

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Pembrolizumab (KEYTRUDA®)

MSD Sharp & Dohme GmbH

Modul 4 A

KEYTRUDA® in Kombination mit Trastuzumab sowie einer Fluoropyrimidin- und Platin-basierter Chemotherapie zur Erstlinienbehandlung des lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierenden HER2-positiven Adenokarzinoms des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs bei Erwachsenen mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS \geq 1)

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	8
Abkürzungsverzeichnis	12
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	15
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4	16
4.2 Methodik	26
4.2.1 Fragestellung	26
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung	28
4.2.3 Informationsbeschaffung	30
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	30
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche	30
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken	31
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA	33
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien	34
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise	35
4.2.5 Informationssynthese und -analyse	36
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien	36
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien	37
4.2.5.2.1 Patientencharakteristika	38
4.2.5.2.2 Patientenrelevanz der Endpunkte	38
4.2.5.2.3 Verwendete statistische Methoden	48
4.2.5.3 Meta-Analysen	50
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen	52
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren	52
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche	57
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen	60
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	60
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	60
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	60
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche	62
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	63
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA	65
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	66
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	67
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen	67
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene	78

4.3.1.3	Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	79
4.3.1.3.1	Endpunkte – RCT.....	79
4.3.1.3.1.1	Mortalität – RCT	83
4.3.1.3.1.1.1	Gesamtüberleben – RCT	83
4.3.1.3.1.2	Morbidität – RCT	86
4.3.1.3.1.2.1	Zeit bis zur ersten Folgetherapie (oder Tod) – RCT	86
4.3.1.3.1.2.2	Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand – RCT	95
4.3.1.3.1.2.3	Ergänzende Morbiditätsendpunkte – RCT	120
4.3.1.3.1.3	Gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT	125
4.3.1.3.1.3.1	Gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT	125
4.3.1.3.1.4	Nebenwirkungen – RCT	136
4.3.1.3.1.4.1	Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten – RCT	136
4.3.1.3.1.4.2	Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT) – RCT	145
4.3.1.3.1.4.3	Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI) – RCT	167
4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT.....	173
4.3.1.3.2.1	Überblick über Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen	178
4.3.1.3.2.2	Ergebnisse für Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$).....	186
4.3.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – RCT.....	193
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	194
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	194
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	194
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	195
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	195
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	195
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	197
4.3.2.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT... ..	198
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien	198
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	198
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	198
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	199
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	199
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	200
4.3.2.2.4	Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien	201
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	201
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	201
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	202
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	202
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen	202
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	203
4.3.2.3.4	Nicht zutreffend. Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen.....	203

4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	203
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	203
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	204
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	208
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	209
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	209
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	209
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	209
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	210
4.6	Referenzliste.....	211
	Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche	218
	Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken	222
	Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....	224
	Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken).....	225
	Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT	277
	Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten	285
	Anhang 4-G : Weitere Ergebnisse	304

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für die Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen.....	17
Tabelle 4-2: Übersicht über die zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogenen Endpunkte der Studie KEYNOTE 811 (PD-L1 CPS \geq 1)	19
Tabelle 4-3: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für die Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen.....	29
Tabelle 4-4: Übersicht zu den Endpunktkategorien und Endpunkten.....	38
Tabelle 4-5: Systematik zur Darstellung des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT)	50
Tabelle 4-6: Kriterien für die Berechnung der Interaktionstests in Anlehnung an das IQWiG-Methodenpapier 7.0	55
Tabelle 4-7: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	61
Tabelle 4-8: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	62
Tabelle 4-9: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	64
Tabelle 4-10: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	66
Tabelle 4-11: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	67
Tabelle 4-12: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	68
Tabelle 4-13: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	70
Tabelle 4-14: Charakterisierung der Teilpopulation (PD-L1 CPS \geq 1) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	72
Tabelle 4-15: Charakterisierung der Teilpopulation (PD-L1 CPS \geq 1) (Therapieabbrecher, Studienabbrecher) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	74
Tabelle 4-16: Übersicht zu den Datenschnitten für KEYNOTE 811	77
Tabelle 4-17: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	78
Tabelle 4-18: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	79
Tabelle 4-19: Operationalisierung des Endpunkts Gesamtüberleben	83
Tabelle 4-20: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesamtüberleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	83

Tabelle 4-21: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben (PD-L1 CPS \geq 1) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	84
Tabelle 4-22: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben (PD-L1 CPS \geq 1) zu einem spezifischen Zeitpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	85
Tabelle 4-23: Operationalisierung des Endpunkts Zeit bis zur ersten Folgetherapie (oder Tod).....	86
Tabelle 4-24: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie (oder Tod) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	87
Tabelle 4-25: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod (PD-L1 CPS \geq 1) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	88
Tabelle 4-26: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	90
Tabelle 4-27: Übersicht der ersten onkologischen Folgetherapien in der Studie KEYNOTE 811 (PD-L1 CPS \geq 1)	92
Tabelle 4-28: Übersicht der ersten onkologischen systemischen Folgetherapien in der Studie KEYNOTE 811 (PD-L1 CPS \geq 1).....	92
Tabelle 4-29: Operationalisierung des Endpunkts Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand	95
Tabelle 4-30: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Endpunkte Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-STO22) und Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	97
Tabelle 4-31: Ergebnisse für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung für die Endpunkte Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-STO22) und Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	99
Tabelle 4-32: Operationalisierung der ergänzenden Morbiditätsendpunkte	120
Tabelle 4-33: Bewertung des Verzerrungspotenzials der ergänzenden Morbiditätsendpunkte in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	121
Tabelle 4-34: Ergebnisse für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	122
Tabelle 4-35: Ergebnisse für den Endpunkt Objektive Ansprechrate aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	123
Tabelle 4-36: Operationalisierung des Endpunkts Gesundheitsbezogene Lebensqualität.....	125
Tabelle 4-37: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	126
Tabelle 4-38: Ergebnisse für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	128
Tabelle 4-39: Operationalisierung des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten ..	136

Tabelle 4-40: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	138
Tabelle 4-41: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	139
Tabelle 4-42: Operationalisierung des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT).....	145
Tabelle 4-43: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ...	146
Tabelle 4-44: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	147
Tabelle 4-45: Ergebnisse für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	161
Tabelle 4-46: Ergebnisse für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	162
Tabelle 4-47: Ergebnisse für den Endpunkt Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (SOC und PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	164
Tabelle 4-48: Operationalisierung des Endpunkts Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI).....	167
Tabelle 4-49: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	168
Tabelle 4-50: Ergebnisse für den Endpunkt Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	169
Tabelle 4-51 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen.....	175
Tabelle 4-52: Berechnungen zum Problem der Multiplizität im Zusammenhang mit Subgruppenanalysen.....	177
Tabelle 4-53: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie KEYNOTE 811 (PD-L1 CPS \geq 1) für den Endpunkt Gesamtüberleben (Teil 1).....	179
Tabelle 4-54: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie KEYNOTE 811 (PD-L1 CPS \geq 1) für den Endpunkt Gesamtüberleben (Teil 2).....	179
Tabelle 4-55: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie KEYNOTE 811 (PD-L1 CPS \geq 1) für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod	180
Tabelle 4-56: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie KEYNOTE 811 (PD-L1 CPS \geq 1) für die Endpunkte Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ C30 und EORTC QLQ-STO22) und Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)....	181
Tabelle 4-57: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie KEYNOTE 811 (PD-L1 CPS \geq 1) für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)	182
Tabelle 4-58: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie KEYNOTE 811 (PD-L1 CPS \geq 1) für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten.....	183

Tabelle 4-59: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie KEYNOTE 811 (PD-L1 CPS \geq 1) für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT)	184
Tabelle 4-60: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) für den Endpunkt Krankheitssymptomatik für die Symptomskala Reflux des EORTC QLQ-STO22 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	187
Tabelle 4-61: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität für die Funktionsskala Kognitive Funktion des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	188
Tabelle 4-62: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	189
Tabelle 4-63: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) für den Endpunkt Therapieabbruch wegen Unerwünschter Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	190
Tabelle 4-64: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) in der PT Hypothyreose (SOC Endokrine Erkrankungen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	191
Tabelle 4-65: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	195
Tabelle 4-66: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	195
Tabelle 4-67: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	196
Tabelle 4-68: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	196
Tabelle 4-69: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	197
Tabelle 4-70: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	199
Tabelle 4-71: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien	199
Tabell 4-72: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>	199
Tabelle 4-73: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	200
Tabelle 4-74: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen	202
Tabelle 4-75: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	202
Tabelle 4-76: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	209
Tabelle 4-77 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie KEYNOTE 811	278
Tabelle 4-78 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie KEYNOTE 811	286

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Mehrstufiges Vorgehen zur Durchführung von Subgruppenanalysen und methodisches Vorgehen zur Bewertung möglicher Effektmodifikationen [Eigene Darstellung].....	54
Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	63
Abbildung 3: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesamtüberleben der Studie KEYNOTE 811 (PD-L1 CPS \geq 1).....	85
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod der Studie KEYNOTE 811 (PD-L1 CPS \geq 1)	89
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie der Studie KEYNOTE 811 (PD-L1 CPS \geq 1).....	91
Abbildung 6: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Erschöpfung des EORTC QLQ-C30 der Studie KEYNOTE 811 (PD-L1 CPS \geq 1)	101
Abbildung 7: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Übelkeit und Erbrechen des EORTC QLQ-C30 der Studie KEYNOTE 811 (PD-L1 CPS \geq 1)	102
Abbildung 8: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Schmerzen des EORTC QLQ-C30 der Studie KEYNOTE 811 (PD-L1 CPS \geq 1)	103
Abbildung 9: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Dyspnoe des EORTC QLQ-C30 der Studie KEYNOTE 811 (PD-L1 CPS \geq 1).....	104
Abbildung 10: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Schlaflosigkeit des EORTC QLQ-C30 der Studie KEYNOTE 811 (PD-L1 CPS \geq 1)	105
Abbildung 11: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Appetitverlust des EORTC QLQ-C30 der Studie KEYNOTE 811 (PD-L1 CPS \geq 1)	106
Abbildung 12: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Verstopfung des EORTC QLQ-C30 der Studie KEYNOTE 811 (PD-L1 CPS \geq 1)	107
Abbildung 13: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Diarrhö des EORTC QLQ-C30 der Studie KEYNOTE 811 (PD-L1 CPS \geq 1).....	108
Abbildung 14: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Angst des EORTC QLQ-STO22 der Studie KEYNOTE 811 (PD-L1 CPS \geq 1).....	109

Abbildung 15: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Körperbild des EORTC QLQ-STO22 der Studie KEYNOTE 811 (PD-L1 CPS \geq 1)	110
Abbildung 16: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Mundtrockenheit des EORTC QLQ-STO22 der Studie KEYNOTE 811 (PD-L1 CPS \geq 1)	111
Abbildung 17: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Dysphagie des EORTC QLQ-STO22 der Studie KEYNOTE 811 (PD-L1 CPS \geq 1)	112
Abbildung 18: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Einschränkungen beim Essen des EORTC QLQ-STO22 der Studie KEYNOTE 811 (PD-L1 CPS \geq 1)	113
Abbildung 19: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Haarausfall des EORTC QLQ-STO22 der Studie KEYNOTE 811 (PD-L1 CPS \geq 1)	114
Abbildung 20: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Schmerzen des EORTC QLQ-STO22 der Studie KEYNOTE 811 (PD-L1 CPS \geq 1)	115
Abbildung 21: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Reflux des EORTC QLQ-STO22 der Studie KEYNOTE 811 (PD-L1 CPS \geq 1)	116
Abbildung 22: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Geschmacksstörungen des EORTC QLQ-STO22 der Studie KEYNOTE 811 (PD-L1 CPS \geq 1)	117
Abbildung 23: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesundheitszustand: EQ-5D VAS der Studie KEYNOTE 811 (PD-L1 CPS \geq 1)	118
Abbildung 24: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben der Studie KEYNOTE 811 (PD-L1 CPS \geq 1)	123
Abbildung 25: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Globaler Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 der Studie KEYNOTE 811 (PD-L1 CPS \geq 1)	129
Abbildung 26: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Funktionsskala Körperliche Funktion des EORTC QLQ-C30 der Studie KEYNOTE 811 (PD-L1 CPS \geq 1)	130
Abbildung 27: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Funktionsskala Rollenfunktion des EORTC QLQ-C30 der Studie KEYNOTE 811 (PD-L1 CPS \geq 1)	131
Abbildung 28: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Funktionsskala Emotionale Funktion des EORTC QLQ-C30 der Studie KEYNOTE 811 (PD-L1 CPS \geq 1)	132

Abbildung 29: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Funktionsskala Kognitive Funktion des EORTC QLQ-C30 der Studie KEYNOTE 811 (PD-L1 CPS \geq 1).....	133
Abbildung 30: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Funktionsskala Soziale Funktion des EORTC QLQ-C30 der Studie KEYNOTE 811 (PD-L1 CPS \geq 1).....	134
Abbildung 31: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt der Studie KEYNOTE 811 (PD-L1 CPS \geq 1).....	140
Abbildung 32: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse der Studie KEYNOTE 811 (PD-L1 CPS \geq 1).....	141
Abbildung 33: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) der Studie KEYNOTE 811 (PD-L1 CPS \geq 1).....	142
Abbildung 34: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse der Studie KEYNOTE 811 (PD-L1 CPS \geq 1).....	143
Abbildung 35: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Leukopenie für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 811 (PD-L1 CPS \geq 1).....	152
Abbildung 36: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Endokrine Erkrankungen für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 811 (PD-L1 CPS \geq 1).....	153
Abbildung 37: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Hypothyreose für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 811 (PD-L1 CPS \geq 1).....	154
Abbildung 38: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Asthenie für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 811 (PD-L1 CPS \geq 1).....	155
Abbildung 39: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 811 (PD-L1 CPS \geq 1).....	156
Abbildung 40: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Polyneuropathie für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 811 (PD-L1 CPS \geq 1).....	157
Abbildung 41: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Depression für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 811 (PD-L1 CPS \geq 1).....	158
Abbildung 42: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 811 (PD-L1 CPS \geq 1).....	159

Abbildung 43: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Pneumonitis für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 811 (PD-L1 CPS \geq 1).....	160
Abbildung 44: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schwerwiegende AEOSI der Studie KEYNOTE 811 (PD-L1 CPS \geq 1)	170
Abbildung 45: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schwere AEOSI (CTCAE-Grad 3-5) der Studie KEYNOTE 811 (PD-L1 CPS \geq 1).....	171

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
5-FU	5-Fluorouracil
AEOSI	Adverse Events of Special Interest (Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse)
AESI	UE von besonderem Interesse
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
APaT	All-Participants-as-Treated
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
BICR	Blinded Independent Central Review
BID	Zweimal täglich (Bis In Die)
CAPOX	Capecitabin und Oxaliplatin
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
COVID-19	Coronavirus-Krankheit-2019 (Coronavirus Disease 2019)
CPS	Combined Positive Score
CSR	Klinischer Studienbericht (Clinical Study Report)
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
dFDR	Double False Discovery Rate
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
DOR	Duration of Response (Dauer des Ansprechens)
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittelbehörde)
EMBASE	Excerpta Medica Database
EORTC	European Organization for Research and Treatment of Cancer
EORTC QLQ-C30	European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cancer-30 items
EORTC QLQ-STO22	European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Gastric Cancer 22 items
EQ-5D	EuroQoL-5 Dimensions
EU	Europäische Union (European Union)
EU-CTR	EU Clinical Trials Register
EuroQoL	European Quality of Life
FAS	Full-Analysis-Set

FDR	False Discovery Rate
FP	5-FU + Cisplatin
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GEJ	Gastroesophageal Junction (gastroösophagealer Übergang)
HER2	Human Epidermal Growth Factor Receptor 2
HR	Hazard Ratio
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
IHC	Immunhistochemie
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ISH	In Situ Hybridisierung
ITT	Intention-To-Treat
i. v.	Intravenös
KI/CI	Konfidenzintervall/Confidence Intervall
KOF	Körperoberfläche
m ²	Quadratmeter
MEDLINE	Medical Literature Analyses and Retrieval System Online
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MID	Minimal Important Difference
mg	Milligramm
MMRM	Mixed-Effect Model Repeated Measure
MSI	Mikrosatelliteninstabilität
MSI-H	Microsatellite Instability – High (hochfrequente Mikrosatelliten-Instabilität)
MTC	Mixed Treatment Comparison
N	Anzahl der Patient:innen
n	Patient:innen mit Ereignis
n. a.	Not applicable (nicht anwendbar)
n. c.	Not calculated (nicht berechnet)
n. d.	Nicht durchgeführt
n. p.	Not performed (nicht durchgeführt)
NCT	National Clinical Trial

ORR	Objective Response Rate (Objektive Ansprechrate)
OS	Overall Survival (Gesamtüberleben)
PD-1	Programmed Cell Death 1
PD-L1	Programmed Cell Death-Ligand 1
PFS	Progression-Free Survival (Progressionsfreies Überleben)
PRO	Patient-Reported Outcomes (Patientenberichtete Endpunkte)
PT	Preferred Term
Q1	Erstes Quartil
Q3	Drittes Quartil
Q3W	Alle drei Wochen
RCT	Randomized Controlled Trial (Randomisierte kontrollierte Studie)
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
RR	Relatives Risiko
SD	Standard Deviation (Standardabweichung)
SGB	Sozialgesetzbuch
SMDs	Standardisierte Mittelwertdifferenzen
SMQs	Standardised MedDRA Queries
SOC	System Organ Class (Systemorganklasse)
STE	Surrogate Threshold Effekt
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
TTE	Time-To-Event
UE	Unerwünschtes Ereignis
USA	United States of America
VAS	Visual Analogue Scale (visuelle Analogskala)
VEGFR	Vascular Endothelial Growth Factor Receptor
VerfO	Verfahrensordnung
WHO	World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

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

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

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

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

Fragestellung

Das Ziel der vorliegenden Untersuchung ist die Ermittlung des Ausmaßes des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens von Pembrolizumab in Kombination mit Trastuzumab und einer Fluoropyrimidin- und Platin-basierten Chemotherapie zur Erstlinienbehandlung des lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierenden HER2-positiven Adenokarzinoms des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) bei Erwachsenen mit Programmed Cell Death Ligand 1 (PD-L1)-exprimierenden Tumoren (Combined Positive Score [CPS] ≥ 1).

MSD Sharp & Dohme GmbH (nachfolgend als MSD bezeichnet) folgt der Entscheidung des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) hinsichtlich der festgelegten zVT und wählt Placebo in Kombination mit Trastuzumab und 5-Fluorouracil (5-FU) und Cisplatin (FP) oder Capecitabin und Oxaliplatin (CAPOX) (im Folgenden auch mit Chemotherapie bezeichnet) für die unter Anwendungsgebiet A betrachtete Patientenpopulation als zVT (siehe auch Abschnitt 3.1.2 im Modul 3A). Der Nachweis des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens von Pembrolizumab in Kombination mit Trastuzumab und Chemotherapie gegenüber der vom G-BA definierten zVT erfolgt auf Basis einer randomisierten kontrollierten Studie (Randomized Controlled Trial, RCT) (siehe Abschnitt 4.3.1.3).

