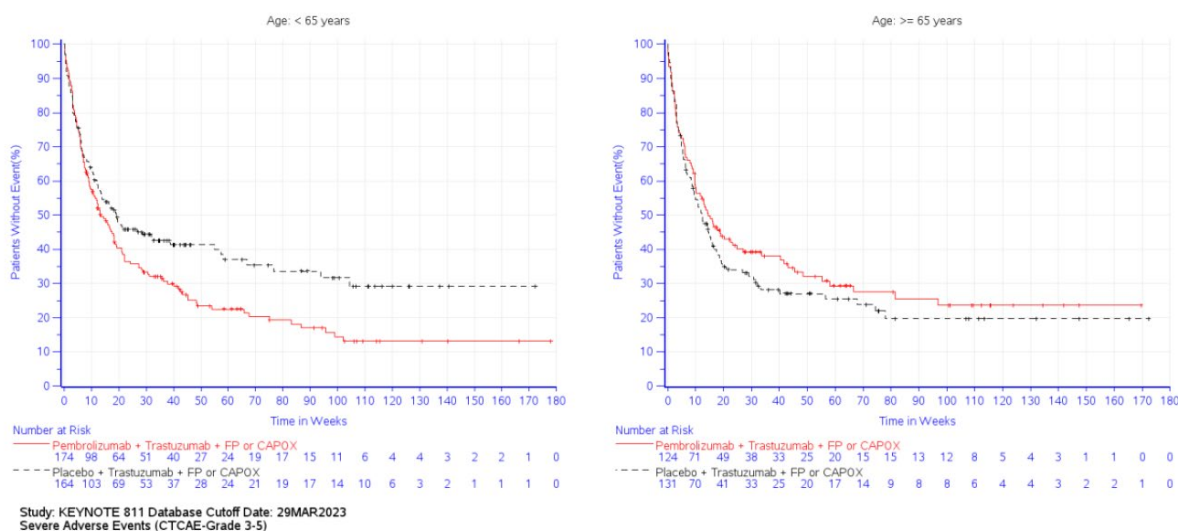


Abbildung 28: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach Alter (Jahre) (< 65 vs. ≥ 65) für den Endpunkt schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)

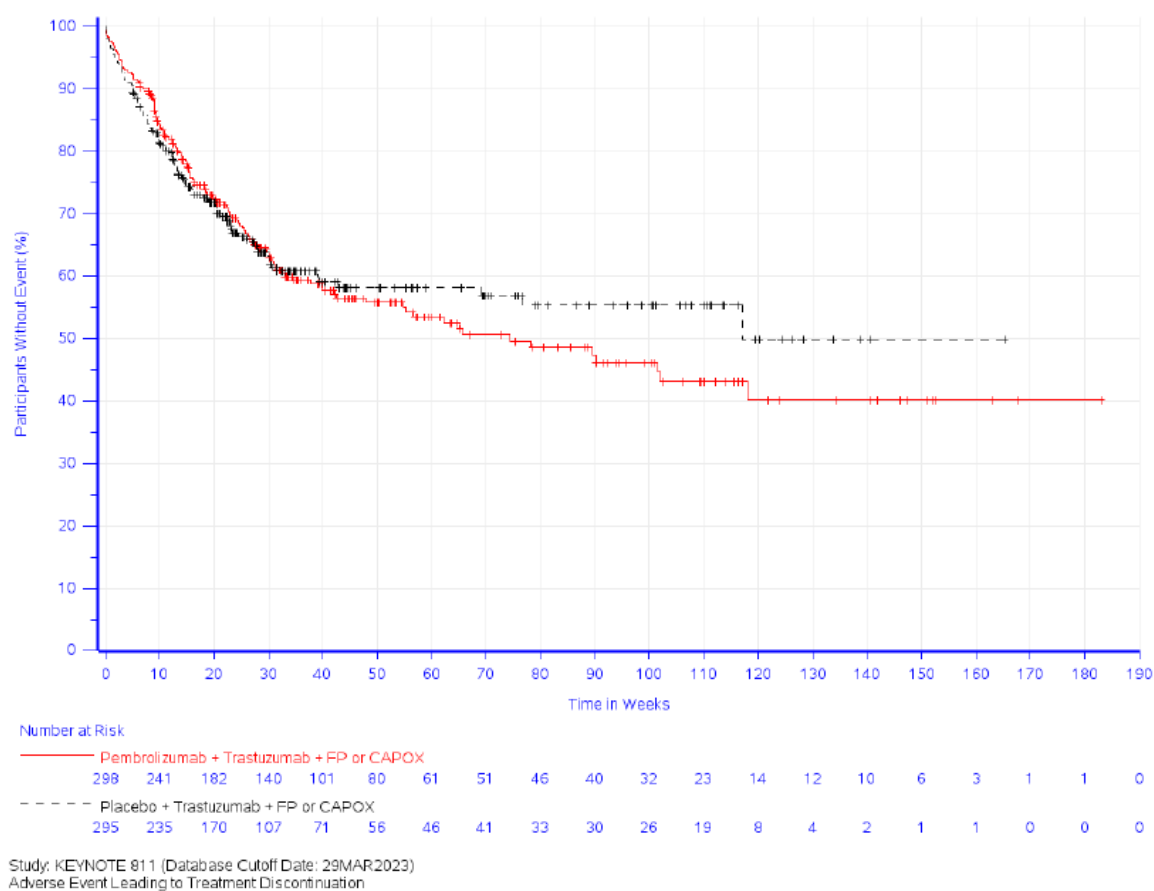


Abbildung 29: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Abbruch wegen UEs (Studie KEYNOTE-811, PD-L1-positive Population)

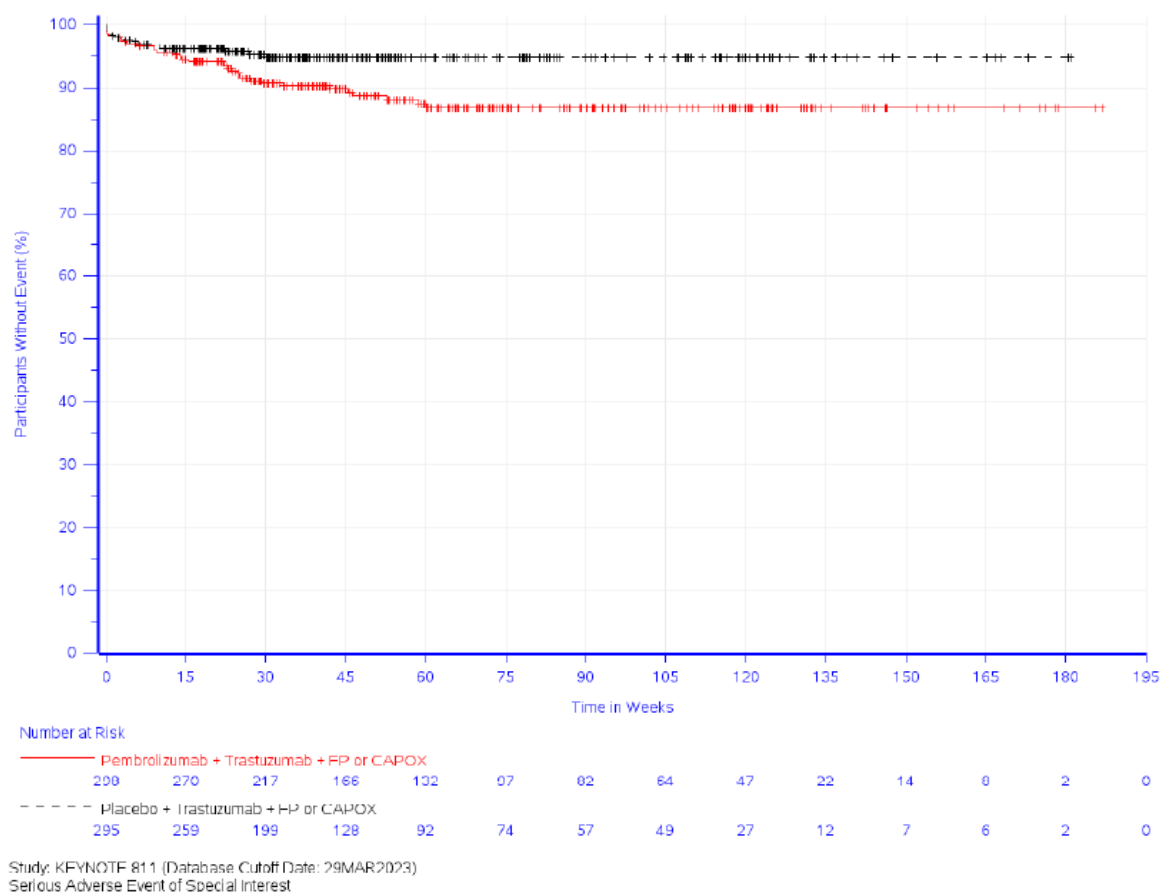


Abbildung 30: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt immunvermittelte SUEs (Studie KEYNOTE-811, PD-L1-positive Population)