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

Datenquellen

Neben der Suche in internen Informationssystemen und Datenbanken wurde eine systematische Literaturrecherche innerhalb externer Datenbanken durchgeführt. Die systematische bibliografische Literaturrecherche erfolgte in den Datenbanken Medical Literature Analyses and Retrieval System Online (MEDLINE), Excerpta Medica Database (EMBASE) und Cochrane Central Register of Controlled Trials. Zudem wurde eine systematische Suche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, Europäische Union (European Union, EU) Clinical Trials Register (EU-CTR) und im International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP)-Suchportal durchgeführt. Des Weiteren wurden die Internetseite des G-BA, das Suchportal der europäischen Arzneimittelbehörde (European Medicines Agency, EMA) sowie das Arzneimittel-Informationssystem (AMIce) nach bewertungsrelevanten Dokumenten durchsucht. Mit der Suche in den herangezogenen Datenquellen konnte die Zulassungsstudie KEYNOTE 811 identifiziert werden. Diese dient als Grundlage für den Nachweis des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens im vorliegenden Anwendungsgebiet.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

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

Tabelle 4-1: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für die Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen

Einschlusskriterien		Ausschlusskriterien
E1 Patientenpopulation	Erwachsene mit einem lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierenden HER2-positiven Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS \geq 1) in der Erstlinie	Nicht E1
E2 Prüflintervention	Pembrolizumab (KEYTRUDA [®]) Therapie 200 mg alle drei Wochen oder 400 mg alle sechs Wochen als 30-minütige, intravenöse Infusion in Kombination mit Trastuzumab und einer Fluoropyrimidin- und Platin-basierten Chemotherapie	Nicht E2
E3 Vergleichsintervention	Trastuzumab in Kombination mit einer Fluoropyrimidin- und Platin-basierten Chemotherapie	Nicht E3
E4 Patientenrelevante Endpunkte	Erhebung von mindestens einem patientenrelevanten Endpunkt aus den folgenden Endpunktkategorien: <ul style="list-style-type: none"> • Mortalität • Morbidität • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Nebenwirkungen 	Nicht E4
E5 Studiendauer	Keine Einschränkungen	
E6 Studientyp	Randomisierte kontrollierte Studien	Nicht E6
E7 Publikationstyp	Vollpublikation, Ergebnisbericht aus einem Studienregister bzw. Studienbericht verfügbar	Nicht E7 ^a
<p>a: Nicht E7 sowie jeglicher Publikationstyp, in welchem keine zusätzlichen Informationen (zu bereits identifizierten Informationsquellen) dargestellt werden. Dies beinhaltet auch in der bibliografischen Literaturrecherche identifizierte Studienregistereinträge, welche ebenfalls in der Studienregistersuche identifiziert werden</p> <p>CPS: Combined Positive Score; HER2: Human Epidermal Growth Factor Receptor 2; mg: Milligramm; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie</p>		

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

Zur Bewertung der Aussagekraft der eingeschlossenen Studien werden die Verzerrungsaspekte der Ergebnisse endpunktübergreifend und endpunktspezifisch eingeschätzt. Die Einschätzung erfolgt anhand der zur Verfügung stehenden Quellen wie Studienberichten und/oder

Studienprotokollen. Eine ausführliche Darstellung der Verzerrungsaspekte auf Studienebene und Endpunktebene ist den Bewertungsbögen in Anhang 4-F zu entnehmen. Das Design und die Methodik der für die Nutzenbewertung relevanten Studie wird mithilfe des Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT)-Statements (Item 2b bis Item 14) beschrieben und im Anhang 4-E dargestellt.

Zur Charakterisierung der Studienpopulation werden sowohl demografische als auch krankheitsspezifische Merkmale betrachtet. Für Time-To-Event (TTE)-Analysen der Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen wird die Kaplan-Meier-Methode angewandt. Als Effektschätzer für den Gruppenvergleich wird das Hazard Ratio (HR) mit dem entsprechenden 95 %-Konfidenzintervall (KI) unter Angabe des gewählten statistischen Modells und der eingeschlossenen Einflussgrößen angegeben. Geeignete ergänzende Analysen auf Endpunktebene werden neben den primären Analysen berichtet.

Zur Bestimmung möglicher Effektmodifikatoren werden ergänzend zu den Ergebnissen der Teilpopulation der Patient:innen mit PD-L1-exprimierenden Tumoren ($CPS \geq 1$) auch die Ergebnisse der Subgruppenanalysen dargestellt. Für die patientenrelevanten Endpunkte aus den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen werden entsprechend der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA Subgruppen zu Alter, Geschlecht, Krankheitsschwere und Region dargestellt. Zudem werden alle a priori definierten Subgruppenmerkmale für den primären Endpunkt Gesamtüberleben auf mögliche Effektmodifikationen berücksichtigt. Darüber hinaus werden für die patientenrelevanten Endpunkte aus den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen zusätzlich die Subgruppen berichtet, die aus medizinischer Perspektive wichtige Indikatoren für die Erkrankung sind.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Daten zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen von Pembrolizumab in Kombination mit Trastuzumab und Chemotherapie zur Erstlinienbehandlung stehen in Form der direkt mit der zVT vergleichenden Studie KEYNOTE 811 zur Verfügung. Die Studie KEYNOTE 811 ist eine randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte, multizentrische Phase-III-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Pembrolizumab in Kombination mit Trastuzumab und Chemotherapie zur Erstlinienbehandlung gegenüber Placebo in Kombination mit Trastuzumab und Chemotherapie zur Erstlinienbehandlung bei erwachsenen Patient:innen mit lokal fortgeschrittenem nicht resezierbarem oder metastasiertem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs. In der Studie KEYNOTE 811 wurden sowohl Patient:innen mit PD-L1-Expression als auch Patient:innen ohne PD-L1-exprimierenden Tumoren eingeschlossen. Für diese Nutzenbewertung wird gemäß der Zulassung die Teilpopulation der Patient:innen mit PD-L1-exprimierenden Tumoren ($CPS \geq 1$) betrachtet.

Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Region (West-Europa/Israel/Nord Amerika/Australien vs. Asien vs. Rest der Welt), PD-L1 Status (positiv vs. negativ) und Chemotherapie (FP oder CAPOX) in die zwei Studienarme.

Die Studie KEYNOTE 811 berichtet die für die vorliegende Nutzenbewertung patientenrelevanten Endpunkte der Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen. Es liegen Ergebnisse von drei Datenschnitten vor (erster Datenschnitt 14. Juli 2020, Interimsanalyse I – präspezifiziert; zweiter Datenschnitt 25. Mai 2022, Interimsanalyse II – präspezifiziert; dritter Datenschnitt 29. März 2023, Interimsanalyse III – präspezifiziert). Aufgrund der längeren Beobachtungsdauer wird für die vorliegende Nutzenbewertung der dritte Datenschnitt (29. März 2023, Interimsanalyse III – präspezifiziert) zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

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

Tabelle 4-2: Übersicht über die zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogenen Endpunkte der Studie KEYNOTE 811 (PD-L1 CPS \geq 1)

Studie: KEYNOTE 811 ^a	Pembrolizumab + Trastuzumab + Chemotherapie ^b			Placebo + Trastuzumab + Chemotherapie ^b			Pembrolizumab + Trastuzumab + Chemotherapie ^b vs. Placebo + Trastuzumab + Chemotherapie ^b	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^{c,d} [95 %-KI]	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^{c,d} [95 %-KI]	Hazard Ratio ^{e,f} [95 %-KI]	p-Wert ^{e,f,g}
Mortalität								
Gesamtüberleben	298 ^h	204 (68,5)	20,0 [17,9; 22,7]	296 ^h	218 (73,6)	15,7 [13,5; 18,5]	0,77 [0,63; 0,93]	0,007
Morbidität								
<i>Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod</i>								
Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod	298 ^h	236 (79,2)	12,9 [11,2; 15,2]	296 ^h	260 (87,8)	9,1 [8,1; 10,2]	0,70 [0,58; 0,83]	< 0,001
Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand								
Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mind. 10 Punkte in den EORTC QLQ-C30 Symptomskalen								
Erschöpfung	272 ^j	191 (70,2)	2,1 [1,5; 2,7]	274 ^j	163 (59,5)	2,8 [2,2; 4,3]	1,22 [0,99; 1,50]	0,065
Übelkeit und Erbrechen	272 ^j	154 (56,6)	3,0 [2,1; 4,6]	274 ^j	152 (55,5)	2,9 [2,3; 4,6]	0,97 [0,77; 1,21]	0,775
Schmerzen	272 ^j	123 (45,2)	9,5 [6,7; -]	274 ^j	127 (46,4)	8,5 [5,7; 15,6]	0,90 [0,70; 1,16]	0,423
Atemnot (Dyspnoe)	272 ^j	113 (41,5)	11,4 [8,9; -]	274 ^j	107 (39,1)	11,5 [9,0; -]	1,00 [0,77; 1,30]	> 0,999
Schlaflosigkeit	272 ^j	115 (42,3)	11,4 [9,2; -]	274 ^j	125 (45,6)	7,2 [5,6; -]	0,78 [0,60; 1,01]	0,055
Appetitverlust	272 ^j	142 (52,2)	5,1 [2,9; 11,3]	274 ^j	133 (48,5)	6,0 [3,5; 11,7]	1,04 [0,82; 1,32]	0,747
Verstopfung	272 ^j	97 (35,7)	Nicht erreicht [-; -]	274 ^j	96 (35,0)	Nicht erreicht [9,9; -]	0,93 [0,70; 1,23]	0,617
Diarrhö	272 ^j	166 (61,0)	2,8 [2,1; 4,1]	274 ^j	132 (48,2)	6,1 [3,0; 11,5]	1,30 [1,03; 1,63]	0,026
Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mind. 10 Punkte in den EORTC QLQ-STO22 Symptomskalen								
Angst	271 ^j	148 (54,6)	5,0 [3,0; 8,7]	273	151 (55,3)	4,1 [2,4; 6,0]	0,85 [0,68; 1,07]	0,165

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

Studie: KEYNOTE 811 ^a	Pembrolizumab + Trastuzumab + Chemotherapie ^b			Placebo + Trastuzumab + Chemotherapie ^b			Pembrolizumab + Trastuzumab + Chemotherapie ^b vs. Placebo + Trastuzumab + Chemotherapie ^b	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^{c,d} [95 %-KI]	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^{c,d} [95 %-KI]	Hazard Ratio ^{e,f} [95 %-KI]	p-Wert ^{e,f,g}
Körperbild	271 ^j	130 (48,0)	8,3 [4,8; -]	273 ^j	116 (42,5)	11,0 [6,5; -]	1,10 [0,86; 1,42]	0,449
Mundtrockenheit	271 ^j	147 (54,2)	4,4 [3,3; 7,1]	273 ^j	126 (46,2)	6,5 [3,1; -]	1,09 [0,86; 1,39]	0,477
Dysphagie	271 ^j	123 (45,4)	9,9 [5,9; -]	273 ^j	119 (43,6)	8,8 [5,6; -]	0,98 [0,76; 1,27]	0,902
Einschränkungen beim Essen	271 ^j	110 (40,6)	13,9 [10,5; -]	273 ^j	117 (42,9)	9,9 [6,3; -]	0,87 [0,67; 1,13]	0,281
Haarausfall	11 ^j	1 (9,1)	Nicht erreicht [2,6; -]	21 ^j	3 (14,3)	Nicht erreicht [1,1; -]	0,44 [0,04; 4,31]	0,481
Schmerzen	271 ^j	97 (35,8)	Nicht erreicht [11,2; -]	273 ^j	96 (35,2)	13,7 [13,7; -]	0,89 [0,67; 1,18]	0,410
Reflux	271 ^j	147 (54,2)	4,6 [2,6; 9,0]	273 ^j	134 (49,1)	6,8 [4,3; 11,3]	1,13 [0,90; 1,44]	0,297
Geschmacksstörungen	271 ^j	158 (58,3)	2,8 [2,3; 4,6]	273 ^j	138 (50,5)	5,6 [2,9; 8,9]	1,15 [0,92; 1,45]	0,226
Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mind. 15 Punkte der EQ-5D VAS								
EQ-5D VAS	275 ^j	114 (41,5)	16,0 [10,6; -]	275 ^j	114 (41,5)	12,7 [8,3; -]	0,84 [0,65; 1,10]	0,205
Gesundheitsbezogene Lebensqualität								
Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mind. 15 Punkte des EORTC QLQ-C30 im Globalen Gesundheitsstatus								
Globaler Gesundheitsstatus	272 ^j	148 (54,4)	5,4 [2,6; 7,0]	274 ^j	144 (52,6)	4,7 [3,1; 7,1]	0,99 [0,78; 1,25]	0,927
Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mind. 15 Punkte in den EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen								
Körperliche Funktion	272 ^j	162 (59,6)	4,3 [3,2; 5,7]	274 ^j	143 (52,2)	5,2 [3,5; 7,4]	1,08 [0,86; 1,36]	0,491
Rollenfunktion	272 ^j	174 (64,0)	3,1 [2,3; 4,6]	274 ^j	149 (54,4)	4,4 [3,0; 6,0]	1,18 [0,95; 1,47]	0,141
Emotionale Funktion	272 ^j	110 (40,4)	11,7 [9,8; -]	274 ^j	127 (46,4)	8,3 [6,0; 11,5]	0,75 [0,58; 0,97]	0,031
Kognitive Funktion	272 ^j	151 (55,5)	5,8 [4,1; 8,4]	274 ^j	140 (51,1)	6,3 [4,0; 7,4]	1,04 [0,82; 1,30]	0,770
Soziale Funktion	272 ^j	172 (63,2)	3,0 [2,1; 4,2]	274 ^j	149 (54,4)	5,5 [3,9; 7,1]	1,26 [1,01; 1,57]	0,040
Nebenwirkungen								
Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten								
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	298 ^j	143 (48,0)	76,1 [48,6; 142,1]	295 ^j	141 (47,8)	60,0 [32,9; -]	0,91 [0,72; 1,15]	0,430
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)	298 ^j	220 (73,8)	14,3 [11,3; 18,1]	295 ^j	194 (65,8)	15,1 [12,1; 19,0]	1,11 [0,91; 1,35]	0,292
Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse	298 ^j	127 (42,6)	74,4 [47,9; 118,0]	295 ^j	108 (36,6)	117,1 [69,1; -]	1,06 [0,82; 1,37]	0,652
a: Datenschnitt: 29. März 2023								
b: Chemotherapie: FP oder CAPOX								
c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode								
d: Für die Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität und Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Mediane Ereigniszeit in Monaten; für die Sicherheitsendpunkte: Mediane Ereigniszeit in Wochen								
e: Für die Endpunktkategorie Gesamtüberleben, Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod, Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand: Cox-Regressions-Modell mit Behandlung als Kovariate stratifiziert nach Region (West-Europa / Israel / Nordamerika / Australien vs. Asien vs. Rest der Welt) und Chemotherapie-Backbone (FP vs. CAPOX); falls Strata zu kleine waren, wurden diese zusammengelegt								
f: Für die Endpunktkategorie Nebenwirkungen: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate (Wald-Konfidenzintervall)								
g: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test)								

Studie: KEYNOTE 811 ^a	Pembrolizumab + Trastuzumab + Chemotherapie ^b		Placebo + Trastuzumab + Chemotherapie ^b		Pembrolizumab + Trastuzumab + Chemotherapie ^b vs. Placebo + Trastuzumab + Chemotherapie ^b	
	Patienten mit Ereignis N n (%)	Mediane Ereigniszeit ^{c,d} [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis N n (%)	Mediane Ereigniszeit ^{c,d} [95 %-KI]	Hazard Ratio ^{e,f} [95 %-KI]	p-Wert ^{e,f,g}
h: Anzahl der Patienten: Intention-to-Treat Population (CPS ≥ 1)						
i: Anzahl der Patienten: Full-Analysis-Set (CPS ≥ 1)						
j: Anzahl der Patienten: All-Participants-as-Treated Population (CPS ≥ 1)						
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EQ-5D: EuroQoL-5 Dimensions; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cancer-30 items; EORTC QLQ-STO22: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-22 items; KI: Konfidenzintervall; VAS: Visuelle Analogskala						

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Die Ableitung des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens im vorliegenden Anwendungsgebiet erfolgt auf Basis der Teilpopulation der Patient:innen mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 1) der Studie KEYNOTE 811.

Im Einzelnen begründet sich der medizinische Nutzen und medizinische Zusatznutzen von Pembrolizumab in Kombination mit Trastuzumab und Chemotherapie zur Erstlinienbehandlung bei erwachsenen Patient:innen mit lokal fortgeschrittenem nicht resezierbarem oder metastasiertem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 1) in Bezug auf die Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen wie folgt:

Mortalität

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied HR [95 %-KI]: 0,77 [0,63; 0,93]; p = 0,007) zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Trastuzumab und Chemotherapie. Das entspricht einer Verringerung des Sterberisikos für die Patient:innen im Interventionsarm im Vergleich zum Kontrollarm um 23 %. Die Überlebenszeit liegt bei Patient:innen, die mit Pembrolizumab in Kombination mit Trastuzumab und Chemotherapie behandelt wurden, im Median bei 20,0 Monaten und bei Patient:innen, die Placebo in Kombination mit Trastuzumab und Chemotherapie erhalten haben, bei 15,7 Monaten. Die Überlebensrate zu Monat 24 beträgt 42,5 % im Interventionsarm und 35,8 % im Kontrollarm und verdeutlicht damit die Überlegenheit von Pembrolizumab gegenüber Placebo in Kombination mit Trastuzumab und Chemotherapie.

Durch eine Behandlung mit Pembrolizumab kann von einer nachhaltigen und gegenüber der zVT bisher nicht erreichten großen Verbesserung des therapierelevanten Nutzens ausgegangen werden. Die Überlebensdauer der Patient:innen konnte durch eine Behandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit Trastuzumab und Chemotherapie gegenüber Placebo in Kombination mit Trastuzumab und Chemotherapie beträchtlich verlängert werden und das Sterberisiko deutlich gesenkt werden.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben ist das Verzerrungspotenzial als niedrig zu bewerten und es ergibt sich somit ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** von Pembrolizumab in Kombination mit Trastuzumab und Chemotherapie gegenüber Placebo in Kombination mit Trastuzumab und Chemotherapie.

Morbidität

Zeit bis zu ersten Folgetherapie oder Tod

Für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,70 [0,58; 0,83]; $p = 0,001$) zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Trastuzumab und Chemotherapie gegenüber Placebo in Kombination mit Trastuzumab und Chemotherapie. Die mediane Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod lag bei Patient:innen, die mit Pembrolizumab in Kombination mit Trastuzumab und Chemotherapie behandelt wurden, bei 12,9 Monaten und bei Patient:innen, die Placebo in Kombination mit Trastuzumab und Chemotherapie erhalten haben, bei 9,1 Monaten.

Für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod ist das Verzerrungspotenzial als niedrig zu bewerten und es ergibt sich somit ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** von Pembrolizumab in Kombination mit Trastuzumab und Chemotherapie gegenüber Placebo in Kombination mit Trastuzumab und Chemotherapie.

Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand

Für den Endpunkt Krankheitssymptomatik zeigt sich für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte beim European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Cancer 30 (EORTC QLQ-C30) in der Symptomskala Diarrhö ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 1,30 [1,03; 1,63]; $p = 0,026$) zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Trastuzumab und Chemotherapie gegenüber Placebo in Kombination mit Trastuzumab und Chemotherapie. Der Unterschied spiegelt sich nicht in dem Auftreten des Preferred Term (PT) Diarrhö (Systemorganklasse [System Organ Class, SOC] Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts) wider. Der Anteil an Patient:innen mit Diarrhöen ist vergleichbar zwischen den Behandlungsarmen. Zudem ist die Diarrhö grundsätzlich eine durch den:die behandelnde:n Arzt:Ärztin gut therapierbare Nebenwirkung. Alle anderen Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 zeigen keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen.

Für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte lässt sich in den Symptomskalen des European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Gastric Cancer 22 items (EORTC QLQ-STO22) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen feststellen.

Für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung des Gesundheitszustands bei der visuellen Analogskala (VAS) des EuroQoL-5 Dimensions (EQ-5D) zeigt sich bei der

Auswertung zur Verschlechterung um mindestens 15 Punkte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen.

Für die Endpunkte Krankheitssymptomatik (anhand des EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-STO22) und Gesundheitszustand (anhand der EQ-5D VAS) ist das Verzerrungspotenzial als niedrig zu bewerten. In der Gesamtschau ist somit ein **Zusatznutzen** von Pembrolizumab in Kombination mit Trastuzumab und Chemotherapie gegenüber Placebo in Kombination mit Trastuzumab und Chemotherapie als **nicht belegt** anzusehen.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigt sich für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte im globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigt sich für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte in der Funktionsskala Emotionale Funktion ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,75 [0,58; 0,97]; $p = 0,031$) zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Trastuzumab und Chemotherapie gegenüber Placebo in Kombination mit Trastuzumab und Chemotherapie. In der Funktionsskala Soziale Funktion zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 1,26 [1,01; 1,57]; $p = 0,040$) zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Trastuzumab und Chemotherapie gegenüber Placebo in Kombination mit Trastuzumab und Chemotherapie. Alle anderen Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 zeigen keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen.

Für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität ist das Verzerrungspotenzial als niedrig zu bewerten und in der Gesamtschau ist somit ein **Zusatznutzen** von Pembrolizumab in Kombination mit Trastuzumab und Chemotherapie gegenüber Placebo in Kombination mit Trastuzumab und Chemotherapie als **nicht belegt** anzusehen.

Die Tatsache, dass im palliativen Setting trotz einer Hinzunahme einer aktiven Wirksubstanz während der Erstlinienbehandlung des lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierten HER2-positiven Adenokarzinoms des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs mit PD-L1-exprimierenden Tumoren ($CPS \geq 1$) die Lebensqualität unter der Behandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit Trastuzumab und Chemotherapie gegenüber Placebo in Kombination mit Trastuzumab und Chemotherapie nicht schlechter ist, ist für die Patient:innen als positiv anzusehen.

Nebenwirkungen

Bei den Gesamtraten der unerwünschten Ereignisse zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Dies ist besonders bemerkenswert, da es trotz einer Hinzunahme einer aktiven Wirksubstanz und einer längeren medianen Behandlungsdauer zu keiner Häufung an schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen oder schweren unerwünschten Ereignissen (Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE]-Grad 3-5) bei Patient:innen kommt, die Pembrolizumab in Kombination mit Trastuzumab und Chemotherapie erhalten.

Für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten ist das Verzerrungspotenzial als niedrig zu bewerten und in der Gesamtschau ist somit ein **Zusatznutzen** von Pembrolizumab in Kombination mit Trastuzumab und Chemotherapie gegenüber Placebo in Kombination mit Trastuzumab und Chemotherapie als **nicht belegt** anzusehen.

Fazit

Die Ableitung des Zusatznutzens für Pembrolizumab in Kombination mit Trastuzumab und Chemotherapie zur Erstlinienbehandlung bei erwachsenen Patient:innen mit lokal fortgeschrittenem nicht resezierbarem oder metastasiertem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs mit PD-L1-exprimierenden Tumoren ($CPS \geq 1$) basiert auf einer randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten, multizentrischen Phase-III-Studie gegenüber Placebo in Kombination mit Trastuzumab und Chemotherapie.

Durch eine Behandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit Trastuzumab und Chemotherapie kann von einer bisher nicht erreichten großen Verbesserung des therapielevanten Nutzens gegenüber der zVT ausgegangen werden. Die Überlebensdauer der Patient:innen konnte durch eine Behandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit Trastuzumab und Chemotherapie beträchtlich verlängert und das Sterberisiko deutlich gesenkt werden.

Diese patientenrelevante Verbesserung spiegelt sich auch in der Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod wider, da die Patient:innen klinisch relevant länger vor einer Verschlechterung der Symptomatik, welche mit einer Folgetherapie einhergeht, geschützt werden.

Trotz der Hinzunahme von Pembrolizumab im Vergleich zu Placebo zu Trastuzumab und Chemotherapie werden in der Gesamtschau die Krankheitssymptomatik, die Lebensqualität und die Nebenwirkungen der Patient:innen nicht negativ beeinflusst. Das Sicherheitsprofil von Pembrolizumab in Kombination mit Trastuzumab und Chemotherapie ist mit dem bekannten Sicherheitsprofil von Pembrolizumab vergleichbar.

Zusammenfassend handelt es sich bei Pembrolizumab um eine wirksame und verträgliche Therapieoption bei erwachsenen Patient:innen mit lokal fortgeschrittenem nicht resezierbarem oder metastasiertem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs mit PD-L1-exprimierenden Tumoren ($CPS \geq 1$). In der Gesamtschau ergibt sich somit ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** von Pembrolizumab in Kombination mit Trastuzumab und Chemotherapie.

4.2 Methodik

Abschnitt 4.2 soll die Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens beschreiben. Der Abschnitt enthält Hilfestellungen für die Darstellung der Methodik sowie einige Vorgaben, die aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin abgeleitet sind. Eine Abweichung von diesen methodischen Vorgaben ist möglich, bedarf aber einer Begründung.

4.2.1 Fragestellung

Nach den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin soll eine Bewertung unter einer definierten Fragestellung vorgenommen werden, die mindestens folgende Komponenten enthält:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

Unter Endpunkte sind dabei alle für die frühe Nutzenbewertung relevanten Endpunkte anzugeben (d. h. nicht nur solche, die ggf. in den relevanten Studien untersucht wurden).

Die Benennung der Vergleichstherapie in Modul 4 muss zur Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie im zugehörigen Modul 3 konsistent sein.

Geben Sie die Fragestellung der vorliegenden Aufarbeitung von Unterlagen zur Untersuchung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens des zu bewertenden Arzneimittels an. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Das Ziel der vorliegenden Untersuchung ist die Ermittlung des Ausmaßes des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens von Pembrolizumab in Kombination mit Trastuzumab und Chemotherapie zur Erstlinienbehandlung im Vergleich zur zVT bei erwachsenen Patient:innen mit lokal fortgeschrittenem nicht resezierbarem oder metastasiertem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS \geq 1).

Patientenpopulation

Im vorliegenden Anwendungsgebiet handelt es sich um die Indikationserweiterung von Pembrolizumab in Kombination mit Trastuzumab und einer Fluoropyrimidin- und Platin-basierten Chemotherapie zur Erstlinienbehandlung des lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierenden HER2-positiven Adenokarzinoms des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs bei Erwachsenen mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS \geq 1). Es wird davon ausgegangen, dass für diese Patient:innen eine Intervention mit kurativer Zielsetzung einen Ausnahmefall darstellt und nicht angezeigt ist; die Patient:innen befinden sich im palliativen Setting.

Intervention

Für die Behandlung von erwachsenen Patient:innen mit lokal fortgeschrittenem nicht resezierbarem oder metastasiertem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs mit PD-L1-exprimierenden Tumoren ($CPS \geq 1$) beträgt die empfohlene Dosis von Pembrolizumab 200 mg alle drei Wochen oder 400 mg alle sechs Wochen, die als intravenöse Infusion über 30 Minuten verabreicht wird. Die Patient:innen sollten mit Pembrolizumab (KEYTRUDA®) bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Auftreten unzumutbarer Toxizität behandelt werden (1).

Vergleichstherapie

Der G-BA legte im Rahmen der Beratungsanforderung 2022-B-213 die zVT zur Erstlinientherapie von Patient:innen mit lokal fortgeschrittenem nicht resezierbarem oder metastasiertem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs wie folgt fest (2):

- „Therapie nach ärztlicher Maßgabe“

Als Therapie nach ärztlicher Maßgabe erachtet der G-BA folgende Wirkstoffkombinationen als geeignete Komparatoren:

- Trastuzumab in Kombination mit Capecitabin und Cisplatin
- Trastuzumab in Kombination mit 5-FU und Cisplatin
- Trastuzumab in Kombination mit Capecitabin und Oxaliplatin
- Trastuzumab in Kombination mit 5-FU und Oxaliplatin

MSD folgt der Entscheidung des G-BA und wählt „Therapie nach ärztlicher Maßgabe“ für die unter Anwendungsgebiet A betrachtete Patientenpopulation als zVT. Dies entspricht einem direkten Vergleich zum Nachweis des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens von Pembrolizumab in Kombination mit Trastuzumab und Chemotherapie gegenüber der vom G-BA benannten zVT.

Endpunkte

Die Bewertung erfolgt hinsichtlich der patientenrelevanten Endpunkte der Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen (siehe Abschnitt 4.3.1.3). Der Nutzen eines Arzneimittels ist nach § 3 Abs. 1 des 5. Kapitels der Verfo des G-BA „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustands, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität“ (3). Der Nutzen einer Maßnahme soll sich dabei auf die Patient:innen beziehen und patientenrelevante Endpunkte beeinflussen, wobei als patientenrelevant in diesem Zusammenhang verstanden werden soll „wie eine Patientin oder ein Patient fühlt, ihre oder seine Funktionen und Aktivitäten wahrnehmen kann oder ob sie oder er überlebt“ (4).

Studientypen

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

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

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

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

Begründung der Wahl der Selektionskriterien

Das untersuchte Anwendungsgebiet umfasst die bewertungsrelevante Patientenpopulation der Erwachsenen mit lokal fortgeschrittenem nicht resezierbarem oder metastasiertem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS \geq 1).

Die Prüflintervention ist Pembrolizumab (KEYTRUDA[®]) als Therapie, die gemäß den Angaben der Fachinformation zulassungskonform in einer Dosierung von 200 mg alle drei Wochen oder 400 mg alle sechs Wochen als 30-minütige intravenöse Infusion angewendet werden muss (1).

Die Vergleichsintervention ist gemäß der zVT des G-BA (2):

- Trastuzumab in Kombination mit Capecitabin und Cisplatin
- Trastuzumab in Kombination mit 5-FU und Cisplatin
- Trastuzumab in Kombination mit Capecitabin und Oxaliplatin
- Trastuzumab in Kombination mit 5-FU und Oxaliplatin

Dies entspricht somit Trastuzumab in Kombination mit einer Fluoropyrimidin- und Platin-basierten Chemotherapie.

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

Die Studiendauer bzw. der Behandlungszeitraum werden nicht eingeschränkt, da eine Behandlung mit Pembrolizumab (KEYTRUDA®) bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Auftreten unzumutbarer Toxizität durchgeführt wird (1).

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

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

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

Einschlusskriterien		Ausschlusskriterien
E1 Patientenpopulation	Erwachsene mit einem lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierenden HER2-positiven Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS \geq 1) in der Erstlinie	Nicht E1
E2 Prüfintervention	Pembrolizumab (KEYTRUDA®) Therapie 200 mg alle drei Wochen oder 400 mg alle sechs Wochen als 30-minütige, intravenöse Infusion in Kombination mit Trastuzumab und einer Fluoropyrimidin- und Platin-basierten Chemotherapie (1)	Nicht E2
E3 Vergleichsintervention	Trastuzumab in Kombination mit einer Fluoropyrimidin- und Platin-basierten Chemotherapie	Nicht E3
E4 Patientenrelevante Endpunkte	Erhebung von mindestens einem patientenrelevanten Endpunkt aus den folgenden Endpunktkategorien: <ul style="list-style-type: none"> • Mortalität • Morbidität • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Nebenwirkungen 	Nicht E4
E5 Studiendauer	Keine Einschränkungen	
E6 Studientyp	Randomisierte kontrollierte Studien	Nicht E6
E7 Publikationstyp	Vollpublikation, Ergebnisbericht aus einem Studienregister bzw. Studienbericht verfügbar	Nicht E7 ^a

Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
<p>a: Nicht E7, sowie jeglicher Publikationstyp, in welchem keine zusätzlichen Informationen (zu bereits identifizierten Informationsquellen) dargestellt werden. Dies beinhaltet auch in der bibliografischen Literaturrecherche identifizierte Studienregistereinträge, welche ebenfalls in der Studienregistersuche identifiziert werden</p> <p>CPS: Combined Positive Score; mg: Milligramm; HER2: Human Epidermal Growth Factor Receptor 2; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie</p>	

4.2.3 Informationsbeschaffung

In den nachfolgenden Abschnitten ist zu beschreiben, nach welcher Methodik Studien identifiziert wurden, die für die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens in dem in diesem Dokument bewerteten Anwendungsgebiet herangezogen werden. Dies bezieht sich sowohl auf publizierte als auch auf unpublizierte Studien. Die Methodik muss dazu geeignet sein, die relevanten Studien (gemäß den in Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien) systematisch zu identifizieren (systematische Literaturrecherche).

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Für die Identifikation der Studien des pharmazeutischen Unternehmers ist keine gesonderte Beschreibung der Methodik der Informationsbeschaffung erforderlich. Die vollständige Auflistung aller Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie aller Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, erfolgt in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils im Unterabschnitt „Studien des pharmazeutischen Unternehmers“. Die Darstellung soll auf Studien mit Patienten in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wird, beschränkt werden.

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

Die Durchführung einer bibliografischen Literaturrecherche ist erforderlich, um sicherzustellen, dass ein vollständiger Studienpool in die Bewertung einfließt.

Eine bibliografische Literaturrecherche muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine bibliografische Literaturrecherche immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

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

Die bibliografische Literaturrecherche soll mindestens in den Datenbanken MEDLINE (inklusive „in-process & other non-indexed citations“) und EMBASE sowie in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Datenbanken (z. B. CINAHL, PsycINFO etc.) durchgeführt werden.

Die Suche soll in jeder Datenbank einzeln und mit einer für die jeweilige Datenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suchstrategien sollen jeweils in Blöcken, insbesondere getrennt nach Indikation, Intervention und ggf. Studientypen, aufgebaut werden. Wird eine Einschränkung der Strategien auf bestimmte Studientypen vorgenommen (z. B. randomisierte kontrollierte Studien), sollen aktuelle validierte Filter hierfür verwendet werden. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-A zu dokumentieren.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Datenbanken eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Sprach- oder Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Die systematische bibliografische Literaturrecherche nach relevanten Studien erfolgt in den Datenbanken

- EMBASE
- MEDLINE
- Cochrane Central Register of Controlled Trials

Die für die jeweilige Datenbank adaptierten Suchstrategien sind in Blöcken getrennt nach Indikation, Intervention und Studientyp aufgebaut. Für die Einschränkung nach Studientyp (RCT) wird für die Datenbanken EMBASE und MEDLINE der Filter nach Wong zur Optimierung von Genauigkeit und Sensitivität verwendet (5). Die Suchstrategie in der Cochrane-Datenbank wird hinsichtlich des Studientyps nicht eingeschränkt. Es werden keine Jahreseinschränkungen und Einschränkungen hinsichtlich der Sprache vorgenommen.

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

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

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

4.2.3.3 Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken

Eine Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken ist grundsätzlich durchzuführen, um sicherzustellen, dass laufende Studien sowie abgeschlossene Studien auch von Dritten vollständig identifiziert werden und in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken vorliegende Informationen zu Studienmethodik und –ergebnissen in die Bewertung einfließen.

Eine Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche in

Studienregistern sowie Studienergebnisdatenbanken immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

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

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal), Suchportal der WHO, Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (<https://clinicaldata.ema.europa.eu>) sowie dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIS, <https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/arsneimittel-informationssystem/index.html>) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken anderer pharmazeutischer Unternehmer ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

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

Für Clinical Data (Suchportal der European Medicines Agency) und das Arzneimittel-Informationssystem (AMIS) genügt hingegen die Suche nach Einträgen mit Ergebnisberichten zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

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

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

- ClinicalTrials.gov
- EU-CTR
- ICTRP

Es werden keine Jahreseinschränkungen und Einschränkungen hinsichtlich der Sprache vorgenommen.

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

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

Für die in der bibliografischen Literaturrecherche oder Studienregistersuche identifizierten, im vorliegenden Anwendungsgebiet relevanten Studien erfolgt zusätzlich eine Suche nach Ergebnisberichten über das Suchportal der EMA und der AMIce-Datenbank des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM), welche AMIS seit dem Jahr 2020 ersetzt.

4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA

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

Auf der Internetseite des G-BA werden Dokumente zur frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V veröffentlicht. Diese enthalten teilweise anderweitig nicht veröffentlichte Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen¹. Solche Daten sind dabei insbesondere in den Modulen 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, in IQWiG-Nutzenbewertungen sowie dem Beschluss des G-BA einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation zu erwarten.

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

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

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

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

Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

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

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

4.2.3.5 Selektion relevanter Studien

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

Selektion relevanter Publikationen aus den Ergebnissen der bibliografischen Literaturrecherche

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

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

Die aus den Recherchen in den Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken identifizierten Studien werden ebenfalls von zwei unabhängigen Reviewern anhand der zuvor festgelegten Kriterien (siehe Abschnitt 4.2.2) auf ihre Relevanz hin bewertet. Diskrepanzen zwischen den beiden Reviewern werden durch Diskussion aufgelöst und wenn nötig wird ein dritter Reviewer in die Diskussion miteinbezogen. Die als relevant erachteten Studien werden dem Studienpool

zugeführt. Der Selektionsprozess wird elektronisch dokumentiert. Ausgeschlossene Studien aus der Studienregistersuche werden mit Ausschlussgrund im Anhang 4-D1 dokumentiert.

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

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

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

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

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

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

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

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

Für randomisierte Studien soll darüber hinaus das Verzerrungspotenzial bewertet und als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

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

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

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

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

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

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

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-

Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)². Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-³ bzw. STROBE-Statements⁴ folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

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

Das Design und die Methodik der für die Nutzenbewertung relevanten Studien werden mithilfe des CONSORT-Statements (Item 2b bis 14) beschrieben und im Anhang 4-E dargestellt. Für die Erstellung des CONSORT-Statements wird der entsprechende Studienbericht herangezogen. Der Patientenfluss wird gemäß CONSORT-Flow-Chart dargestellt.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

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

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

Sofern zur Berechnung von Ergebnissen von Standardverfahren und –software abgewichen wird (insbesondere beim Einsatz spezieller Software oder individueller Programmierung), sind

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

³ Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. *Am J Publ Health* 2004; 94(3): 361-366.

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

die Berechnungsschritte und ggf. verwendete Software explizit abzubilden. Insbesondere der Programmcode ist in lesbarer Form anzugeben.

4.2.5.2.1 Patientencharakteristika

Die vollständigen Patientencharakteristika der eingeschlossenen Studie werden in Tabelle 4-14 dargestellt.

4.2.5.2.2 Patientenrelevanz der Endpunkte

Die Bewertung erfolgt in der vorliegenden Nutzenbewertung hinsichtlich der untersuchten Endpunkte aus den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen (siehe Abschnitt 4.3.1).

Der Nutzen eines Arzneimittels ist nach § 3 Abs. 1 des 5. Kapitels der Verfo des G-BA „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustands, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität“ (3). Der Nutzen einer Maßnahme soll sich dabei auf den Patient:innen beziehen und patientenrelevante Endpunkte beeinflussen, wobei als patientenrelevant in diesem Zusammenhang verstanden werden soll „wie eine Patientin oder ein Patient fühlt, ihre oder seine Funktionen und Aktivitäten wahrnehmen kann oder ob sie oder er überlebt“ (4).

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

Tabelle 4-4: Übersicht zu den Endpunktkategorien und Endpunkten

Endpunktkategorie	Endpunkte
Mortalität	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Gesamtüberleben</u>
Morbidität	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Zeit bis zur ersten Folgetherapie (oder Tod)</u> • <u>Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand</u> <ul style="list-style-type: none"> – Symptomskalen des EORTC QLQ-C30^a – Symptomskalen des EORTC QLQ-STO22 – EQ-5D VAS • <u>Ergänzende Morbiditätsendpunkte^b</u> <ul style="list-style-type: none"> – Progressionsfreies Überleben^c – Objektive Ansprechrate – Zeit bis zum Ansprechen und Dauer des Ansprechens
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</u> <ul style="list-style-type: none"> – Globaler Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 – Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 – Funktionsskalen des EORTC QLQ-STO22
Nebenwirkungen	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten</u> <ul style="list-style-type: none"> – Unerwünschte Ereignisse gesamt^b – Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Endpunktkategorie	Endpunkte
	<ul style="list-style-type: none"> – Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) – Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse • <u>Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT)^b</u> <ul style="list-style-type: none"> – Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) – Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) – Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (SOC und PT) • <u>Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI)^b</u> <ul style="list-style-type: none"> – Schwerwiegende AEOSI – Schwere AEOSI (CTCAE-Grad 3-5)
<p>a: Die Skala Finanzielle Schwierigkeiten wird als nicht patientenrelevant erachtet und nicht herangezogen, da deren Ergebnis von lokalen Gegebenheiten der Patientenversorgung und des jeweiligen Lebensstandards abhängt und dadurch die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext nicht gewährleistet ist (6). Auf die Darstellung im vorliegenden Dossier wird daher verzichtet</p> <p>b: Diese Endpunkte werden in der vorliegenden Nutzenbewertung ergänzend dargestellt</p> <p>c: In der Fachinformation auch als Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung bezeichnet</p> <p>AEOSI: Adverse Events of Special Interest; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC QLQ C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Cancer 30; EORTC QLQ-STO22: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Gastric Cancer 22 items; EQ-5D: EuroQoL-5 Dimensions; PT: Preferred Term; SOC: Systemorganklasse; VAS: Visuelle Analogskala</p>	

Mortalität

Gesamtüberleben

Das Gesamtüberleben gilt in der Onkologie unbestritten als patientenrelevanter Endpunkt (7). Entsprechend wird dieser Endpunkt auch im Sozialgesetzbuch (SGB) V als eine der vorrangig zu berücksichtigenden Zielgrößen genannt (3, 4).

Morbidität

Zeit bis zur ersten Folgetherapie (oder Tod)

Eine Folgetherapie wird oftmals dann eingeleitet, wenn sich der Gesundheitszustand der Patient:innen verschlechtert. Daher ist die Zeit bis zur ersten Folgetherapie ein unmittelbares Maß für die Wirksamkeit einer Therapie. Das Hinauszögern der Notwendigkeit einer Folgetherapie bedeutet für die Patient:innen eine deutliche Risikoreduktion für das Auftreten von körperlichen und psychosozialen Belastungen und ist damit in hohem Maße patientenrelevant. Bei Patient:innen mit einem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs spielt die Verzögerung einer Verschlechterung der Symptomatik eine große Rolle. Als erste Folgetherapie werden systemische Therapien und/oder Radiotherapien berücksichtigt. Neben der primären Analyse Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod wird ergänzend die Zeit bis zur ersten Folgetherapie dargestellt.

Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand

Das IQWiG beschreibt die Krankheitssymptomatik und die gesundheitsbezogene Lebensqualität als „[...] ein direkt patientenrelevantes Maß für die Progression der Erkrankung [...]“, da sich „[...] Tumorwachstum bzw. die Progression einer onkologischen Erkrankung [...] auch in einer Symptomatik oder in einer Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Patient:innen niederschlagen [...]“ können (8). Bei Patient:innen mit fortgeschrittenen oder metastasierenden Krebserkrankungen stellen krankheitsbedingte und therapieassoziierte Symptome, die sich negativ auf die Lebensqualität und den Krankheitsverlauf auswirken können, eine große Belastung dar. Durch den aggressiv progredienten Charakter der Erkrankung stellen schon der Erhalt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und das Aufhalten einer Verschlechterung von Krankheitssymptomen einen wesentlichen Therapieerfolg dar.

Die Erfassung der Krankheitssymptomatik und des Gesundheitszustands erfolgt über die validierten Fragebögen EORTC QLQ-C30 (9), EORTC QLQ-STO22 (10) und die EQ-5D VAS (11).

EORTC QLQ-C30

Der EORTC QLQ-C30 ist ein in der Onkologie sehr häufig eingesetzter Fragebogen, dessen Validität und Reliabilität für verschiedene onkologische Indikationen bestätigt wurden (9, 12-14). Der Fragebogen umfasst 30 Fragen, von denen jeweils bis zu 5 verschiedene Fragen zu 5 Funktionskalen (Körperliche Funktion, Rollenfunktion, Emotionale Funktion, Kognitive Funktion und Soziale Funktion), zu 9 Symptomskalen/Einzelsymptomen (Erschöpfung, Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen, Atemnot [Dyspnoe], Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Verstopfung, Diarrhö und Finanzielle Schwierigkeiten) und zur Skala Globaler Gesundheitsstatus zusammengefasst werden. Die Skala Finanzielle Schwierigkeiten wird als nicht patientenrelevant erachtet und nicht herangezogen. Auf die Darstellung im vorliegenden Dossier wird daher verzichtet.

Für die Symptomskalen und Einzelsymptome kann aus niedrigeren (abnehmenden) Werten eine weniger ausgeprägte Symptomatik abgeleitet werden, für die Funktionskalen und den globalen Gesundheitsstatus bedeuten höhere (zunehmende) Werte eine bessere Funktionalität bzw. höhere Lebensqualität. Verändert sich bei einem:einer Patient:Patientin der Wert einer Skala um mindestens 10 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert, so wird dieser Unterschied als klinisch relevant angesehen (15).

Symptomskalen des EORTC QLQ-C30

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

EORTC QLQ-C30: Symptomskala Erschöpfung

Die Erschöpfung ist ein überwältigendes, anhaltendes Gefühl der Müdigkeit und Abgeschlagenheit, welches zu einer verminderten Fähigkeit, körperliche und geistige Arbeit auf dem gewohnten Niveau zu leisten, führt (16). Die Erschöpfung ist durch verminderte

Körperkraft oder Belastbarkeit sowie vom Gefühl der Zermürbtheit, gesteigerter Irritation oder totalem Kräfteverschleiß gekennzeichnet (16, 17). Bei Tumorpatienten kann es zu einer besonders ausgeprägten Form der Erschöpfung kommen, die sich auch durch ausreichend Schlaf oder Schonung nicht bessert (18). Die Betroffenen fühlen sich nicht nur körperlich eingeschränkt, sondern beschreiben ihre Erschöpfung auch als psychisches Problem. Neben Symptomen wie Konzentrationsproblemen und Vergesslichkeit, führt die Antriebslosigkeit dazu, dass selbst die einfachsten Anforderungen wie unüberwindbare Hindernisse erscheinen. In so einer Situation fällt es besonders schwer, Therapien oder Rehabilitationsmaßnahmen durchzustehen (18). Die Erschöpfung ist damit ein sehr belastendes Symptom bei Patient:innen mit fortgeschrittenen Krebserkrankungen, welches die Lebensqualität und auch die Therapieadhärenz schwer beeinträchtigt (17, 19-21).

EORTC QLQ-C30: Symptomskala Übelkeit und Erbrechen

Übelkeit und Erbrechen gehören zu den Nebenwirkungen einer medikamentösen Tumorthherapie, die Patient:innen mit am stärksten belasten. Dabei sind Intensität und Dauer der Symptomatik nicht nur von der Art oder Dosierung der eingesetzten Substanz abhängig, sondern auch von patientenindividuellen Risikofaktoren (22). Die Krebserkrankung selbst kann ebenfalls zu Unwohlsein führen (23). Bei der Übelkeit handelt es sich im Gegensatz zum Erbrechen eher um ein subjektives Gefühl. Es wird durch eine unangenehme und in Wellen auftretende Empfindung im Rachen, der Magengegend oder im Abdomen beschrieben, welches zu Brechreiz oder Erbrechen führen kann (24). Während die Kontrolle der Übelkeit eine große Herausforderung darstellt, sind sogenannte Antiemetika auch im Rahmen einer Prophylaxe gegen Erbrechen mittlerweile fester Bestandteil einer Krebstherapie (23).

EORTC QLQ-C30: Symptomskala Schmerzen

Schmerz wird als Ansteigen der sensorischen Empfindung von Teilen des Körpers beschrieben, die mit der subjektiven Erfahrung von Wahrnehmung eines Reizes bis hin zu schwerem Leiden verbunden wird (25). Im Zuge des invasiven Ausbreitens von Tumorzellen im Körper werden verschiedene Stufen von Schmerzintensität von den Betroffenen wahrgenommen. Dabei kann ein gleichzeitiges Empfinden von akutem und chronischem Schmerz auftreten. Für gewöhnlich wird der Tumorschmerz als dumpfe, wunde, brennende, stechende, wehenartige, ziehende, schneidende oder krampfartige Empfindung beschrieben, die schrecklich und unerträglich für die Betroffenen sein kann (25). Obwohl Schmerzen behandelt werden können, fürchtet sich die Mehrheit der Krebspatient:innen davor. Besonders starke und chronische Schmerzen können die Lebensqualität sehr beeinträchtigen und sogar das Auftreten einer psychischen Störung begünstigen (26, 27).

EORTC QLQ-C30: Symptomskala Atemnot (Dyspnoe)

Beim Auftreten von Atemnot führt die Atmung nicht zu einer ausreichenden Belüftung der Lungen. Sie ist durch mühsames Bewegen von Luft in die Lunge und aus der Lunge gekennzeichnet und führt zu Beschwerden, gesteigerter Anstrengung und Kurzatmigkeit. In der Folge kann es unter anderem zu einem Sauerstoffmangel im Kreislauf, Nasenflügelatmung, Beklemmung, Fremitus und Unwohlsein kommen (28). Die Atemnot gehört zu den

Symptomen, die von Krebspatient:innen als schlimm wahrgenommen werden und zu einer starken Beeinträchtigung des Alltags und der Lebensqualität führt.

EORTC QLQ-C30: Symptomskala Schlaflosigkeit

Eine ungenügende Dauer des Schlafs oder eine verminderte Schlafqualität führt zu Beeinträchtigungen im Alltag. Im Allgemeinen werden Schlaflosigkeit oder Schlafstörungen mit Arbeitsausfällen, Unfällen sowie psychischen und kardiovaskulären Erkrankungen in Verbindung gebracht. Das Wachsein und die Schlaflosigkeit sind häufig mit psychologischen und physischen Faktoren wie emotionalem Stress, Schmerzen, Unwohlsein und Spannungen verbunden (29). Schätzungen zufolge leiden 30 % bis 60 % der Krebspatient:innen unter einem gestörten Schlaf-Wach-Rhythmus in der Zeit der Diagnose, der Behandlung und dem Verlauf der Erkrankung (30, 31).

EORTC QLQ-C30: Symptomskalen Appetitverlust, Verstopfung, Diarrhö

Viele Krebspatient:innen leiden während einer Therapie unter gastrointestinalen Komplikationen wie z. B. Diarrhö (32). Obwohl die Beschwerden auch von selbst abklingen können, können sie mitunter über einen längeren Zeitraum persistieren. Begleitsymptome gastrointestinaler Beschwerden sind unter anderem Unwohlsein, Appetitlosigkeit, Völlegefühl, Bauchschmerzen, Blähungen und allgemeine Unruhe (33, 34). In der Folge wird der:die Patient:in in seinen Aktivitäten eingeschränkt, wodurch das psychosoziale Umfeld des:der Patienten:Patientin beeinträchtigt werden kann. Bei einer Krebserkrankung wird die allgemeine Schwäche der Patient:innen durch die Belastungen gastrointestinaler Beschwerden noch verstärkt und die Lebensqualität der Patient:innen eingeschränkt (34).

EORTC QLQ-STO22

Der EORTC QLQ-STO22 stellt einen krankheitsspezifischen Fragenbogen dar, welcher als Zusatzmodul zum EORTC QLQ-C30 bei Patient:innen mit Magenkarzinomen angewandt wird und dessen Validität bestätigt wurde (10). Der G-BA erachtet den EORTC QLQ-STO22 für Nutzenbewertungen in der Indikation Magenkarzinom als relevant (35).

Der Fragebogen umfasst 22 Fragen, welche in fünf Symptomskalen (Dysphagie, Schmerzen, Reflux, Einschränkungen beim Essen und Angst) und vier Einzelsymptomen (Mundtrockenheit, Körperbild, Haarausfall, Geschmacksstörungen) zusammengefasst sind (10, 36).

Für die Symptomskalen zeigen niedrige (absteigende) Werte eine weniger ausgeprägte Symptomatik an. Verändert sich bei Patient:innen der Wert einer Skala um mindestens 10 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert, so wird dieser Unterschied als klinisch relevant angesehen (15).

Symptomskalen des EORTC QLQ-STO22

Im Folgenden werden die einzelnen Symptomskalen des EORTC QLQ-STO22 und deren Patientenrelevanz näher erläutert.

EORTC QLQ-STO22: Symptomskala Dysphagie

Dysphagie ist ein sehr häufiges Symptom des Ösophagus- und des Magenkarzinoms (37, 38). Grundsätzlich versteht man unter dem klinischen Bild der Dysphagie Schwierigkeiten beim Schlucken der Nahrung. Das Schlucken ist erschwert und kann in einigen Fällen gänzlich unmöglich werden. Die Schluckbeschwerden können zu Würgereiz, Husten oder Verschlucken führen oder das Gefühl verursachen, dass Nahrung im Hals steckenbleibt (39). Zur Linderung der Dysphagie können Behandlungen wie z. B. Ballon-Dilatation der Speiseröhre, lokale Bestrahlung oder Stents notwendig werden (37, 40).

EORTC QLQ-STO22: Symptomskala Schmerzen

Schmerz wird als Ansteigen der sensorischen Empfindung von Teilen des Körpers beschrieben, die mit der subjektiven Erfahrung von Wahrnehmung eines Reizes bis hin zu schwerem Leiden verbunden wird (25). Schmerz gehört zu den häufigsten, belastendsten und gefürchtetsten Symptomen bei Krebspatient:innen (39). Obwohl Schmerzen behandelt werden können, fürchtet sich die Mehrheit der Krebspatient:innen davor. Besonders starke und chronische Schmerzen können die Lebensqualität sehr beeinträchtigen und sogar das Auftreten einer psychischen Störung begünstigen (26, 27).

EORTC QLQ-STO22: Symptomskala Reflux

Unter Reflux versteht man den Rückfluss von Mageninhalt in die Speiseröhre mit den Hauptsymptomen Sodbrennen und saures Aufstoßen. Weitere mögliche Symptome sind unter anderem Dysphagie, Odynophagie, Halsschmerzen, Laryngitis und Husten (41). Die Symptome sind für den:die Patienten:Patientin störend und können seine gesundheitsbezogene Lebensqualität beeinträchtigen sowie zu einer Reihe von Folgekomplikationen führen (42).

EORTC QLQ-STO22: Symptomskala Einschränkungen beim Essen

Neben der Dysphagie können auch Störungen des Geschmackssinns, die häufig durch Chemo- oder Strahlentherapie verursacht werden, die Nahrungsaufnahme beeinträchtigen. Geschmacksstörungen können zu Aversionen gegen bestimmte Nahrungsmittel, verminderte Nahrungsaufnahme und in der Folge zu Mangelernährung und Gewichtsverlust führen (43). Insbesondere beim Magenkrebs führt die sehr oft durch Ernährungseinschränkungen verursachte Mangelernährung in der Folge zu erhöhter Morbidität, verringertem Ansprechen auf die Therapie, schlechterer Verträglichkeit der Behandlung, beeinträchtigter Leistungsfähigkeit, erhöhter Mortalität und verringerter Lebensqualität (44).

Häufig ergibt sich aus den Ernährungsproblemen die Notwendigkeit einer Ernährungsberatung. Diese korreliert mit der Lebensqualität: Je schlechter die Lebensqualität der Patient:innen ist, desto häufiger ist eine Ernährungsberatung erforderlich (45).

EORTC QLQ-STO22: Symptomskala Angst

Krebspatient:innen können unter vielen verschiedenen Ängsten leiden, wie der Angst vor dem Tod, Angst vor Schmerzen oder der Angst allein zu sein (46). Des Weiteren leiden viele Patient:innen unter Angst vor dem Fortschreiten der Erkrankung sowie an Phobien und existenziellen und sozialen Ängsten (26).

Im Folgenden werden die vier Einzelfragen des EORTC QLQ-STO22 zu Mundtrockenheit, Körperbild, Haarverlust sowie Geschmacksstörungen näher erläutert:

EORTC QLQ-STO22: Symptomskala Mundtrockenheit

Viele Krebspatient:innen leiden während einer onkologischen Therapie unter einem trockenen Mund (47). Die Mundtrockenheit kann für Patient:innen sehr belastend sein, da sie die Nahrungsaufnahme und Verdauung erschweren können (48). Patient:innen mit Magenkarzinom leiden ohnehin schon an Verdauungsproblemen und kämpfen mit einer Gewichtsabnahme. Diese Probleme werden durch einen trockenen Mund verstärkt und belasten die Patient:innen daher zusätzlich (49).

EORTC QLQ-STO22: Symptomskala Geschmacksstörungen

Chemo- oder Strahlentherapie verursachen oft Geschmacksstörungen (43, 50). Betroffene berichten häufig von Geschmacks- und Geruchsveränderungen, die sich überwiegend als Geschmacksverlust äußern (51). Die Geschmacksstörungen können sich negativ auf das Essverhalten der Patient:innen auswirken. In der Folge kann es zu einer geringeren Nährstoffaufnahme kommen, die wiederum zur Gewichtsabnahme führen kann (43). Die Geschmacksstörungen führen zu einer Beeinträchtigung der Lebensqualität und verursachen physischen sowie psychologischen Stress (51, 52).

EORTC QLQ-STO22: Symptomskala Körperbild

Das Körperbild ist ein entscheidendes psychosoziales Problem bei Krebspatient:innen (53). Sowohl die Krebserkrankung als auch ihre Behandlung können das Körperbild tiefgreifend beeinträchtigen und verursachen dadurch große Herausforderungen bei der Behandlung. Das Körperbild beinhaltet Wahrnehmungen, Gedanken, Gefühle und Verhaltensweisen, die sich auf den Körper und seine Funktionen beziehen. Probleme mit dem Körperbild beeinflussen die Lebensqualität negativ und können psychotherapeutische Behandlungen wie kognitive Verhaltenstherapie erforderlich machen (53).

EORTC QLQ-STO22: Symptomskala Haarausfall

Haarausfall ist eine häufige Folge der Chemotherapie. Dabei kommt es zum Absterben von schnellteilenden Zellen wie den Haarwurzeln. Eine Schädigung oder gar Zerstörung der Haarwurzeln kann bei Betroffenen zu einem teilweisen oder vollständigen Haarverlust führen (47).

Für viele Krebspatient:innen ist der Haarverlust eine traumatische Erfahrung (54). Den Patient:innen fällt es schwer, ihr verändertes Erscheinungsbild zu akzeptieren und sie befürchten, in der Öffentlichkeit als Krebspatient:innen erkannt zu werden. Dies kann auch zu sozialer Isolation führen. Insbesondere Frauen empfinden den Haarverlust als besonders belastend und haben Schwierigkeiten, diese Belastung zu bewältigen (54).

EQ-5D VAS

Der EQ-5D ist ein validierter krankheitsübergreifender Fragebogen zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, der ebenfalls häufig im Bereich onkologischer

Indikationen eingesetzt wird (55, 56). Er besteht aus zwei Teilen, dem deskriptiven System und der VAS, wobei für die vorliegende Nutzenbewertung lediglich die VAS berücksichtigt wird. Die VAS wurde bereits in früheren Nutzenbewertungsverfahren herangezogen und akzeptiert (57, 58). Anhand der VAS schätzen die Patient:innen ihren Gesundheitszustand auf einer Skala von 0 (schlechtmöglicher aktueller Gesundheitszustand) bis 100 (bestmöglicher aktueller Gesundheitszustand) ein. Verändert sich bei Patient:innen der Wert der VAS um mindestens 7 bis 10 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert, so wird dieser Unterschied in der Onkologie als klinisch relevant angesehen (59). Entsprechend der methodischen Vorgaben der Formatvorlage werden im vorliegenden Dossier jedoch post hoc spezifizierte Analysen mit einem Responsekriterium von 15 % der Skalenspannweite (entsprechend 15 Punkte) dargestellt (60). Entsprechend der Definition der Entwickler des Erhebungsbogens stellt die EQ-5D VAS „an individual’s rating of their overall current health-related quality of life“ dar (56). In der Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V wird die EQ-5D VAS allerdings nicht der Endpunktkategorie Gesundheitsbezogene Lebensqualität, sondern der Endpunktkategorie Morbidität zugeordnet. Daher werden die Ergebnisse des EQ-5D VAS im vorliegenden Dossier unter der Endpunktkategorie Morbidität dargestellt.

Ergänzende Morbiditätsendpunkte

Das Progressionsfreie Überleben, die Objektive Ansprechrate, die Dauer des Ansprechens und die Zeit bis zum Ansprechen werden von der EMA neben dem Endpunkt Gesamtüberleben als wichtige Endpunkte in onkologischen Studien anerkannt. Die Progression des Tumors hat in der Regel eine Verkürzung des Gesamtüberlebens, eine Verschlechterung des Befindens und eine Beeinträchtigung der Lebensqualität zur Folge. Damit ermöglicht der Endpunkt Progressionsfreies Überleben über die Ermittlung einer Progression eine frühzeitige Anpassung der Therapie (7, 8, 61). In der vorliegenden Nutzenbewertung werden das Progressionsfreie Überleben, die Objektive Ansprechrate, die Dauer des Ansprechens und die Zeit bis zum Ansprechen als ergänzende Morbiditätsendpunkte dargestellt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Das IQWiG beschreibt die Krankheitssymptomatik und die gesundheitsbezogene Lebensqualität als „[...] ein direkt patientenrelevantes Maß für die Progression der Erkrankung [...]“, da sich „[...] Tumorwachstum bzw. die Progression einer onkologischen Erkrankung [...] auch in einer Symptomatik oder in einer Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Patient:innen niederschlagen [...]“ können (8). Bei Patient:innen mit fortgeschrittenen oder metastasierenden Krebserkrankungen stellen krankheitsbedingte und therapieassoziierte Symptome eine große Belastung dar, die sich negativ auf die Lebensqualität und den Krankheitsverlauf auswirken können. Durch den aggressiv progredienten Charakter der Erkrankung stellen schon der Erhalt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und das Aufhalten der Verschlechterung von Krankheitssymptomen einen wesentlichen Therapieerfolg dar. Die Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität erfolgt über den validierten Fragebogen EORTC QLQ-C30 (9).

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

Globaler Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30

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

Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30

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

EORTC QLQ-C30: Funktionsskala Körperliche Funktion

Körperliche Funktionsstörungen betreffen die Mobilität und Bewegung, kognitive Funktionseinschränkungen oder auch sensorische Beeinträchtigungen im alltäglichen Leben wie beispielsweise Beim Essen, Anziehen und Waschen. Im Besonderen zählen dazu körperliche Schwäche, Fatigue, fehlende körperliche Leistungsfähigkeit, Schmerzen, Schlafprobleme, Übelkeit oder Erbrechen. Krebspatient:innen sind im Verlauf ihrer Therapie durch die Nebenwirkungen der Behandlung oder deren Folgen stark eingeschränkt. Es konnte ein direkter Zusammenhang zwischen der Anzahl belastender Symptome und der Lebensqualität gezeigt werden (62).