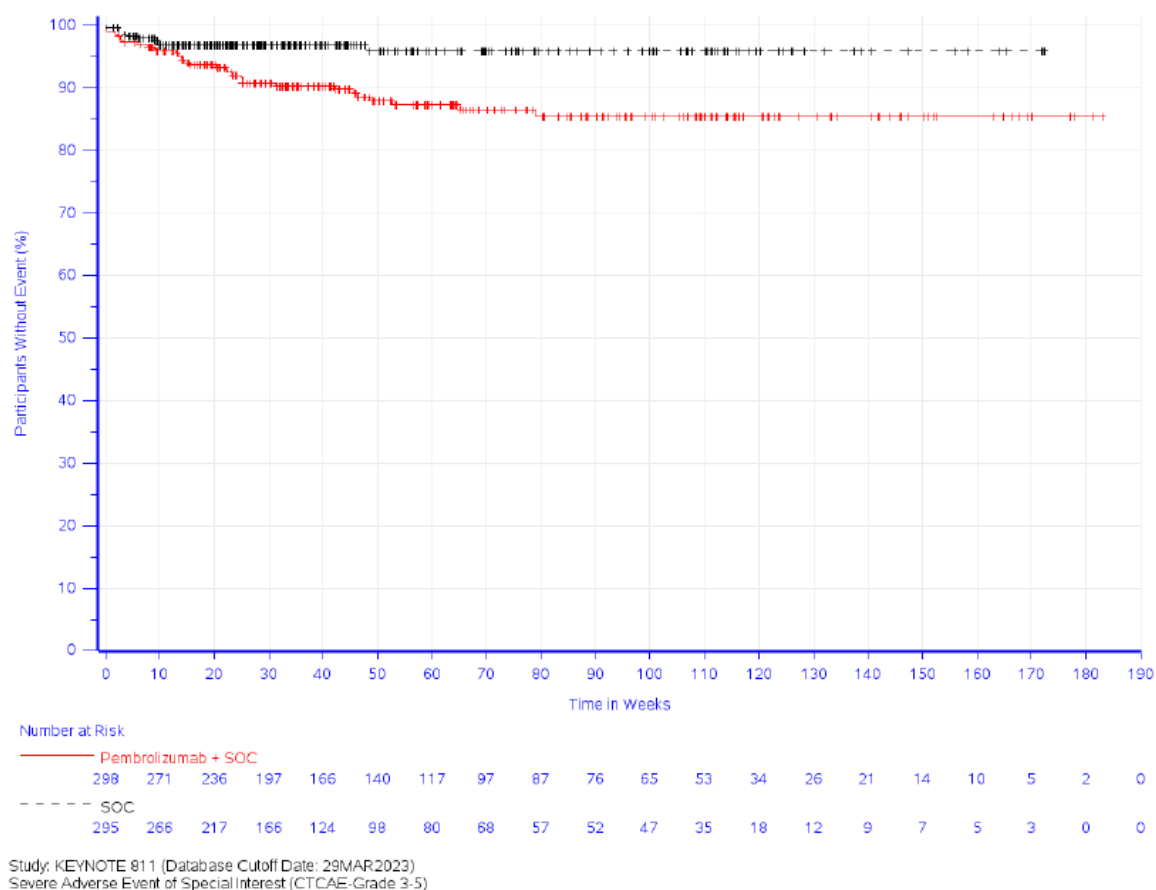


Abbildung 31: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt immunvermittelte schwere UEs (Studie KEYNOTE-811, PD-L1-positive Population)