EORTC QLQ-C30: Funktionsskala Rollenfunktion

Eine Krebserkrankung kann außer körperlichen auch psychische und soziale Probleme verursachen. Zu den psychischen Funktionsstörungen trägt besonders die Einschränkung der emotionalen Funktionsfähigkeit und der emotionalen Rollenfunktion bei (63). Krebspatient:innen werden aus ihren alltäglichen Aufgaben und Lebensplänen herausgerissen und sind mit der Angst konfrontiert, ihren bisherigen Rollen nicht mehr gerecht zu werden. Viele Krebspatient:innen leiden unter einem Verlust sozialer Rollenfunktionen in der Partnerschaft, der Familie, im Berufsleben oder auch im individuellen Netzwerk (26).

EORTC QLQ-C30: Funktionsskala Emotionale Funktion

Zu psychischen Problemen zählen alle Einschränkungen des allgemeinen psychischen Befindens: Angst vor einem Progress, existenzielle und soziale Ängste, Depressivität, Niedergeschlagenheit, Demoralisierung, Antriebsstörungen oder ein sozialer Rückzug (64). Darüber hinaus können die Patient:innen an Problemen der Selbstwahrnehmung, Körperbildstörungen, Scham, Wut oder Aggression leiden. Eine allgemeine hohe psychische Belastung tritt bei sehr vielen Patient:innen auf. In einer multizentrischen Studie von Mehnert (65), die Krebspatient:innen in allen Stadien einschloss, betrug die 4-Wochen-Prävalenz für eine psychische Erkrankung 31,8 %. Psychische Belastungen, körperliche Funktionsstörungen und Schmerzen stehen dabei in enger Wechselwirkung. So können körperliche

Funktionsstörungen oder Schmerzen die psychische Belastung erhöhen und auch psychische Belastungen können die wahrgenommenen körperlichen Einschränkungen verstärken (26).

EORTC QLQ-C30: Funktionsskala Kognitive Funktion

Viele Krebspatient:innen oder Remissionspatient:innen leiden unter kognitiven Veränderungen und Beeinträchtigungen (66). Dabei sind die am häufigsten identifizierten kognitiven Bereiche, die von Krebs betroffen beeinflusst werden das Gedächtnis, die Aufmerksamkeit (Konzentration und Erinnerungsvermögen) und die exekutive Funktion (26, 67). Diese Dysfunktion steht im Zusammenhang mit einer verminderten Produktivität, sowie eingeschränkten sozialen Aktivitäten (68). Patient:innen berichten außerdem von Schwierigkeiten beim Autofahren oder beim Lesen, was deren Lebensqualität schwer beeinträchtigt (69).

EORTC QLQ-C30: Funktionsskala Soziale Funktion

Auch soziale Probleme können zu erheblichen Einschränkungen der Lebensqualität führen. Dazu zählen Einsamkeit, soziale Isolation, Kommunikationseinschränkungen, Einschränkungen der Kontaktfähigkeit oder der Entscheidungsfähigkeit und Konflikte in sozialen Interaktionen, zum Beispiel mit der Familie oder Angehörigen (26). In der Folge wird der:die Patient:in in seinen Aktivitäten eingeschränkt, wodurch das psychosoziale Umfeld beeinträchtigt werden kann.

Nebenwirkungen

Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten

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

Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT)

Für Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT), Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT), Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) und Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (SOC und PT) werden einzelne SOC – kodiert nach dem Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Version 25.0 – betrachtet. Die Darstellung von ausgewählten SOC und PT erfolgt ergänzend nach den in Tabelle 4-5 genannten Kriterien.

Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI)

In der vorliegenden Nutzenbewertung werden die Endpunkte Schwerwiegende AEOSI und Schwere AEOSI (CTCAE-Grad 3-5) als ergänzende Endpunkte dargestellt.

4.2.5.2.3 Verwendete statistische Methoden

Auswertungspopulationen

Intention-To-Treat (ITT)

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

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

All-Participants-as-Treated (APaT)

Die APaT-Population ist definiert als alle randomisierten Patient:innen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation verabreicht bekommen haben. Patient:innen werden bei den Auswertungen der Behandlung zugeordnet, welche sie anfänglich tatsächlich bekommen haben.

Die APaT-Population wird für die Analysen sämtlicher Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen herangezogen.

Full-Analysis-Set (FAS)

Die FAS-Population ist definiert als alle randomisierten Patient:innen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation verabreicht bekommen haben und für welche mindestens eine Erhebung patientenberichteter Endpunkte vorliegt. Auswertungen auf Basis der FAS-Population erfolgen nach dem ITT-Prinzip. Dies bedeutet, dass Patient:innen der Behandlungsgruppe zugeordnet werden, in welche sie zu Beginn der Studie randomisiert wurden.

Die FAS-Population wird für die Analysen sämtlicher patientenberichteter Endpunkte herangezogen (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-STO22, EQ-5D VAS).

Datenschnitte

Die Grundlage der vorliegenden Nutzenbewertung bildet der dritte Datenschnitt (29. März 2023). Eine detaillierte Übersicht der geplanten bzw. durchgeführten Datenschnitte aus der Studie KEYNOTE 811 bieten Abschnitt 4.3.1.2.1 und Tabelle 4-16.

Auswertungsmethoden

Auswertungen werden durch adäquate Effektschätzer mit zugehörigen 95 %-KI und p-Werten geeigneter (zweiseitiger) statistischer Tests zu einem Signifikanzniveau von 5 % dargestellt. Die Analysemethode unterscheidet sich abhängig von der gemessenen Skala des jeweiligen Endpunkts und wird im Folgenden beschrieben. Für Subgruppenanalysen wird eine Analysemethode analog zur Hauptanalyse verwendet. Die Analysemethode zur Untersuchung der Interaktionsterme zwischen den Subgruppenkategorien ist in Abschnitt 4.2.5.5 beschrieben.

Dichotome Endpunkte

Der Endpunkt Objektive Ansprechraten wird mithilfe der Mantel-Haenszel-Methode ausgewertet. Zum Vergleich der Objektiven Ansprechraten zwischen den Behandlungsarmen wird das Relative Risiko mit zugehörigen 95 %-KI- und p-Wert dargestellt. Bei Ereigniszahlen $\leq 1\%$ oder $\geq 99\%$ in mindestens einer Zelle wird das Peto-Odds Ratio anstatt des Relativen Risikos angegeben. Zusätzlich dazu wird die adjustierte Differenz mit zugehörigem 95 %-KI gezeigt, die mithilfe der Miettinen und Nurminen Methode ausgewertet wird (70). Die Analyse wird stratifiziert nach Region (West-Europa/Israel/Nordamerika/Australien vs. Asien vs. Rest der Welt) und Chemotherapie (FP vs. CAPOX). Die Bewertung des Ansprechens erfolgt durch ein verblindetes, unabhängiges, zentrales Review-Komitee (Blinded Independent Central Review, BICR) gemäß Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST)-Kriterien (Version 1.1).

Time-To-Event (TTE)-Endpunkte

Alle im Dossier dargestellten Hauptanalysen zu den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen (ausgenommen Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse [SOC und PT]) werden mithilfe von TTE-Analysen ausgewertet. Die Bestimmung des HR inklusive zugehörigem 95 %-KI und p-Wert (Wald-Statistik; Score Test im Fall von 0 Ereignissen in einem der Studienarme) basiert auf der Anwendung eines Cox-Proportional-Hazard-Modells, stratifiziert nach Region (West-Europa/Israel/Nordamerika/Australien vs. Asien vs. Rest der Welt) und Chemotherapie (FP vs. CAPOX). Die Variablen werden als Kovariablen in das Modell mit aufgenommen. Für die Endpunktkategorie Nebenwirkungen wird ein unstratifiziertes Modell verwendet.

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

Ergänzende Darstellung der patientenberichteten Endpunkte

Für die patientenberichteten Endpunkte wird eine deskriptive Übersicht zu den jeweiligen Erhebungszeitpunkten für alle Fragebögen (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-STO22 und EQ-5D VAS) ergänzend dargestellt. Hierzu werden zu jedem Erhebungszeitpunkt die Anzahl an verfügbaren Daten, der Mittelwert (inklusive Standardabweichung), der Median (inkl. erstes und drittes Quartil), sowie Minimum und Maximum zum jeweiligen Zeitpunkt tabellarisch dargestellt. Zusätzlich erfolgt eine grafische Darstellung der Mittelwerte (inklusive Standardfehler) über den Studienverlauf.

Auswertungsmethode der Endpunktkategorie Nebenwirkungen

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

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

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

Für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT) wird unterstützend zu dem nominalen p-Wert ein adjustierter p-Wert dargestellt. Dieser p-Wert wird auf SOC-Ebene anhand der False Discovery Rate (FDR)-Methodik (71) bzw. auf Ebene der PT anhand der double False Discovery Rate (dFDR)-Methodik (72) berechnet. Durch Berücksichtigung des adjustierten p-Werts können falsch-positive (signifikante) Ergebnisse des nominalen p-Wertes aufgedeckt und somit der Einfluss des multiplen hierarchischen Testens auf die Ergebnisinterpretation der unerwünschten Ereignisse nach SOC bzw. PT kontrolliert werden.

4.2.5.3 Meta-Analysen

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

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

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

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

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand geeigneter statistische Maße auf Vorliegen von Heterogenität^{7,5} erfolgen. Die Heterogenitätsmaße sind unabhängig von dem Ergebnis der Untersuchung auf Heterogenität immer anzugeben. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam (z. B. p-Wert für Heterogenitätsstatistik $\geq 0,05$), soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

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

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

⁵ Veroniki AA, Jackson D, Viechtbauer W, Bender R, Knapp G, Kuss O et al. Recommendations for quantifying the uncertainty in the summary intervention effect and estimating the between-study heterogeneity variance in random-effects meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015: 25-27.

⁶ Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.

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

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

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

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

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

Es werden keine Sensitivitätsanalysen durchgeführt.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse sollen hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht werden. Dies können beispielsweise direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen (z. B. die Dosis) sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt 4.2.5.4 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen besteht hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Eine potenzielle Effektmodifikation soll anhand von Homogenitäts- bzw. Interaktionstests oder von Interaktionstermen aus Regressionsanalysen (mit Angabe von entsprechenden Standardfehlern) untersucht werden. Subgruppenanalysen auf der Basis individueller Patientendaten haben in der Regel eine größere Ergebnissicherheit als solche auf Basis von Meta-Regressionen oder Meta-Analysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren, sie sind deshalb zu bevorzugen. Es sollen, soweit sinnvoll, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden:

- Geschlecht
- Alter
- Krankheitsschwere bzw. –stadium
- Zentrums- und Ländereffekte

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden. Die Ergebnisse von in Studien a priori geplanten und im Studienprotokoll festgelegten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte sind immer darzustellen (zu ergänzenden Kriterien zur Darstellung siehe Abschnitt 4.3.1.3.2).

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren kann gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den für die Gesamtgruppe beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen erfolgen.

Ergebnisse von Subgruppenanalysen können die Identifizierung von Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen unterstützen.

Benennen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen. Begründen Sie die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie etwaige Abweichungen. Begründen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen bzw. die Untersuchung von Effektmodifikatoren oder den Verzicht auf solche Analysen. Beschreiben Sie die für diese Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Das Vorgehen bei der Betrachtung von Subgruppen gliedert sich in zwei Schritte.

1. Im ersten Schritt wird ermittelt welche Endpunkte und zugehörigen Subgruppenmerkmale in der vorliegenden Nutzenbewertung für die Betrachtung von Subgruppenanalysen herangezogen werden.
2. Der zweite Schritt befasst sich mit der Durchführung von Subgruppenanalysen und dem methodischen Vorgehen zur Bewertung möglicher Effektmodifikationen.

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

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

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

- Unerwünschte Ereignisse gesamt:
[Ereignisse bei mindestens 10 % der Patient:innen in einem Studienarm]
ODER
[Ereignisse bei mindestens 10 Patient:innen UND bei mindestens 1 % der Patient:innen in einem Studienarm]
- Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5):
[Ereignisse bei mindestens 5 % der Patient:innen in einem Studienarm]
ODER

[Ereignisse bei mindestens 10 Patient:innen UND bei mindestens 1 % der Patient:innen in einem Studienarm]

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

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

Die Durchführung von Subgruppenanalysen dient der Identifikation möglicher Effekte, die zur Modifikation der Ergebnisse in Subgruppen führen könnten; es soll hiermit insbesondere die Fragestellung geklärt werden, ob für eine Subgruppe ein anders zu bewertender Zusatznutzen vorliegt (4). Die Ähnlichkeit der Subgruppen wird mithilfe eines mehrstufigen Verfahrens überprüft (siehe Abbildung 1).

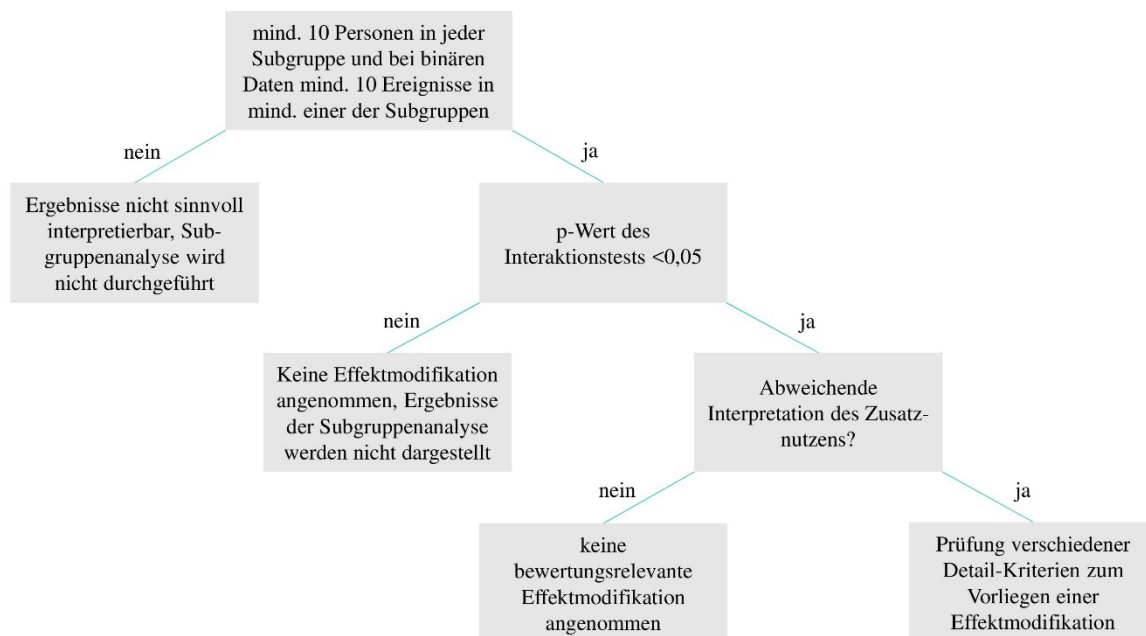


Abbildung 1: Mehrstufiges Vorgehen zur Durchführung von Subgruppenanalysen und methodisches Vorgehen zur Bewertung möglicher Effektmodifikationen [Eigene Darstellung]

Vor Durchführung des Interaktionstests wird geprüft, ob einerseits eine ausreichende Anzahl Patient:innen in den Subgruppen eingeschlossen ist und andererseits genügend Ereignisse aufgetreten sind, um das Ergebnis der Subgruppenanalysen sinnvoll interpretieren zu können. In Anlehnung an das IQWiG-Methodenpapier 7.0 wird ein Interaktionstest folglich nur dann durchgeführt, wenn die in Tabelle 4-6 genannten Kriterien erfüllt sind (4). Sollten diese nicht erfüllt sein, erfolgt lediglich eine deskriptive Darstellung der Subgruppe.

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

Kriterien				
<ul style="list-style-type: none"> • Es müssen mindestens 10 Patient:innen in jeder Kategorie enthalten sein: $N_1 + N_2 \geq 10$ und $N_3 + N_4 \geq 10$. • Des Weiteren müssen in mindestens einer Kategorie mindestens 10 Ereignisse enthalten sein: $n_1 + n_2 \geq 10$ oder $n_3 + n_4 \geq 10$. 				
Erläuterung der Kategorien				
	Pembrolizumab + Trastuzumab + Chemotherapie		Placebo + Trastuzumab + Chemotherapie	
	Anzahl der Patient:innen	Patient:innen mit Ereignis ^a	Anzahl der Patient:innen	Patient:innen mit Ereignis ^a
Kategorie 1	N ₁	n ₁	N ₂	n ₂
Kategorie 2	N ₃	n ₃	N ₄	n ₄
a: Zusätzliches Kriterium bei dichotomen und TTE-Endpunkten IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; N: Anzahl der Patient:innen; n: Patient:innen mit Ereignis; TTE: Time-To-Event				

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

Die Ergebnisse der Interaktionstests werden für alle relevanten Endpunkte tabellarisch in Abschnitt 4.3.1.3.2 dargestellt. Für Subgruppenanalysen mit nicht signifikantem Interaktionstest ($p \geq 0,05$) wird davon ausgegangen, dass kein unterschiedlicher Effekt in den Subgruppen vorliegt. Aus diesem Grund ist ausschließlich das Ergebnis der Teilpopulation ($CPS \geq 1$) relevant. Auf eine Darstellung der jeweiligen Subgruppenanalysen im Ergebnisteil des Dossiers wird in diesem Fall verzichtet. Zur Sicherstellung der formalen Vollständigkeit werden die Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit nicht signifikantem Interaktionstest dem Dossier in Anhang 4-G beigelegt.

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

Hierbei wird zunächst geprüft, ob sich aufgrund der Lage der Effektschätzer und deren KI in den einzelnen Subgruppen Unterschiede in der Interpretation des Zusatznutzens zwischen den Subgruppenanalysen und den Analysen der Teilpopulation ($CPS \geq 1$) ergeben. Diese Prüfung umfasst beispielsweise das Vorliegen eines Zusatznutzens in einer Subgruppe, in der zuvor kein Zusatznutzen vorlag, oder das Vorliegen eines unterschiedlichen Ausmaßes des Zusatznutzens in den Subgruppen. Ergibt die Prüfung der Lage der Effektschätzer und deren KI keine abweichende Interpretation des Zusatznutzens, so wird keine bewertungsrelevante Effektmodifikation angenommen.

Aufgrund des zuvor beschriebenen Problems des multiplen Testens muss für Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest und von der gesamten Teilpopulation abweichender Interpretation des Zusatznutzens abschließend eingeschätzt werden, ob es sich um eine tatsächliche Effektmodifikation oder um ein falsch positives Ergebnis des Interaktionstests handelt. Hierzu werden in Anlehnung die EMA-Leitlinien zur Untersuchung von Subgruppen in konfirmatorischen klinischen Studien sowie an ein Gutachten des medizinischen Dienstes der Spitzenverbände der Krankenkassen die folgenden Kriterien herangezogen (73, 74):

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

Analysierte Subgruppen

Für alle patientenrelevanten Endpunkte und alle relevanten SOC/PT werden entsprechend der VerfO des G-BA (3) Ergebnisse zu Subgruppen, nach

- Geschlecht (Männlich vs. Weiblich)
- Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)
- Krankheitsschwere Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)-Leistungsstatus (0 vs. 1)
- Region (West-Europa/Israel/Nordamerika/Australien vs. Asien vs. Rest der Welt)

dargestellt. Für alle patientenrelevanten Endpunkte und alle relevanten SOC/PT werden zusätzlich folgende Subgruppen von besonderem Interesse dargestellt:

- Chemotherapie (FP vs. CAPOX)

Für den primären Endpunkt Gesamtüberleben werden zudem folgende präspezifizierte Subgruppenanalysen durchgeführt:

- Mikrosatelliteninstabilität (Microsatellite Instability, MSI) Status (MSI-H vs. Nicht-MSI-H)
- Primäre Lokalisation (Magen vs. gastroösophagealer Übergang [Gastroesophageal Junction, GEJ])
- Histologischer Subtyp (Diffus vs. Dünndarm vs. Nicht Determinierbar)
- Tumorlast (< Median vs. ≥ Median)
- Anzahl der Metastasen (≤ 2 vs. ≥ 3)
- Vorangegangene Gastrektomie (Ja vs. Nein)
- Abstammung (Asiatisch vs. Nicht-Asiatisch)

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Es besteht dabei internationaler Konsens, dass Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator (häufig als nicht adjustierte indirekte Vergleiche bezeichnet) regelhaft keine valide Analysemethoden darstellen⁸. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche⁹ oder komplexere Netzwerk-Meta-Analysen (auch als „Mixed Treatment Comparison [MTC] Meta-Analysen“ oder „Multiple Treatment Meta-Analysen“ bezeichnet) für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Aktuelle Verfahren wurden beispielsweise von Lu und Ades (2004)¹⁰ und Rücker (2012)¹¹ vorgestellt.