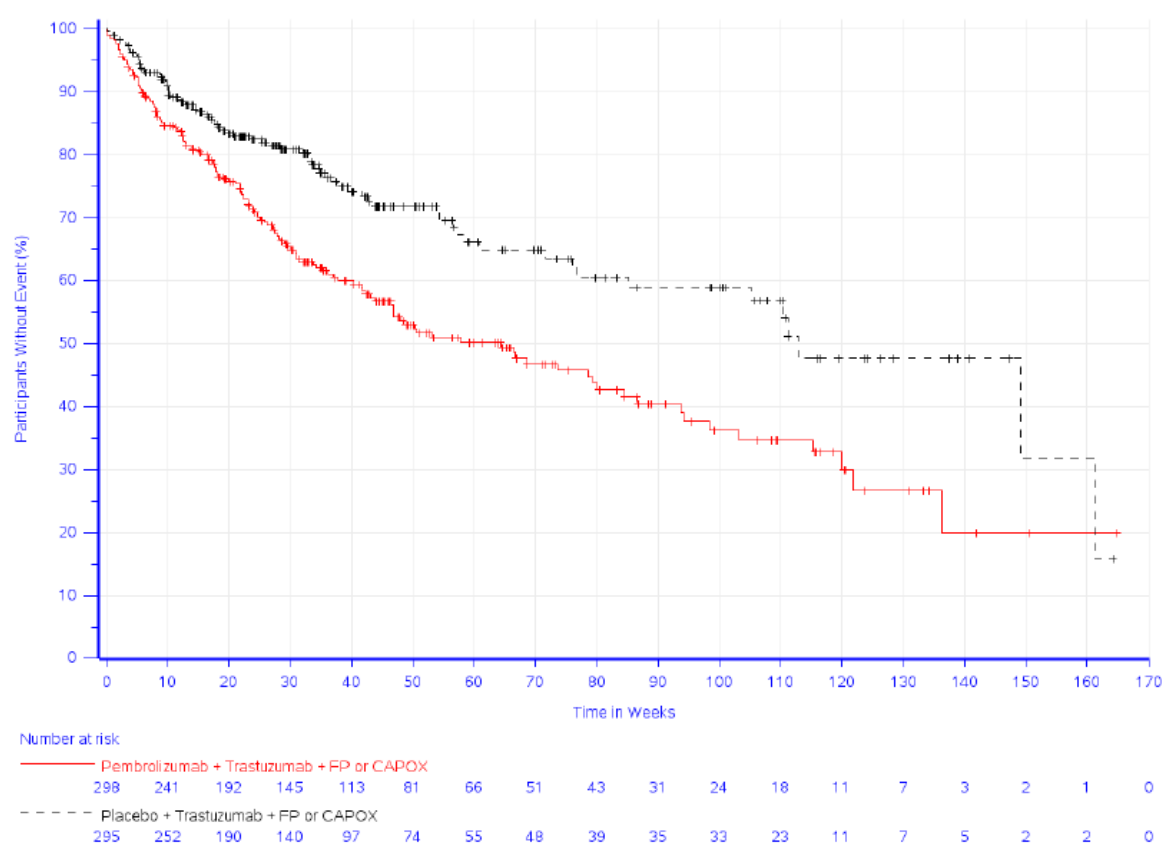
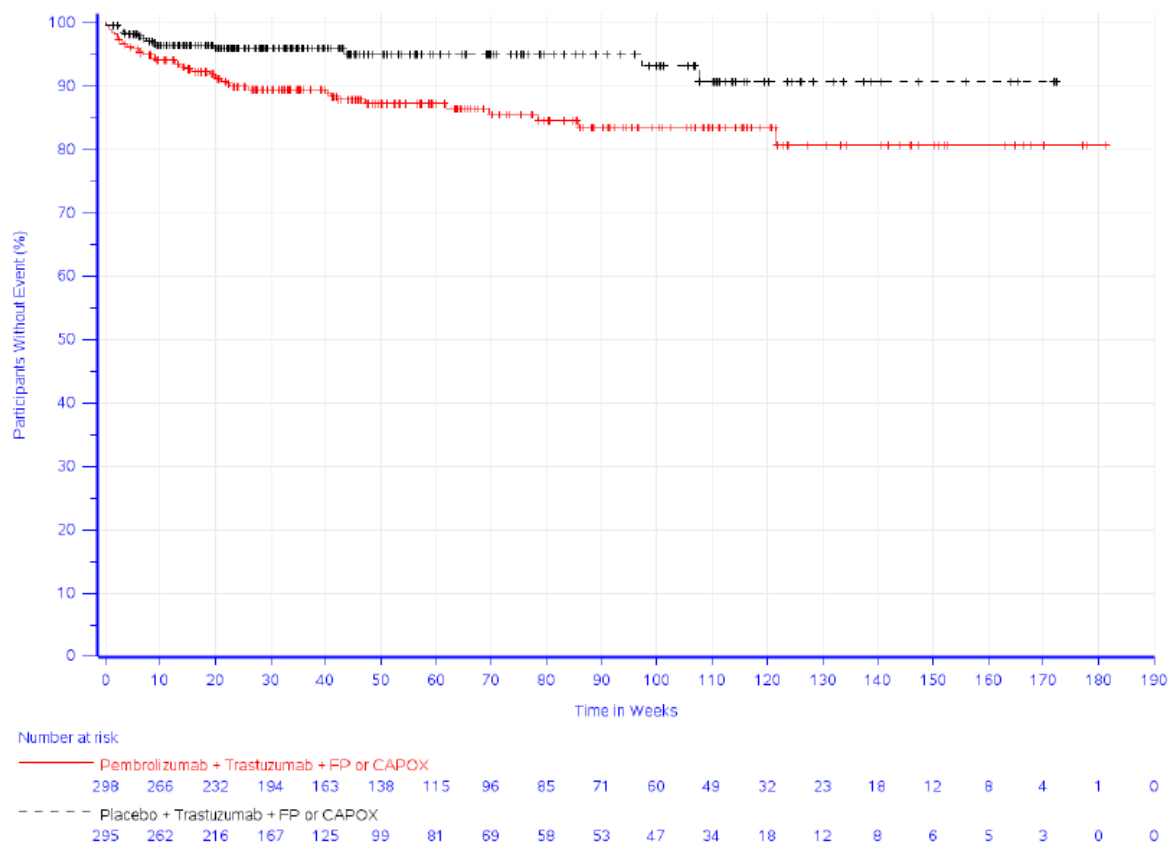


Abbildung 32: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, UE) (Studie KEYNOTE-811, PD-L1-positive Population)



Study: KEYNOTE 811 (Database Cutoff Date: 29MAR2023)
 Adverse Event - System Organ Class: Renal and urinary disorders

Abbildung 33: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC, UE) (Studie KEYNOTE-811, PD-L1-positive Population)

Anhang B Ergebnisse zu Nebenwirkungen

In den nachfolgenden Tabellen werden für die Gesamtraten UEs, SUEs und schwere UEs (z. B. CTCAE-Grad ≥ 3) Ereignisse für SOC^b und PTs gemäß Medizinischem Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (MedDRA) jeweils auf Basis folgender Kriterien dargestellt:

- Gesamtrate UEs (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- Gesamtraten schwere UEs (z. B. CTCAE-Grad ≥ 3) und SUEs: Ereignisse, die bei mindestens 5 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patientinnen und Patienten und bei mindestens 1 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs erfolgt eine vollständige Darstellung aller Ereignisse (SOCs / PTs), die zum Abbruch geführt haben.

Tabelle 11: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Trastuzumab + FP / CAPOX vs. Placebo + Trastuzumab + FP / CAPOX (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Pembrolizumab + Trastuzumab + FP / CAPOX N ^c = 298	Placebo + Trastuzumab + FP / CAPOX N ^c = 295
KEYNOTE-811		
Gesamtrate UEs	296 (99,3)	295 (100,0)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	174 (58,4)	165 (55,9)
Anaemie	138 (46,3)	138 (46,8)
Leukopenie	11 (3,7)	21 (7,1)
Neutropenie	53 (17,8)	46 (15,6)
Thrombozytopenie	38 (12,8)	39 (13,2)
Herzerkrankungen	33 (11,1)	29 (9,8)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	22 (7,4)	14 (4,7)
Tinnitus	10 (3,4)	8 (2,7)
Endokrine Erkrankungen	51 (17,1)	22 (7,5)
Hyperthyreose	12 (4,0)	10 (3,4)
Hypothyreose	32 (10,7)	11 (3,7)

Tabelle 11: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Trastuzumab + FP / CAPOX vs. Placebo + Trastuzumab + FP / CAPOX (mehrsseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Pembrolizumab + Trastuzumab + FP / CAPOX N ^c = 298	Placebo + Trastuzumab + FP / CAPOX N ^c = 295
Augenerkrankungen	23 (7,7)	15 (5,1)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	257 (86,2)	248 (84,1)
Bauch aufgetrieben	11 (3,7)	9 (3,1)
Abdominalschmerz	34 (11,4)	35 (11,9)
Schmerzen Oberbauch	17 (5,7)	23 (7,8)
Kolitis	10 (3,4)	6 (2,0)
Verstopfung	56 (18,8)	59 (20,0)
Diarrhoe	160 (53,7)	138 (46,8)
Dyspepsie	20 (6,7)	13 (4,4)
Dysphagie	24 (8,1)	26 (8,8)
Gastrooesophageale Refluxerkrankung	12 (4,0)	11 (3,7)
Übelkeit	151 (50,7)	143 (48,5)
Stomatitis	35 (11,7)	22 (7,5)
Erbrechen	105 (35,2)	90 (30,5)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	186 (62,4)	177 (60,0)
Asthenie	39 (13,1)	55 (18,6)
Schüttelfrost	10 (3,4)	9 (3,1)
Erschöpfung	72 (24,2)	64 (21,7)
Unwohlsein	27 (9,1)	20 (6,8)
Schleimhautentzündung	24 (8,1)	23 (7,8)
Oedem peripher	27 (9,1)	22 (7,5)
Fieber	45 (15,1)	38 (12,9)
Leber- und Gallenerkrankungen	27 (9,1)	20 (6,8)
Erkrankungen des Immunsystems	16 (5,4)	10 (3,4)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	139 (46,6)	79 (26,8)
COVID-19	22 (7,4)	11 (3,7)
Pneumonie	33 (11,1)	16 (5,4)
Harnwegsinfektion	11 (3,7)	11 (3,7)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	61 (20,5)	49 (16,6)
Infusionsbedingte Reaktion	37 (12,4)	30 (10,2)