Alle Verfahren für indirekte Vergleiche gehen im Prinzip von den gleichen zentralen Annahmen aus. Hierbei handelt es sich um die Annahmen der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien, der Homogenität der paarweisen Vergleiche und der Konsistenz zwischen direkter und indirekter Evidenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei

⁸ Bender R, Schwenke C, Schmoor C, Hauschke D. Stellenwert von Ergebnissen aus indirekten Vergleichen - Gemeinsame Stellungnahme von IQWiG, GMDS und IBS-DR [online]. [Zugriff: 31.10.2016]. URL: http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202_IQWIG_GMDS_IBS_DR.pdf.

⁹ Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol* 1997; 50(6): 683-691.

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

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

die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist¹².

Das Ergebnis eines indirekten Vergleichs kann maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen. Als Brückenkomparatoren sind dabei insbesondere Interventionen zu berücksichtigen, für die sowohl zum bewertenden Arzneimittel als auch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mindestens eine direkt vergleichende Studie vorliegt (Brückenkomparatoren ersten Grades). Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik für alle relevanten Endpunkte genau und reproduzierbar zu beschreiben und die zentralen Annahmen zu untersuchen^{13, 14, 15}

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

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

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

¹³ Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. BMJ 2009; 338: b1147.

¹⁴ Song F, Xiong T, Parekh-Bhurke S, Loke YK, Sutton AJ, Eastwood AJ et al. Inconsistency between direct and indirect comparisons of competing interventions: meta-epidemiological study BMJ 2011; 343 :d4909

¹⁵ Donegan S, Williamson P, D'Alessandro U, Tudur Smith C. Assessing key assumptions of network meta-analysis: a review of methods. Res Synth Methods 2013; 4(4): 291-323.

- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Da eine geeignete Studie für einen direkten Vergleich von Pembrolizumab in Kombination mit Trastuzumab und Chemotherapie gegenüber Placebo in Kombination mit Trastuzumab und Chemotherapie identifiziert wurde, wird von der Durchführung eines indirekten Vergleichs im vorliegenden Dossier abgesehen.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

In den nachfolgenden Abschnitten sind die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zu beschreiben. Abschnitt 4.3.1 enthält dabei die Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien, die mit dem zu bewertenden Arzneimittel durchgeführt wurden (Evidenzstufen Ia/Ib).

Abschnitt 4.3.2 enthält weitere Unterlagen anderer Evidenzstufen, sofern diese aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers zum Nachweis des Zusatznutzens erforderlich sind. Diese Unterlagen teilen sich wie folgt auf:

- Randomisierte, kontrollierte Studien für einen indirekten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sofern keine direkten Vergleichsstudien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen (Abschnitt 4.3.2.1)
- Nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2)
- Weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3)

Falls für die Bewertung des Zusatznutzens mehrere Komparatoren (z.B. Wirkstoffe) herangezogen werden, sind die Aussagen zum Zusatznutzen primär gegenüber der Gesamtheit der gewählten Komparatoren durchzuführen (z. B. basierend auf Meta-Analysen unter gemeinsamer Betrachtung aller direkt vergleichender Studien). Spezifische methodische Argumente, die gegen eine gemeinsame Analyse sprechen (z. B. statistische oder inhaltliche Heterogenität), sind davon unbenommen. Eine zusammenfassende Aussage zum Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist in jedem Fall erforderlich.

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Nachfolgend sollen alle Studien (RCT), die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien (RCT), für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, benannt werden. Beachten Sie dabei folgende Konkretisierungen:

- *Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*

- Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Angabe „Zulassungsstudie ja/nein“, Angabe über die Beteiligung (Sponsor ja/nein), Studienstatus (abgeschlossen, abgebrochen, laufend), Studiendauer, Angabe zu geplanten und durchgeführten Datenschnitten und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-7: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
Studie KEYNOTE 811	ja	ja ^a	laufend	Geschätzte Studiendauer: 75 Monate Datenschnitte: Interimsanalyse I: 14.07.2020 Interimsanalyse II: 25.05.2022 Interimsanalyse III: 29.03.2023	<u>Interventionsarm:</u> Pembrolizumab 200 mg i. v. alle drei Wochen in Kombination mit Trastuzumab und FP oder CAPOX <u>Kontrollarm:</u> Placebo i. v. alle drei Wochen in Kombination mit Trastuzumab und FP oder CAPOX
a: Finanzieller Sponsor 5-FU: 5-Fluorouracil; CAPOX: Capecitabin + Oxaliplatin; i. v.: Intravenös; mg: Milligramm; FP: 5-FU + Cisplatin; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie					

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

Der Stand der Information in Tabelle 4-7 ist der 20.11.2023.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-7 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-8: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
Nicht zutreffend	

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

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

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

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

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

Die in Abschnitt 4.2.3.2 beschriebene systematische bibliografische Literaturrecherche wurde am 11. November 2023 in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und Cochrane auf der OVID-Plattform durchgeführt. Die Suche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Pembrolizumab ergab insgesamt 931 Treffer. Nach automatisiertem und händischem Ausschluss der Duplikate (Patient:innen mit Ereignis [n] = 177) wurden die verbleibenden 754 Publikationen gemäß den definierten Einschlusskriterien in Abschnitt 4.2.2 (Tabelle 4-3) von zwei Personen unabhängig voneinander hinsichtlich ihrer Relevanz gesichtet. Basierend auf den Informationen aus Titel und – soweit vorhanden – Abstracts wurden 750 Publikationen als nicht relevant eingestuft und ausgeschlossen. Die verbleibenden vier Publikationen wurden im Volltext gesichtet. Davon erfüllten zwei Publikationen die Einschlusskriterien (Tabelle 4-3). Es handelt sich hierbei um zwei Publikationen zur Studie KEYNOTE 811 (75, 76).

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

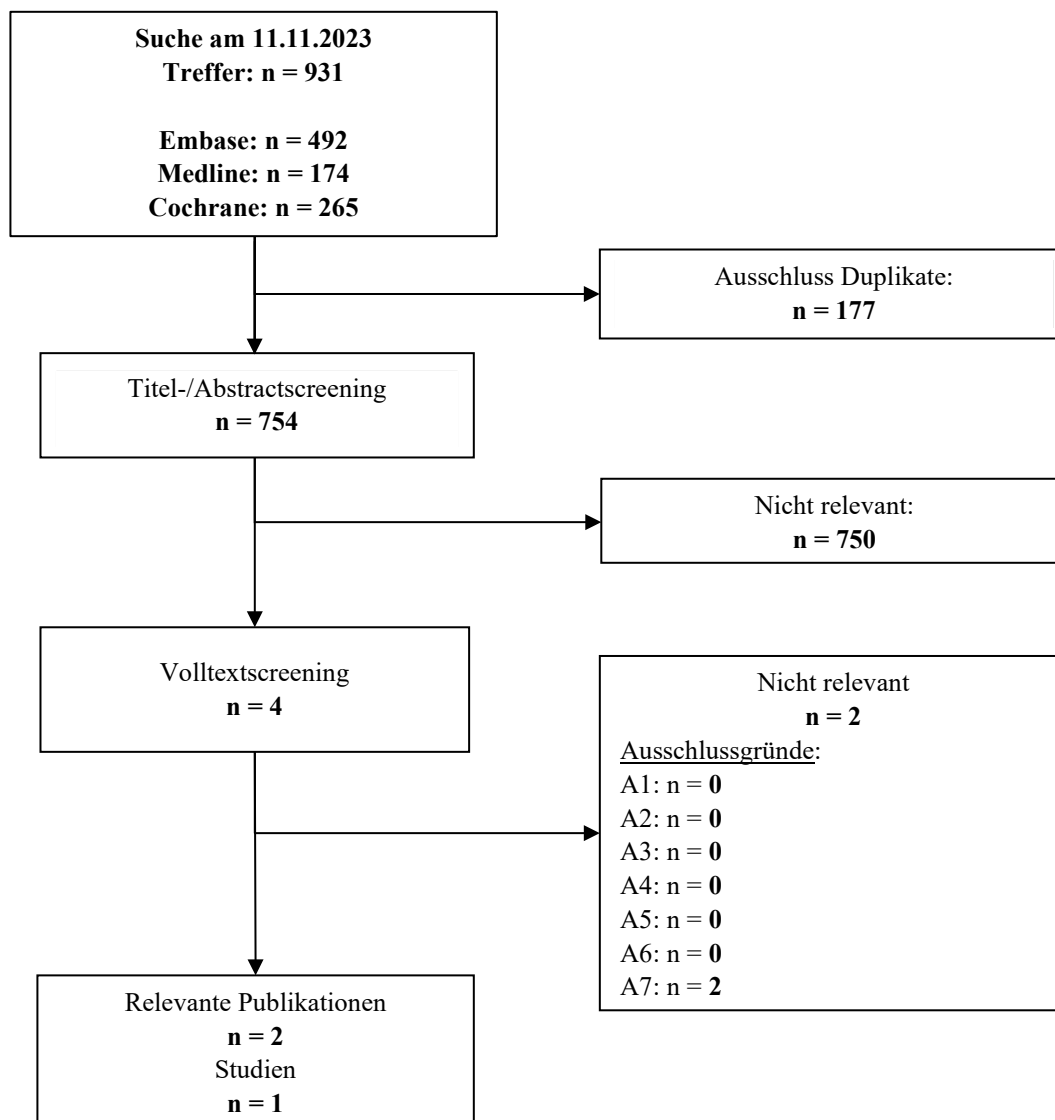


Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-7) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue

Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

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

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Die Suche erfolgte am 11. November 2023 in den in Abschnitt 4.2.3.3 genannten, öffentlich zugänglichen Studienregistern/Studienregisterdatenbanken. Die identifizierten Studien wurden von zwei Personen unabhängig voneinander gemäß den definierten Einschlusskriterien in Abschnitt 4.2.2 (Tabelle 4-3) auf ihre Relevanz bewertet. Es wurde eine relevante Studie identifiziert (siehe Tabelle 4-9). Über das Suchportal der EMA oder der AMIce-Datenbank konnten bei der Suche am 11. November 2023 keine zusätzlichen bewertungsrelevanten Dokumente als die bereits vorliegenden Registereinträge, die Publikationen sowie die Studienberichte identifiziert werden.

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

Tabelle 4-9: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/abgebrochen/laufend)
KEYNOTE 811	ClinicalTrials.gov: NCT03615326 (77) EU-CTR: EudraCT 2018-000224-34 (78) ICTRP: EUCTR2018-000224-34-DE (79) EUCTR2018-000224-34-ES (80)	ja	ja	laufend
<p>a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse</p> <p>EU: Europäische Union; EU-CTR: EU Clinical Trials Register; EudraCT: European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials; ICTRP: International Clinical Trials Registry Platform; NCT: National Clinical Trial; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie</p>				

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

Der Stand der Information in Tabelle 4-9 ist der 11. November 2023.

4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-7) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Für die in der Studienregistersuche bzw. der bibliografischen Literaturrecherche identifizierte, im vorliegenden Anwendungsgebiet relevante Studie KEYNOTE 811 erfolgte am 11. November 2023 eine Suche auf der Internetseite des G-BA unter Verwendung folgender Suchbegriffe:

- KEYNOTE 811
- MK-3475-811
- 3475-811
- NCT03615326 (NCT-Nummer)
- 2018-000224-34 (EudraCT-Nummer)
- 184142 (Registry Identifier: JAPIC-CTI)

Die identifizierten Bewertungsverfahren mit den Verfahrensnummern

- 2022-08-01-D-840
- 2019-12-01-D-501
- 2019-12-01-D-508
- 2021-11-15-D-751

wurden auf relevante Informationen in den Modulen 4, in den Nutzenbewertungen des IQWiG und in den Tragenden Gründen zum Beschluss des G-BA durchsucht.

Die Suche auf der Webseite des G-BA ergab keine Studienergebnisse oder bewertungsrelevanten Dokumente für die bereits zuvor als relevant identifizierte Studie KEYNOTE 811 (siehe Tabelle 4-10).

Tabelle 4-10: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

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

Der Stand der Information in Tabelle 4-10 ist der 11. November 2023.

4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2, 4.3.1.1.3 und 4.3.1.1.4) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich aller verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.3.1.4 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Tabelle 4-11: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
placebokontrolliert						
-	-	-	-	-	-	-
aktiv kontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
KEYNOTE 811	ja	ja	nein	ja (81)	ja (77-80)	ja (75, 76)
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse</p> <p>d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie</p>						

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

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

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

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

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

Tabelle 4-12: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patient:innen)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
KEYNOTE 811	Randomisiert, doppelblind, Placebo-kontrolliert, multizentrisch, Phase III	Erwachsene Patient:innen, bei denen ein zuvor unbehandeltes, lokal fortgeschrittenes inoperables oder metastasiertes HER2-positives Magen- oder GEJ-Adenokarzinom diagnostiziert wurde.	<p><u>Studienpopulation^a:</u> Pembrolizumab in Kombination mit Trastuzumab und FP oder CAPOX (N^b = 350) Placebo in Kombination mit Trastuzumab und FP oder CAPOX (N^b = 348)</p> <p>Relevante Teilpopulation mit PD-L1 CPS ≥ 1: Pembrolizumab in Kombination mit Trastuzumab und FP oder CAPOX (N^b = 298) Placebo in Kombination mit Trastuzumab und FP oder CAPOX (N^b = 296)</p>	<p><u>Studiendauer:</u> Screening: Bis zu 28 Tage vor Therapiebeginn</p> <p>Behandlung: Pembrolizumab oder Placebo in Kombination mit Trastuzumab und FP oder CAPOX bis zur Krankheitsprogression oder dem Auftreten unzumutbarer Toxizität^c</p> <p>Nachbeobachtung:^d 30 Tage zur Erhebung von unerwünschten Ereignissen; 90 Tage zur Erhebung von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen</p> <p><u>Datenschnitte:</u> Interimsanalyse I: 14. Juli 2020^e</p>	<p><u>160 Studienzentren in 19 Ländern:</u> Australien (3) Brasilien (8) Chile (4) China (19) Deutschland (8) Frankreich (7) Großbritannien (8) Guatemala (5) Irland (3) Israel (6) Italien (8) Japan (29) Polen (6) Russland (7) Spanien (6) Südkorea (4) Türkei (9) Ukraine (10) USA (10)</p> <p><u>Studienperiode:</u> Die Studie ist noch laufend</p>	<p><u>Primäre Endpunkte:</u> Gesamtüberleben, Progressionsfreies Überleben</p> <p><u>Sekundäre Endpunkte:</u> Objektive Ansprechrates, Dauer des Ansprechens, Nebenwirkungen, Krankheits-symptomatik und Gesundheitszustand (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-STO22)</p> <p>Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Funktionsskalen EORTC QLQ-C30)</p> <p><u>Explorative Endpunkte:</u> EQ-5D VAS</p>

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

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patient:innen)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
				Interimsanalyse II: 25. Mai 2022 ^e Interimsanalyse III: 29. März 2023 ^e		
<p>a: Zusätzlich zu der globalen Kohorte mit einem FP oder CAPOX Chemotherapie-Backbone, gibt es eine Japan-Kohorte, in welcher 40 Patient:innen aus Japan das Chemotherapie-Backbone SOX erhalten können. Daten der Japan-Kohorte werden getrennt von der globalen Kohorte analysiert und sind nicht für die Nutzenbewertung relevant</p> <p>b: Anzahl der Patient:innen: Intention-To-Treat-Population</p> <p>c: Weitere Gründe für das Ende einer Behandlung: Auftreten interkurrenter Erkrankungen, die die weitere Behandlung unmöglich machen, Abbruch der Therapie aufgrund der Entscheidung des:der Arztes:Ärztin, Noncompliance der Studienteilnehmer, Erreichen eines vollständigen Ansprechens, Schwangerschaft, administrative Gründe oder Abschluss einer 24-monatigen Therapie mit Pembrolizumab^d</p> <p>d: Bei Patient:innen die auf eine Folgetherapie gewechselt haben, kann sich die Nachbeobachtungszeit auf 30 Tage reduzieren</p> <p>e: Für die Ableitung des Zusatznutzens wird aufgrund des längeren Beobachtungsdauer der 3. Datenschnitt Interimsanalyse III (29. März 2023) herangezogen. Weitere Informationen zu weiteren geplanten Datenschnitten befinden sich in Tabelle 4-16</p> <p>CAPOX: Capecitabin + Oxaliplatin; CPS: Combined Positive Score; FP: 5-FU + Cispaltin; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Cancer 30 items; EORTC QLQ-STO22: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Gastric Cancer 22 items; EQ-5D: EuroQoL-5 Dimensions; GEJ: Gastroesophageal Junction; HER2: Human Epidermal Growth Factor Receptor 2; N: Anzahl der Patient:innen; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SOX: S-1 + Oxaliplatin; USA: United States of America; VAS: Visuelle Analogskala</p>						

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

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

Studie	Pembrolizumab in Kombination mit Trastuzumab und Chemotherapie ^a	Placebo in Kombination mit Trastuzumab und Chemotherapie ^a	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
KEYNOTE 811	<p>Pembrolizumab 200 mg als 30-minütige i. v. Infusion alle drei Wochen für 24 Monate oder bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Auftreten unzumutbarer Toxizität (weitere Kriterien siehe Tabelle 4-12)</p> <p>In Kombination mit: Trastuzumab i. v. Infusion, 8 mg/kg Initialdosis und 6 mg/kg Erhaltungsdosis alle drei Wochen^b</p> <p>und</p> <p>FP: Cisplatin 80 mg/m² KOF i. v. am ersten Tag eines dreiwöchigen Zyklus, bis zu maximal 6 Zyklen und 5-FU 800 mg/m² KOF jeweils vom ersten bis zum 5. Tag eines dreiwöchigen Zyklus (insgesamt 4.000 mg/m² KOF pro Zyklus)^b</p> <p>oder</p>	<p>Placebo verabreicht in der gleichen Weise wie Prüfpräparat bis zu maximal 24 Monate oder bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Auftreten unzumutbarer Toxizität (weitere Kriterien siehe Tabelle 4-12)</p> <p>In Kombination mit: Trastuzumab i. v. Infusion, 8 mg/kg Initialdosis, und 6 mg/kg Erhaltungsdosis alle drei Wochen^b</p> <p>und</p> <p>FP: Cisplatin 80 mg/m² KOF i. v. am ersten Tag eines dreiwöchigen Zyklus, bis zu maximal 6 Zyklen und 5-FU 800 mg/m² KOF jeweils vom ersten bis zum 5. Tag eines dreiwöchigen Zyklus (insgesamt 4.000 mg/m² KOF pro Zyklus)^b</p> <p>oder</p>	<p><u>Erlaubte Begleittherapien:</u> Die für das Wohlergehen der Patient:innen notwendig sind.</p> <p><u>Nicht erlaubte Begleittherapien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Antineoplastische Immuntherapie, Chemotherapien oder biologische Therapien, die nicht im Protokoll vordefiniert wurden • Andere klinische Prüfmedikationen als Pembrolizumab • Strahlentherapie (Anmerkung: Strahlentherapie zur symptomatischen Behandlung von solitären Läsionen oder am Gehirn waren nach Rücksprache mit dem Sponsor erlaubt) • Lebendimpfstoffe innerhalb von 30 Tagen vor der ersten Dosis der Studienmedikation und während der Studienbehandlung • Systemische Glukokortikoide für andere Zwecke als zur Regulierung von Symptomen eines Ereignisses von klinischem Interesse mit Verdacht auf eine immunologische Ätiologie hat • Brivudin, Sorivudin-Analoga und andere Inhibitoren des Enzyms Dihydropyrimidin-Dehydrogenase sollten nicht gemeinsam mit 5-FU, S-1 oder Capecitabin-Therapie verabreicht werden • Phenyton sollte nicht mit einer Cisplatin-Therapie begonnen werden

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

Studie	Pembrolizumab in Kombination mit Trastuzumab und Chemotherapie ^a	Placebo in Kombination mit Trastuzumab und Chemotherapie ^a	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
	CAPOX: Oxaliplatin 130 mg/m ² am ersten Tag eines dreiwöchigen Zyklus und Capecitabin 1.000 mg/m ² KOF (BID) jeweils am ersten bis 14. Tag eines dreiwöchigen Zyklus ^b	CAPOX: Oxaliplatin 130 mg/m ² am ersten Tag eines dreiwöchigen Zyklus und Capecitabin 1.000 mg/m ² KOF (BID) jeweils am ersten bis 14. Tag eines dreiwöchigen Zyklus ^b	
<p>a: Zusätzlich zu der globalen Kohorte mit einem FP- oder CAPOX-Chemotherapie-Backbone, gibt es eine Japan-Kohorte, in welcher 40 Patient:innen aus Japan das Chemotherapie-Backbone SOX erhalten können. Daten der Japan-Kohorte werden getrennt von der globalen Kohorte analysiert und sind nicht für die Nutzenbewertung relevant</p> <p>b: Trastuzumab und 5-FU oder Capecitabin kann nach Ermessen des:der Prüfarztes:Prüfärztin und nach Rücksprache mit dem Sponsor bis zu einem weiteren Jahr, über die geplanten 35 Zyklen hinaus, verabreicht werden</p> <p>BID: Zweimal täglich; CAPOX: Capecitabin + Oxaliplatin; FP: 5-FU + Cispaltin; i. v. Intravenös; KOF: Körperoberfläche; mg: Milligramm; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SOX: S-1 + Oxaliplatin</p>			