Tabelle 11: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Trastuzumab + FP / CAPOX vs. Placebo + Trastuzumab + FP / CAPOX (mehrsseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Pembrolizumab + Trastuzumab + FP / CAPOX N ^c = 298	Placebo + Trastuzumab + FP / CAPOX N ^c = 295
Untersuchungen	208 (69,8)	191 (64,7)
Alaninaminotransferase erhöht	58 (19,5)	39 (13,2)
Aspartataminotransferase erhöht	75 (25,2)	50 (16,9)
Alkalische Phosphatase im Blut erhöht	16 (5,4)	16 (5,4)
Bilirubin im Blut erhöht	46 (15,4)	30 (10,2)
Kreatinin im Blut erhöht	22 (7,4)	12 (4,1)
Auswurfraction verkleinert	13 (4,4)	10 (3,4)
Gamma-Glutamyltransferase erhöht	10 (3,4)	11 (3,7)
Lymphozytenzahl erniedrigt	14 (4,7)	9 (3,1)
Neutrophilenzahl erniedrigt	79 (26,5)	76 (25,8)
Thrombozytenzahl vermindert	83 (27,9)	80 (27,1)
Gewicht erniedrigt	65 (21,8)	54 (18,3)
Gewicht erhöht	10 (3,4)	8 (2,7)
Leukozytenzahl erniedrigt	46 (15,4)	38 (12,9)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	179 (60,1)	159 (53,9)
Appetit vermindert	99 (33,2)	89 (30,2)
Hyperglykaemie	22 (7,4)	14 (4,7)
Hypalbuminaemie	48 (16,1)	50 (16,9)
Hypokalzaemie	20 (6,7)	13 (4,4)
Hypokaliaemie	48 (16,1)	31 (10,5)
Hypomagnesiaemie	21 (7,0)	13 (4,4)
Hyponatriaemie	17 (5,7)	21 (7,1)
Hypophosphataemie	10 (3,4)	11 (3,7)
Hypoproteinaemie	11 (3,7)	3 (1,0)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	66 (22,1)	50 (16,9)
Arthralgie	20 (6,7)	12 (4,1)
Rueckenschmerzen	18 (6,0)	21 (7,1)
Myalgie	10 (3,4)	6 (2,0)

Tabelle 11: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Trastuzumab + FP / CAPOX vs. Placebo + Trastuzumab + FP / CAPOX (mehrsseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Pembrolizumab + Trastuzumab + FP / CAPOX N ^c = 298	Placebo + Trastuzumab + FP / CAPOX N ^c = 295
Erkrankungen des Nervensystems	174 (58,4)	172 (58,3)
Schwindelgefuehl	16 (5,4)	10 (3,4)
Dysgeusie	15 (5,0)	14 (4,7)
Kopfschmerzen	21 (7,0)	17 (5,8)
Hypoaesthesie	10 (3,4)	11 (3,7)
Periphere Neuropathie	55 (18,5)	56 (19,0)
Neurotoxizitaet	7 (2,3)	14 (4,7)
Paraesthesie	23 (7,7)	19 (6,4)
Periphere sensorische Neuropathie	74 (24,8)	59 (20,0)
Polyneuropathie	2 (0,7)	11 (3,7)
Psychiatrische Erkrankungen	37 (12,4)	36 (12,2)
Depression	3 (1,0)	10 (3,4)
Schlaflosigkeit	19 (6,4)	14 (4,7)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	38 (12,8)	14 (4,7)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	96 (32,2)	79 (26,8)
Husten	28 (9,4)	15 (5,1)
Dyspnoe	13 (4,4)	12 (4,1)
Epistaxis	12 (4,0)	11 (3,7)
Schluckauf	17 (5,7)	9 (3,1)
Pneumonitis	19 (6,4)	2 (0,7)
Lungenembolie	9 (3,0)	12 (4,1)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	141 (47,3)	105 (35,6)
Trockene Haut	18 (6,0)	11 (3,7)
Palmar-plantares Erythrodermiesyndrom	67 (22,5)	57 (19,3)
Juckreiz	28 (9,4)	14 (4,7)
Ausschlag	27 (9,1)	14 (4,7)
Gefäßerkrankungen	44 (14,8)	34 (11,5)
Hypertonie	16 (5,4)	12 (4,1)
Hypotonie	11 (3,7)	5 (1,7)