Tabelle 4-14: Charakterisierung der Teilpopulation (PD-L1 CPS \geq 1) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Charakteristikum	Studie: KEYNOTE 811 ^a	
	Pembrolizumab + Trastuzumab + FP oder CAPOX N ^b = 298	Placebo + Trastuzumab + FP oder CAPOX N ^b = 296
Geschlecht, n (%)		
Männlich	240 (80,5)	237 (80,1)
Weiblich	58 (19,5)	59 (19,9)
Alter (Jahre)		
Mittelwert (SD)	60,6 (11,8)	61,4 (10,8)
Median (Q1; Q3)	63,0 (55,0; 69,0)	63,0 (54,5; 70,0)
Min, Max	19,0; 85,0	32,0; 85,0
Alter, n (%)		
< 65 Jahre	174 (58,4)	165 (55,7)
\geq 65 Jahre	124 (41,6)	131 (44,3)
Abstammung (Definition I), n (%)		
Indigene Bevölkerung Nordamerikas oder indigene Bevölkerung Alaskas	5 (1,7)	6 (2,0)
Asiatisch	97 (32,6)	97 (32,8)
Schwarz oder Afroamerikaner	2 (0,7)	2 (0,7)
Mehrere	5 (1,7)	4 (1,4)
Weiß	189 (63,4)	186 (62,8)
Fehlend	0 (0,0)	1 (0,3)
Abstammung (Definition II), n (%)		
Asiatisch	97 (32,6)	97 (32,8)
Nicht-Asiatisch	201 (67,4)	198 (66,9)
Fehlend	0 (0,0)	1 (0,3)
Ethnie, n (%)		
Hispanisch oder Latino	36 (12,1)	41 (13,9)
Nicht Hispanisch oder Latino	259 (86,9)	250 (84,5)
Nicht berichtet	1 (0,3)	4 (1,4)
Unbekannt	2 (0,7)	1 (0,3)
Altersgruppe 1 (Jahre), n (%)		
18-39	16 (5,4)	12 (4,1)
40-49	34 (11,4)	27 (9,1)
50-59	59 (19,8)	86 (29,1)
60-69	118 (39,6)	92 (31,1)
70-79	67 (22,5)	73 (24,7)
\geq 80	4 (1,3)	6 (2,0)
Altersgruppe 2 (Jahre), n (%)		
< 65	174 (58,4)	165 (55,7)
65 - 74	101 (33,9)	104 (35,1)
75 - 84	22 (7,4)	26 (8,8)
85+	1 (0,3)	1 (0,3)
Geografische Region, n (%)		
Asien	96 (32,2)	96 (32,4)
Rest der Welt	105 (35,2)	104 (35,1)
West-Europa / Israel / Nordamerika / Australien	97 (32,6)	96 (32,4)
ECOG-Leistungsstatus, n (%)		
0	127 (42,6)	122 (41,2)
1	171 (57,4)	174 (58,8)

Charakteristikum	Studie: KEYNOTE 811 ^a	
	Pembrolizumab + Trastuzumab + FP oder CAPOX N ^b = 298	Placebo + Trastuzumab + FP oder CAPOX N ^b = 296
Primäre Lokalisation, n (%)		
GEJ	97 (32,6)	99 (33,4)
Magen	201 (67,4)	197 (66,6)
Krankheitsstadium, n (%)		
IIB	1 (0,3)	0 (0,0)
IIIA	2 (0,7)	1 (0,3)
IIIB	5 (1,7)	1 (0,3)
IIIC	0 (0,0)	3 (1,0)
IV	290 (97,3)	291 (98,3)
Krankheitsstatus, n (%)		
Lokal fortgeschritten	8 (2,7)	6 (2,0)
Metastasierend	290 (97,3)	290 (98,0)
Anzahl der Metastasen, n (%)		
≤ 2	146 (49,0)	171 (57,8)
≥ 3	152 (51,0)	125 (42,2)
Histologischer Subtyp, n (%)		
Diffus	54 (18,1)	44 (14,9)
Intestinale Metaplasie	170 (57,0)	159 (53,7)
Nicht Determinierbar	73 (24,5)	93 (31,4)
Unbekannt	1 (0,3)	0 (0,0)
Vorangegangene Gastrektomie, n (%)		
Ja	32 (10,7)	43 (14,5)
Nein	266 (89,3)	253 (85,5)
Vorherige Gastrektomie/Ösophagektomie, n (%)		
Ja	36 (12,1)	47 (15,9)
Nein	262 (87,9)	249 (84,1)
PD-L1 Status, n (%)		
Negativ	0 (0,0)	0 (0,0)
Positiv	298 (100,0)	296 (100,0)
Tumorlast, n (%)		
<Median	140 (47,0)	139 (47,0)
≥Median	146 (49,0)	146 (49,3)
Fehlend	12 (4,0)	11 (3,7)
HER2 Status, n (%)		
IHC 1+	1 (0,3)	1 (0,3)
IHC 2+ ISH zweideutig	0 (0,0)	1 (0,3)
IHC 2+ ISH negativ	1 (0,3)	1 (0,3)
IHC 2+ ISH positiv	51 (17,1)	68 (23,0)
IHC 3+	245 (82,2)	225 (76,0)
MSI Status, n (%)		
MSI-H	6 (2,0)	2 (0,7)
Nicht-MSI-H	282 (94,6)	280 (94,6)
Unbekannt	10 (3,4)	14 (4,7)
Chemotherapie, n (%)		
CAPOX	251 (84,2)	253 (85,5)
FP	47 (15,8)	43 (14,5)

a: Datenschnitt: 29. März 2023

Charakteristikum	Studie: KEYNOTE 811 ^a	
	Pembrolizumab + Trastuzumab + FP oder CAPOX N ^b = 298	Placebo + Trastuzumab + FP oder CAPOX N ^b = 296
b: Anzahl der Patient:innen: Intention-to-Treat Population (CPS \geq 1) 5-FU: 5-Fluorouracil; CAPOX: Capecitabin + Oxaliplatin; CPS: Combined Positive Score; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; FP: 5-FU + Cisplatin; GEJ: Gastroesophageal Junction; HER2: Human Epidermal Growth Factor Receptor 2; IHC: Immunhistochemie; ISH: In Situ Hybridisierung; Max: Maximum; Min: Minimum; MSI: Mikrosatelliten-Instabilität; N: Anzahl der Patient:innen; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung		

Tabelle 4-15: Charakterisierung der Teilpopulation (PD-L1 CPS \geq 1) (Therapieabbrecher, Studienabbrecher) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 811 ^a	Pembrolizumab + Trastuzumab + FP oder CAPOX n (%)	Placebo + Trastuzumab + FP oder CAPOX n (%)
Patient:innen in der Population ^b	298	296
Status der Studie		
Abgebrochen	167 (56,0)	184 (62,2)
Todesfall	166 (55,7)	181 (61,1)
Mit COVID-19 assoziiert	2 (0,7)	2 (0,7)
Rücknahme der Einverständniserklärung	1 (0,3)	3 (1,0)
Nicht mit COVID-19 assoziiert, keine weiteren Informationen	0 (0,0)	1 (0,3)
Nicht mit COVID-19 assoziiert, im Anschluss verstorben	1 (0,3)	2 (0,7)
Studie laufend	131 (44,0)	112 (37,8)
Status der Studienmedikation in der Studie		
Begonnen ^c	298	295
Vollständig	24 (8,1)	14 (4,7)
Abgebrochen	214 (71,8)	245 (83,1)
Unerwünschtes Ereignis	31 (10,4)	26 (8,8)
Mit COVID-19 assoziiert	2 (0,7)	2 (0,7)
Klinische Progression	12 (4,0)	17 (5,8)
Komplettes Ansprechen	1 (0,3)	0 (0,0)
Für die Studie ungeeignete onkologische Therapie	5 (1,7)	4 (1,4)
Entscheidung des:der Prüfarztes:Prüfärztin	4 (1,3)	4 (1,4)
Krankheitsprogression	151 (50,7)	186 (63,1)
Rücknahme der Einverständniserklärung	10 (3,4)	8 (2,7)
Behandlung laufend	60 (20,1)	36 (12,2)
a: Datenschnitt: 25. Mai 2022 b: Anzahl der Patient:innen: Intention-to-Treat Population (CPS \geq 1) c: Anzahl der Patient:innen: All-Participants-as-Treated Population (CPS \geq 1) 5-FU: 5-Fluorouracil; CAPOX: Capecitabin + Oxaliplatin; CPS: Combined Positive Score; FP: 5-FU + Cisplatin		

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. In der Beschreibung der Studien sollten Informationen zur Behandlungsdauer sowie zu geplanter und tatsächlicher Beobachtungsdauer enthalten sein. Sofern sich die Beobachtungsdauer zwischen den relevanten Endpunkten unterscheidet, sind diese unterschiedlichen Beobachtungsdauern endpunktbezogen anzugeben. Beschreiben Sie zudem, ob und aus welchem Anlass verschiedene Datenschnitte durchgeführt wurden oder noch geplant sind. Geben Sie dabei auch an, ob diese Datenschnitte jeweils vorab (d.h. im statistischen Analyseplan) geplant waren. In der Regel ist nur die Darstellung von a priori geplanten oder von Zulassungsbehörden geforderten Datenschnitten erforderlich.

Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sollte es Unterschiede zwischen den Studien geben, weisen Sie in einem erläuternden Text darauf hin.

Studiendesign

Für die vorliegende Nutzenbewertung wurde die Studie KEYNOTE 811 identifiziert.

Bei der Studie KEYNOTE 811 handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte, multizentrische Phase-III-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Pembrolizumab in Kombination mit Trastuzumab und Chemotherapie zur Erstlinienbehandlung gegenüber Placebo in Kombination mit Trastuzumab und Chemotherapie zur Erstlinienbehandlung bei erwachsenen Patient:innen mit lokal fortgeschrittenem nicht resezierbarem oder metastasiertem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs.

Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Region (West-Europa/Israel/Nordamerika/Australien vs. Asien vs. Rest der Welt) und Chemotherapie (FP vs. CAPOX) in die zwei Studienarme.

Die Studie KEYNOTE 811 umfasst alle Patient:innen unabhängig der PD-L1-Expression. Für diese Nutzenbewertung wird gemäß Zulassung ausschließlich die Teilpopulation der Patient:innen mit PD-L1-exprimierenden Tumoren ($CPS \geq 1$) betrachtet.

Behandlungsdauer und Beobachtungsdauer

Die Studie umfasst eine Screeningphase (bis zu 28 Tage vor Therapiebeginn) und eine Behandlungsphase von bis zu 24 Monaten. Die Patient:innen, die ein komplettes Ansprechen gemäß RECIST 1.1 nach mindestens acht Behandlungszyklen mit Pembrolizumab erreicht haben und mindestens zwei weitere Behandlungszyklen nach komplettem Ansprechen erhalten haben, durften die Behandlung mit Pembrolizumab unterbrechen. Im Falle eines späteren bestätigten Fortschreitens der Krebserkrankung konnte die Behandlung mit Pembrolizumab für 17 weitere Zyklen fortgesetzt werden („Second Course Phase“). Darüber hinaus durften Patient:innen mit einer stabilen Erkrankung, einem kompletten oder partiellen Ansprechen nach 24 Monaten Behandlung mit Pembrolizumab, die ein bestätigtes Fortschreiten der Krebserkrankung ausweisen und keine andere Folgetherapie nach der Behandlung mit Pembrolizumab erhalten haben, ebenfalls die Behandlung mit 17 weiteren Zyklen Pembrolizumab aufnehmen. Im Interventionsarm befanden sich zum Zeitpunkt des dritten Datenschnitts (29. März 2023) acht Patient:innen in der Second Course Phase.

Die mediane Behandlungsdauer betrug 10,2 Monate im Interventionsarm und 7,1 Monate im Kontrollarm. Die mediane Beobachtungsdauer des Endpunkts Gesamtüberleben betrug 16,9 Monate im Interventionsarm und 13,9 Monate im Kontrollarm.

Die mediane Beobachtungsdauer der Endpunkte Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand sowie Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-STO22, EQ 5D VAS) betrug 11,1 Monate im Interventionsarm und 7,8 Monate im Kontrollarm.

Die mediane Beobachtungsdauer war mit 10,9 Monaten bei den unerwünschten Ereignissen gesamt und mit 12,3 Monaten bei den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen im Interventionsarm etwas länger im Vergleich zum Kontrollarm mit 8,0 Monaten bei den unerwünschten Ereignissen und 9,9 Monaten bei den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen.

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

Datenschnitte

Für die Studie KEYNOTE 811 liegen zum Zeitpunkt der Einreichung drei Datenschnitte vor.

Erster Datenschnitt vom 14. Juli 2020 (Interimsanalyse I – präspezifiziert)

Hierbei handelt es sich um eine präspezifizierte Interimsanalyse, welche nach mindestens 8,5 Monaten Beobachtungszeit von 260 Patient:innen nach Randomisierung geplant war.

Zweiter Datenschnitt vom 25. Mai 2022 (Interimsanalyse II – präspezifiziert)

Hierbei handelt es sich um eine präspezifizierte Interimsanalyse, welche ereignisgetrieben nach mindestens 542 Ereignissen im primären Endpunkt Progressionsfreies Überleben und nach ca. 9 Monaten nach Randomisierung geplant war.

Dritter Datenschnitt vom 29. März 2023 (Interimsanalyse III – präspezifiziert)

Hierbei handelt es sich um eine präspezifizierte Interimsanalyse, welche ereignisgetrieben nach mindestens 606 Ereignissen im primären Endpunkt Progressionsfreies Überleben und nach mindestens 18 Monaten Beobachtungszeit aller Patient:innen nach Randomisierung geplant war.

Aufgrund der längeren Beobachtungsdauer wird für die vorliegende Nutzenbewertung der dritte Datenschnitt (29. März 2023) zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

Weitere geplante Datenschnitte sind wie folgt:

Finale Analyse (präspezifiziert)

Hierbei handelt es sich um eine präspezifizierte Interimsanalyse, welche ereignisgetrieben nach ca. 551 Ereignissen im Endpunkt Gesamtüberleben und mindestens 28 Monate nach Randomisierung geplant ist. Eine detaillierte Übersicht zu den Datenschnitten bietet Tabelle 4-16.

Tabelle 4-16: Übersicht zu den Datenschnitten für KEYNOTE 811

Datenschnitt ^a	Zeitpunkt des Datenschnitts	Endpunkte/ Endpunktkategorien	Relevanz für Zusatznutzenableitung
Erster Datenschnitt Interimsanalyse I (präspezifiziert)	14.07.2020	Objektive Ansprechrage	<u>Nicht relevant</u>
Zweiter Datenschnitt Interimsanalyse II (präspezifiziert)	25.05.2022	Gesamtüberleben, Progressionsfreies Überleben, Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand, Gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen	<u>Nicht relevant</u>
Dritter Datenschnitt Interimsanalyse III (präspezifiziert)	29.03.2023	Gesamtüberleben, Progressionsfreies Überleben, Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand, Gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen	<u>Relevanter Datenschnitt</u> für die vorliegende Nutzenbewertung, da dieser aufgrund der längeren Beobachtungsdauer den höchsten Informationsgehalt bietet
Finale Analyse	Geplant	Gesamtüberleben	Datenschnitt noch nicht erfolgt
a: Der finale Datenschnitt findet ergebnisgetrieben nach 551 Todesfällen und ungefähr 28 Monaten, nachdem der/die letzte Patient:in randomisiert wurde, statt			

Patientencharakteristika

Insgesamt wurden in der Studie KEYNOTE 811 696 Patient:innen randomisiert, davon 350 Patient:innen in den Interventionsarm (Pembrolizumab in Kombination mit Trastuzumab und Chemotherapie) und 348 Patient:innen in den Vergleichsarm (Placebo in Kombination mit Trastuzumab und Chemotherapie). Im Rahmen der Zulassung kam es zu einer Einschränkung der Gesamtpopulation auf die Teilpopulation der Patient:innen mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 1). Von den 350 Patient:innen im Interventionsarm hatten 298 Patient:innen PD-L1-exprimierende Tumoren (CPS ≥ 1) und von den 348 Patient:innen im Vergleichsarm hatten 296 Patient:innen PD-L1-exprimierende Tumoren (CPS ≥ 1).

Charakterisierung der Teilpopulation (PD-L1 CPS ≥ 1)

Das mittlere Alter der Patient:innen war 60,6 Jahre im Interventionsarm und 61,4 Jahre im Kontrollarm. Im Hinblick auf das Geschlecht waren die Patient:innen in den beiden Behandlungsgruppen vergleichbar (männlich: 80,5 % im Interventionsarm und 80,1 % im Kontrollarm; weiblich: 19,5 % im Interventionsarm und 19,9 % im Kontrollarm). In Bezug auf die Region waren die Patient:innen in den beiden Behandlungsgruppen vergleichbar (Asien: 32,2 % im Interventionsarm und 32,4 % im Kontrollarm; Rest der Welt: 35,2 % im Interventionsarm und 35,1 % im Kontrollarm; West-Europa/Israel/Nordamerika/Australien: 32,6 % im Interventionsarm und 32,4 % im Kontrollarm). Entsprechend war der Anteil an Patient:innen mit weißer Hautfarbe 63,1 % im Interventionsarm und 62,2 % im Kontrollarm.

Auch beim ECOG-Leistungsstatus zeigt sich kein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (ECOG-Leistungsstatus von 0: 42,6 % im Interventionsarm und 40,9 % im Kontrollarm; ECOG-Leistungsstatus von 1: 57,4 % im Interventionsarm und 58,8 % im Kontrollarm)

Insgesamt betrachtet zeigen sich keine wesentlichen Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsgruppen in Bezug auf die untersuchten Patientenmerkmale (siehe Tabelle 4-14). Eine Verzerrung der Ergebnisse durch ungleiche Verteilung von Patient:innen unterschiedlicher Merkmalsausprägung in die beiden Behandlungsgruppen kann daher ausgeschlossen werden.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Ergebnisse der Studie KEYNOTE 811 lassen sich aufgrund der Charakteristika des untersuchten Patientenkollektivs, des Studiendesigns und der zulassungskonformen Anwendung von Pembrolizumab in Kombination mit Trastuzumab und Chemotherapie auf den deutschen Versorgungskontext übertragen.

Bewertung auf Grundlage der Teilpopulation (PD-L1 CPS \geq 1)

Die Teilpopulation (PD-L1 CPS \geq 1) kann als Grundlage für den Nachweis des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens im vorliegenden Anwendungsgebiet herangezogen werden.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

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

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

Tabelle 4-17: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient:innen	Behandelnde Personen			
KEYNOTE 811	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials der Zulassungsstudie KEYNOTE 811 basiert auf den Ergebnissen der unter Anhang 4-F durchgeführten und durch Quellen belegten Einschätzung. Die Erzeugung der Randomisierungssequenz wurde in der Studie KEYNOTE 811 adäquat durchgeführt, die Gruppenzuteilung fand verdeckt statt. In dieser doppelblinden Studie waren Patient:innen und behandelnde Personen verblindet. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren wurden nicht identifiziert.