Tabelle 11: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Trastuzumab + FP / CAPOX vs. Placebo + Trastuzumab + FP / CAPOX (mehrsseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Pembrolizumab + Trastuzumab + FP / CAPOX N ^c = 298	Placebo + Trastuzumab + FP / CAPOX N ^c = 295
a. Ereignisse, die bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind. b. MedDRA-Version 25.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 A übernommen c. Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten mit positivem PD-L1 Status (CPS ≥ 1), die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Die Auswertung erfolgte gemäß der tatsächlich erhaltenen Behandlung. CAPOX: Capecitabin + Oxaliplatin; CPS: Combined Positive Score; FP: 5-Fluorouracil + Cisplatin; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 12: Häufige SUEs^a – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Trastuzumab + FP / CAPOX vs. Placebo + Trastuzumab + FP / CAPOX

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Pembrolizumab + Trastuzumab + FP / CAPOX N ^c = 298	Placebo + Trastuzumab + FP / CAPOX N ^c = 295
SOC ^b PT ^b		
KEYNOTE-811		
Gesamtrate SUEs	143 (48,0)	141 (47,8)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	13 (4,4)	9 (3,1)
Herzerkrankungen	10 (3,4)	8 (2,7)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	63 (21,1)	64 (21,7)
Diarrhoe	16 (5,4)	14 (4,7)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	16 (5,4)	15 (5,1)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	41 (13,8)	26 (8,8)
Pneumonie	16 (5,4)	8 (2,7)
Untersuchungen	10 (3,4)	8 (2,7)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	12 (4,0)	15 (5,1)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	26 (8,7)	13 (4,4)
a. Ereignisse, die bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind. b. MedDRA-Version 25.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 A übernommen c. Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten mit positivem PD-L1 Status (CPS ≥ 1), die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Die Auswertung erfolgte gemäß der tatsächlich erhaltenen Behandlung. CAPOX: Capecitabin + Oxaliplatin; CPS: Combined Positive Score; FP: 5-Fluorouracil + Cisplatin; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 13: Häufige schwere UEs^a (CTCAE ≥ 3) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Trastuzumab + FP / CAPOX vs. Placebo + Trastuzumab + FP / CAPOX (mehrsseitige Tabelle)

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
SOC ^b PT ^b	Pembrolizumab + Trastuzumab + FP / CAPOX N ^c = 298	Placebo + Trastuzumab + FP / CAPOX N ^c = 295
KEYNOTE-811		
Gesamtrate schwere UEs (CTCAE ≥ 3)	220 (73,8)	194 (65,8)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	63 (21,1)	46 (15,6)
Anaemie	38 (12,8)	30 (10,2)
Neutropenie	23 (7,7)	13 (4,4)
Thrombozytopenie	11 (3,7)	8 (2,7)
Herzerkrankungen	10 (3,4)	8 (2,7)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	87 (29,2)	82 (27,8)
Diarrhoe	32 (10,7)	25 (8,5)
Übelkeit	13 (4,4)	17 (5,8)
Erbrechen	14 (4,7)	11 (3,7)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	38 (12,8)	29 (9,8)
Asthenie	9 (3,0)	11 (3,7)
Erschöpfung	15 (5,0)	7 (2,4)
Leber- und Gallenerkrankungen	11 (3,7)	7 (2,4)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	36 (12,1)	24 (8,1)
Pneumonie	11 (3,7)	8 (2,7)
Untersuchungen	76 (25,5)	59 (20,0)
Neutrophilenzahl erniedrigt	25 (8,4)	27 (9,2)
Thrombozytenzahl vermindert	22 (7,4)	17 (5,8)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	48 (16,1)	38 (12,9)
Appetit vermindert	11 (3,7)	10 (3,4)
Hypokaliaemie	18 (6,0)	13 (4,4)
Erkrankungen des Nervensystems	31 (10,4)	24 (8,1)
Periphere sensorische Neuropathie	12 (4,0)	7 (2,4)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	24 (8,1)	17 (5,8)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	10 (3,4)	6 (2,0)
Gefäßerkrankungen	12 (4,0)	5 (1,7)

Tabelle 13: Häufige schwere UEs^a (CTCAE ≥ 3) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Trastuzumab + FP / CAPOX vs. Placebo + Trastuzumab + FP / CAPOX (mehrsseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Pembrolizumab + Trastuzumab + FP / CAPOX N ^c = 298	Placebo + Trastuzumab + FP / CAPOX N ^c = 295
a. Ereignisse, die bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind. b. MedDRA-Version 25.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 übernommen c. Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten mit positivem PD-L1 Status (CPS ≥ 1), die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Die Auswertung erfolgte gemäß der tatsächlich erhaltenen Behandlung. CAPOX: Capecitabin + Oxaliplatin; CPS: Combined Positive Score; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; FP: 5-Fluorouracil + Cisplatin; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 14: Abbruch wegen UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Trastuzumab + FP / CAPOX vs. Placebo + Trastuzumab + FP / CAPOX (mehrsseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Pembrolizumab + Trastuzumab + FP / CAPOX N ^c = 298	Placebo + Trastuzumab + FP / CAPOX N ^c = 295
KEYNOTE-811		
Gesamtrate Abbruch wegen UEs	127 (42,6)	108 (36,6)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	11 (3,7)	8 (2,7)
Anaemie	2 (0,7)	0 (0)
Neutropenie	4 (1,3)	4 (1,4)
Thrombozytopenie	4 (1,3)	4 (1,4)
Herzerkrankungen	4 (1,3)	6 (2,0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	22 (7,4)	17 (5,8)
Kolitis	2 (0,7)	0 (0)
Diarrhoe	3 (1,0)	5 (1,7)
Dysphagie	2 (0,7)	0 (0)
Enterokolitis	2 (0,7)	0 (0)
Magenblutung	2 (0,7)	0 (0)
Übelkeit	4 (1,3)	3 (1,0)
Stomatitis	2 (0,7)	0 (0)
Erbrechen	6 (2,0)	3 (1,0)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	8 (2,7)	10 (3,4)
Asthenie	2 (0,7)	0 (0)
Todesfall	2 (0,7)	1 (0,3)
Erschöpfung	2 (0,7)	3 (1,0)
Unwohlsein	1 (0,3)	2 (0,7)
Leber- und Gallenerkrankungen	3 (1,0)	3 (1,0)
Erkrankungen des Immunsystems	3 (1,0)	2 (0,7)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	9 (3,0)	6 (2,0)
Pneumonie	4 (1,3)	2 (0,7)
Sepsis	2 (0,7)	1 (0,3)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	4 (1,3)	6 (2,0)
Infusionsbedingte Reaktion	4 (1,3)	4 (1,4)

Tabelle 14: Abbruch wegen UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Trastuzumab + FP / CAPOX vs. Placebo + Trastuzumab + FP / CAPOX (mehrsseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Pembrolizumab + Trastuzumab + FP / CAPOX N ^c = 298	Placebo + Trastuzumab + FP / CAPOX N ^c = 295
Untersuchungen	25 (8,4)	17 (5,8)
Aspartataminotransferase erhöht	2 (0,7)	0 (0)
Kreatinin im Blut erhöht	5 (1,7)	0 (0)
Auswurfraction verkleinert	2 (0,7)	1 (0,3)
Neutrophilenzahl erniedrigt	7 (2,3)	5 (1,7)
Thrombozytenzahl vermindert	10 (3,4)	9 (3,1)
Gewicht erniedrigt	0 (0)	2 (0,7)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	4 (1,3)	3 (1,0)
Appetit vermindert	3 (1,0)	3 (1,0)
Erkrankungen des Nervensystems	36 (12,1)	34 (11,5)
Periphere Neuropathie	16 (5,4)	13 (4,4)
Neurotoxizität	0 (0)	5 (1,7)
Paraesthesie	2 (0,7)	0 (0)
Periphere sensorische Neuropathie	14 (4,7)	12 (4,1)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	3 (1,0)	1 (0,3)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	15 (5,0)	5 (1,7)
Aspiration	0 (0)	2 (0,7)
Pneumonitis	7 (2,3)	1 (0,3)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	12 (4,0)	7 (2,4)
Palmar-plantares Erythroderma	11 (3,7)	6 (2,0)
Gefäßkrankungen	0 (0)	3 (1,0)
a. Ereignisse, die bei ≥ 2 Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind. b. MedDRA-Version 25.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 übernommen c. Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten mit positivem PD-L1 Status (CPS ≥ 1), die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Die Auswertung erfolgte gemäß der tatsächlich erhaltenen Behandlung. CAPOX: Capecitabin + Oxaliplatin; CPS: Combined Positive Score; FP: 5-Fluorouracil + Cisplatin; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		