Somit wird das Verzerrungspotenzial für die Studie KEYNOTE 811 auf Studienebene als niedrig eingestuft.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

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

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

Studie	Mortalität ^a	Morbidität ^b	Gesundheits- bezogene Lebensqualität ^c	Nebenwirkungen ^d
KEYNOTE 811	ja	ja	ja	ja
a: Mortalität: Gesamtüberleben b: Morbidität: Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod, Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-STO22) und Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) c: Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) d: Nebenwirkungen: Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten, Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT) sowie weitere ergänzende Nebenwirkungen (Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse [AEOSI]) AEOSI: Adverse Events Of Special Interest; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Cancer30 items; EORTC QLQ-STO22: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Gastric Cancer 22 items; EQ-5D: EuroQoL-5 Dimensions; SOC: Systemorganklasse; PT: Preferred Term; VAS: Visuelle Analogskala				

4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT

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

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

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

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

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

Zu mit Skalen erhobenen patientenberichteten Endpunkten (z.B. zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder zu Symptomen) sind immer auch die Werte im Studienverlauf anzugeben, auch als grafische Darstellung, sowie eine Auswertung, die die über den Studienverlauf ermittelten Informationen vollständig berücksichtigt (z.B. als Symptomlast über die Zeit, geschätzt mittels MMRM-Analyse [falls aufgrund der Datenlage geeignet]). Die Auswertung von Responderanalysen mittels klinischer Relevanzschwellen bei komplexen Skalen soll nach dem folgenden Vorgehen erfolgen:

1. Falls in einer Studie Responderanalysen unter Verwendung einer MID präspezifiziert sind und das Responsekriterium mindestens 15 % der Skalenspannweite des verwendeten Erhebungsinstruments entspricht, sind diese Responderanalysen für die Bewertung darzustellen.
2. Falls präspezifiziert Responsekriterien im Sinne einer MID unterhalb von 15 % der Skalenspannweite liegen, bestehen in diesen Fällen und solchen, in denen gar keine Responsekriterien präspezifiziert wurden, aber stattdessen Analysen kontinuierlicher Daten zur Verfügung stehen, verschiedene Möglichkeiten. Entweder können post hoc spezifizierte Analysen mit einem Responsekriterium von genau 15 % der Skalenspannweite dargestellt werden. Alternativ können Analysen der kontinuierlichen Daten dargestellt werden, für die Relevanzbewertung ist dabei auf ein allgemeines statistisches Maß in Form von standardisierten

Mittelwertdifferenzen (SMDs, in Form von Hedges' g) zurückzugreifen. Dabei ist eine Irrelevanzschwelle als Intervall von -0,2 bis 0,2 zu verwenden: Liegt das zum Effektschätzer korrespondierende Konfidenzintervall vollständig außerhalb dieses Irrelevanzbereichs, wird davon ausgegangen, dass die Effektstärke nicht in einem sicher irrelevanten Bereich liegt. Dies soll gewährleisten, dass der Effekt hinreichend sicher mindestens als klein angesehen werden kann.

3. Liegen sowohl geeignete Responderanalysen (Responsekriterium präspezifiziert mindestens 15 % der Skalenspannweite oder post hoc genau 15 % der Skalenspannweite) als auch Analysen stetiger Daten vor, sind die Responderanalysen darzustellen.

Zu unerwünschten Ereignissen (UE) sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,

2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),

3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,

4. Gesamtraten von UE differenziert nach Schweregrad, sofern dies in der/den relevante/n Studie/n erhoben wurde (z.B. gemäß CTCAE und/oder einer anderen etablierten bzw. validierten indikationsspezifischen Klassifikation) einschließlich einer Abgrenzung schwerer und nicht schwerer UE,

5. zu den unter 1, 2 und 4 genannten Kategorien (UE ohne weitere Differenzierung, SUE, UE differenziert nach Schweregrad) soll zusätzlich zu den Gesamtraten die Darstellung nach Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Class [SOCs] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA) jeweils nach folgenden Kriterien erfolgen:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

4.3.1.3.1.1 Mortalität – RCT**4.3.1.3.1.1.1 Gesamtüberleben – RCT**

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

Tabelle 4-19: Operationalisierung des Endpunkts Gesamtüberleben

Studie	Operationalisierung
KEYNOTE 811	<p>Das Gesamtüberleben ist definiert als Zeitraum von der Randomisierung bis zum Tod, unabhängig von der zugrunde liegenden Ursache. Patient:innen, die im Verlauf der Studie nicht versterben, werden zum Zeitpunkt des letzten Studienkontakts zensiert. Patient:innen, die zum Datenschnitt vom 29. März 2023 noch lebten, werden zum Zeitpunkt des Datenschnitts zensiert.</p> <p>Nach Abbruch der Studienmedikation werden die Patient:innen alle 12 Wochen bis zum Tod, dem Widerruf der Einwilligung oder dem Studienende nachbeobachtet, je nachdem, was zuerst eintritt.</p> <p>Für die Auswertungen wird der dritte Datenschnitt (29. März 2023) verwendet.</p> <p>Alle Auswertungen erfolgen auf Grundlage der ITT-Population mit PD-L1 CPS \geq 1.</p>
CPS: Combined Positive Score; ITT: Intention-To-Treat; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1	

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

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

Tabelle 4-20: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesamtüberleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
KEYNOTE 811						
Gesamtüberleben	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ITT: Intention-To-Treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für die Studie KEYNOTE 811 als niedrig eingestuft.

Die Erhebung des Endpunkts erfolgte bei der Studie KEYNOTE 811 verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren, liegen nicht vor, und es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

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

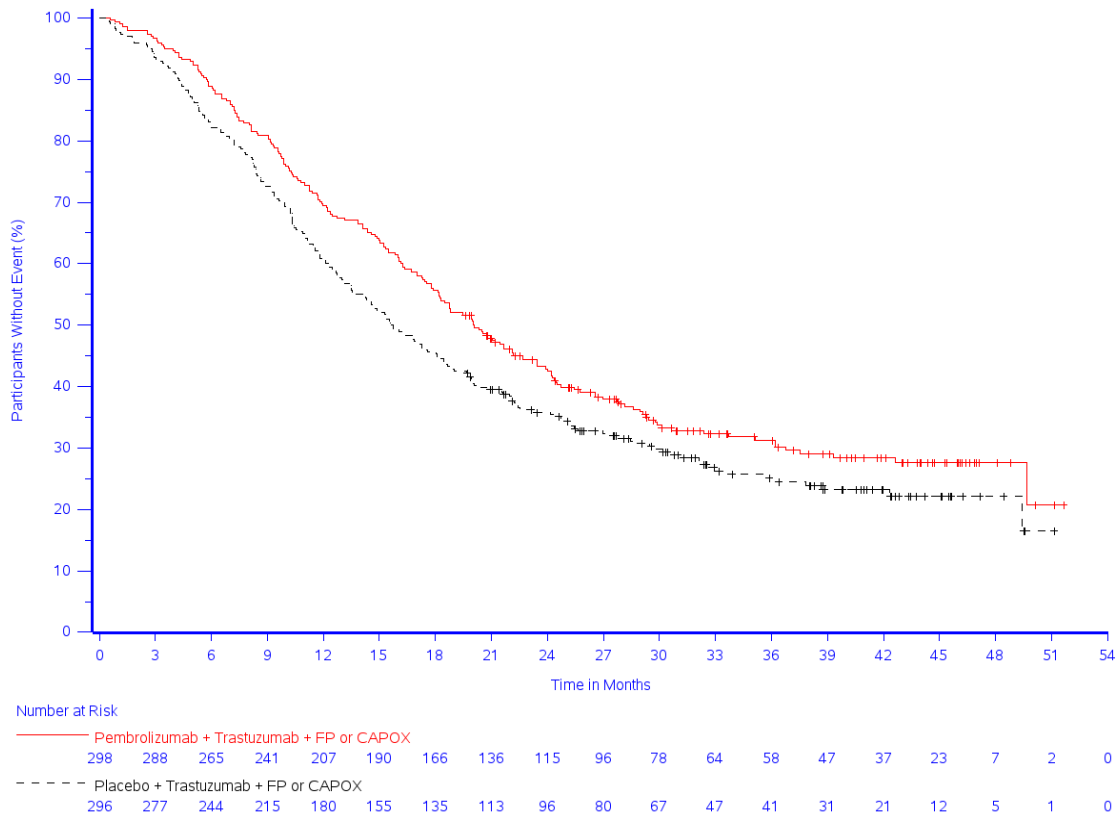
Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-21: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben (PD-L1 CPS \geq 1) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 811 ^a	Pembrolizumab + Trastuzumab + FP oder CAPOX			Placebo + Trastuzumab + FP oder CAPOX			Pembrolizumab + Trastuzumab + FP oder CAPOX vs. Placebo + Trastuzumab + FP oder CAPOX	
	N ^b	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Monaten [95 %-KI]	N ^b	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] ^d	p-Wert ^{d,e}
Gesamtüberleben	298	204 (68,5)	20,0 [17,9; 22,7]	296	218 (73,6)	15,7 [13,5; 18,5]	0,77 [0,63; 0,93]	0,007

a: Datenschnitt: 29. März 2023
b: Anzahl der Patient:innen: Intention-to-Treat Population (CPS \geq 1)
c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten
d: Cox-Regressions-Modell mit Behandlung als Kovariate stratifiziert nach Region (West-Europa / Israel / Nordamerika / Australien vs. Asien vs. Rest der Welt) und Chemotherapie-Backbone (FP vs. CAPOX); falls Strata zu kleine waren, wurden diese zusammengelegt
e: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme)
5-FU: 5-Fluorouracil; CAPOX: Capecitabin + Oxaliplatin; CPS: Combined Positive Score; FP: 5-FU + Cisplatin; KI: Konfidenzintervall

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,77 [0,63; 0,93]; p = 0,007) zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Trastuzumab und Chemotherapie gegenüber Placebo in Kombination mit Trastuzumab und Chemotherapie. Das entspricht einer Verringerung des Sterberisikos für die Patient:innen im Interventionsarm im Vergleich zum Kontrollarm um 23 %. Die Überlebenszeit lag bei Patient:innen, die mit Pembrolizumab in Kombination mit Trastuzumab und Chemotherapie behandelt wurden, im Median bei 20,0 Monaten und bei Patient:innen, die Placebo in Kombination mit Trastuzumab und Chemotherapie erhalten haben, bei 15,7 Monaten (Tabelle 4-21). Die Überlebensrate zu Monat 24 beträgt 42,5 % im Interventionsarm und 35,8 % im Kontrollarm (Tabelle 4-22).



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

Abbildung 3: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesamtüberleben der Studie KEYNOTE 811 (PD-L1 CPS ≥ 1)

CPS: Combined Positive Score; FP: 5-FU + Cisplatin; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1

Tabelle 4-22: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben (PD-L1 CPS ≥ 1) zu einem spezifischen Zeitpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Gesamtüberleben	Studie: KEYNOTE 811 ^a	
	Pembrolizumab + Trastuzumab + FP oder CAPOX N ^b = 298	Placebo + Trastuzumab + FP oder CAPOX N ^b = 296
Kaplan-Meier Rate zu einem spezifischen Zeitpunkt, % [95%-KI]^c		
Monat 6	88,9 [84,8; 92,0]	82,4 [77,6; 86,3]
Monat 12	69,5 [63,9; 74,4]	60,8 [55,0; 66,1]
Monat 18	55,7 [49,9; 61,1]	45,6 [39,9; 51,2]
Monat 24	42,5 [36,8; 48,1]	35,8 [30,4; 41,3]

a: Datenschnitt: 29. März 2023
b: Anzahl der Patient:innen: Intention-to-Treat Population (CPS>=1)
c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten
5-FU: 5-Fluorouracil; CAPOX: Capecitabin + Oxaliplatin; CPS: Combined Positive Score; FP: 5-FU + Cisplatin; KI: Konfidenzintervall

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

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

4.3.1.3.1.2 Morbidität – RCT

4.3.1.3.1.2.1 Zeit bis zur ersten Folgetherapie (oder Tod) – RCT

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

Tabelle 4-23: Operationalisierung des Endpunkts Zeit bis zur ersten Folgetherapie (oder Tod)

Studie	Operationalisierung
KEYNOTE 811	<p>Hauptanalyse</p> <p>Die Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod ist definiert als Zeitraum von der Randomisierung bis zum Beginn der ersten onkologischen Folgetherapie oder bis zum Tod, je nachdem, was zuerst eintritt. Die onkologische Folgetherapie kann eine systemische Therapie und/oder eine Radiotherapie sein. Patient:innen ohne onkologische Folgetherapie oder Tod werden zum Zeitpunkt des letzten Studienkontakts zensiert. Patient:innen ohne Ereignis (onkologische Folgetherapie oder Tod) zum Zeitpunkt des letzten Studienkontakts und die nach dem Datenschnitt vom 29. März 2023 noch lebten, werden zum Zeitpunkt des Datenschnitts zensiert.</p> <p>Onkologische Therapien mit fehlendem Startdatum oder bei denen das Startdatum vor dem Ende der letzten Studienmedikation liegt, werden nicht als Folgetherapien betrachtet.</p> <p>Ergänzende Analyse</p> <p>In der vorliegenden Nutzenbewertung wird ergänzend zur oben genannten Operationalisierung die Zeit bis zur ersten Folgetherapie, definiert als Zeitraum von der Randomisierung bis zum Beginn der ersten onkologischen Folgetherapie, dargestellt. Patient:innen ohne onkologische Folgetherapie werden zum Zeitpunkt des Todes oder, wenn sie im Verlauf der Studie nicht versterben, zum Zeitpunkt des letzten Studienkontakts, zensiert. Patient:innen, die nach dem Datenschnitt vom 29. März 2023 noch lebten, werden zum Zeitpunkt des Datenschnitts zensiert.</p> <p>Onkologische Therapien mit fehlendem Startdatum oder bei denen das Startdatum vor dem Ende der letzten Studienmedikation liegen, werden nicht als Folgetherapien betrachtet.</p> <p>Für die Auswertungen wird der dritte Datenschnitt (29. März 2023) verwendet.</p> <p>Alle Auswertungen erfolgen auf Grundlage der ITT-Population mit PD-L1 CPS \geq 1.</p>
CPS: Combined Positive Score; ITT: Intention-To-Treat; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1	

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

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

Tabelle 4-24: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie (oder Tod) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
KEYNOTE 811						
Zeit bis zur ersten Folgetherapie (oder Tod)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ITT: Intention-To-Treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für die Studie KEYNOTE 811 als niedrig eingestuft.

Die Erhebung des Endpunkts erfolgte bei der Studie KEYNOTE 811 verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren liegen nicht vor. Auch gibt es keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

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

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

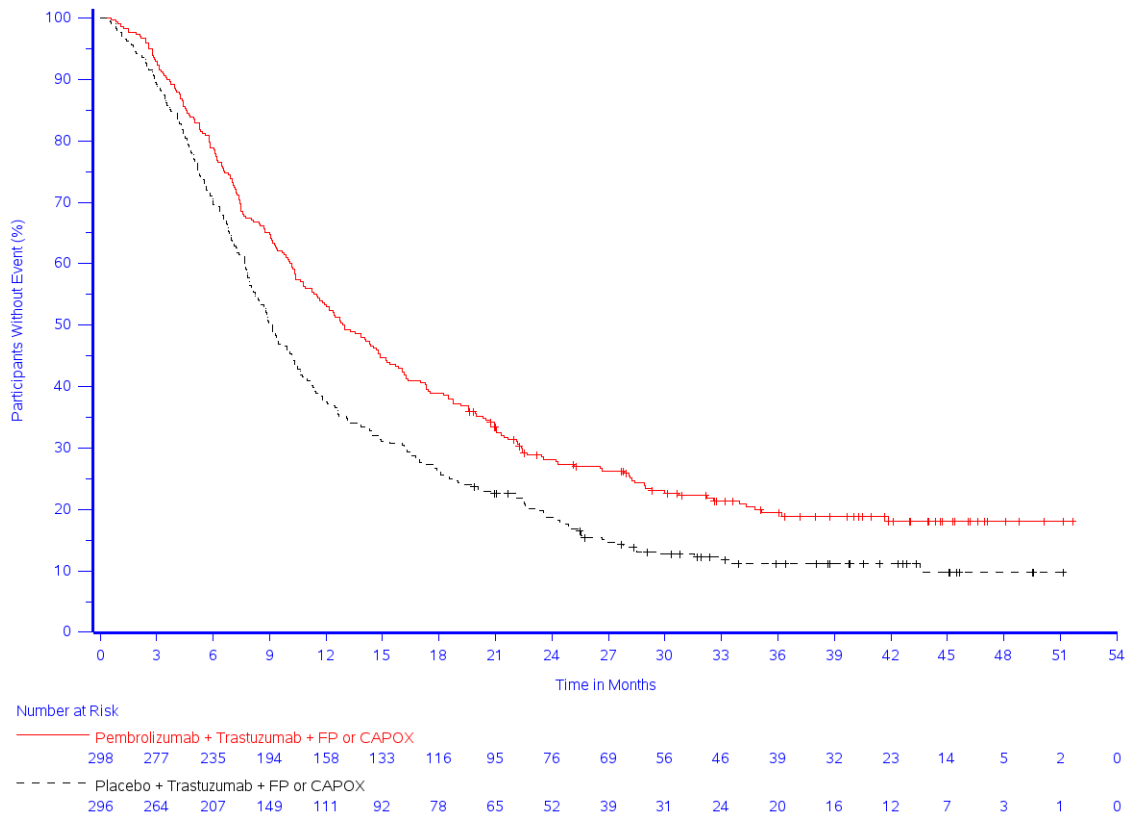
Hauptanalyse

Tabelle 4-25: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod (PD-L1 CPS \geq 1) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 811 ^a	Pembrolizumab + Trastuzumab + FP oder CAPOX		Placebo + Trastuzumab + FP oder CAPOX		Pembrolizumab + Trastuzumab + FP oder CAPOX vs. Placebo + Trastuzumab + FP oder CAPOX	
	Patient:innen mit Ereignis n (%) ^b	Mediane Ereigniszeit ^c in Monaten [95 %-KI]	Patient:innen mit Ereignis n (%) ^b	Mediane Ereigniszeit ^c in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] ^d	p-Wert ^{d,e}
Onkologische Folgetherapie oder Tod	298 236 (79,2)	12,9 [11,2; 15,2]	296 260 (87,8)	9,1 [8,1; 10,2]	0,70 [0,58; 0,83]	< 0,001

a: Datenschnitt: 29. März 2023
b: Anzahl der Patient:innen: Intention-to-Treat Population (CPS \geq 1)
c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten
d: Cox-Regressions-Modell mit Behandlung als Kovariate stratifiziert nach Region (West-Europa / Israel / Nordamerika / Australien vs. Asien vs. Rest der Welt) und Chemotherapie-Backbone (FP vs. CAPOX); falls Strata zu klein waren, wurden diese zusammengelegt
e: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme)
Gemäß klinischer Empfehlung gelten systemische onkologische Therapien, die im eCRF als neoadjuvant oder adjuvant erfasst sind, nicht als onkologische Folgetherapien
5-FU: 5-Fluorouracil; CAPOX: Capecitabin + Oxaliplatin; CPS: Combined Positive Score; eCRF: Electronic Case Report Form; FP: 5-FU + Cisplatin; KI: Konfidenzintervall

Für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,70 [0,58; 0,83]; $p < 0,001$) zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Trastuzumab und Chemotherapie gegenüber Placebo in Kombination mit Trastuzumab und Chemotherapie. Die mediane Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod lag bei Patient:innen, die mit Pembrolizumab in Kombination mit Trastuzumab und Chemotherapie behandelt wurden, bei 12,9 Monaten und bei Patient:innen, die Placebo in Kombination mit Trastuzumab und Chemotherapie erhalten haben, bei 9,1 Monaten (Tabelle 4-25; Abbildung 4).



Study: KEYNOTE 811 (Database Cutoff Date: 29MAR2023)
Subsequent Oncologic Therapy or Death

Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod der Studie KEYNOTE 811 (PD-L1 CPS \geq 1)

CPS: Combined Positive Score; FP: 5-FU + Cisplatin; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1

Ergänzende Analyse

Tabelle 4-26: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 811 ^a	Pembrolizumab + Trastuzumab + FP oder CAPOX			Placebo + Trastuzumab + FP oder CAPOX			Pembrolizumab + Trastuzumab + FP oder CAPOX vs. Placebo + Trastuzumab + FP oder CAPOX	
	N ^b	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Monaten [95 %-KI]	N ^b	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] ^d	p-Wert ^{d,e}
Onkologische Folgetherapie	298	139 (46,6)	22,4 [19,2; 30,0]	296	162 (54,7)	14,8 [11,3; 17,8]	0,67 [0,54; 0,85]	< 0,001

a: Datenschnitt: 29. März 2023
b: Anzahl der Patient:innen: Intention-to-Treat Population (CPS>=1)
c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten
d: Cox-Regressions-Modell mit Behandlung als Kovariate stratifiziert nach Region (West-Europa / Israel / Nordamerika / Australien vs. Asien vs. Rest der Welt) und Chemotherapie-Backbone (FP vs. CAPOX); falls Strata zu kleine waren, wurden diese zusammengelegt
e: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme)
Gemäß klinischer Empfehlung gelten systemische onkologische Therapien, die im eCRF als neoadjuvant oder adjuvant erfasst sind, nicht als onkologische Folgetherapien
5-FU: 5-Fluorouracil; CAPOX: Capecitabin + Oxaliplatin; CPS: Combined Positive Score; eCRF: Electronic Case Report Form; FP: 5-FU + Cisplatin; KI: Konfidenzintervall

Die ergänzende Analyse Zeit bis zur ersten Folgetherapie bestätigt das Ergebnis der Hauptanalyse (HR [95 %-KI]: 0,67 [0,54; 0,85]; p < 0,001). Die mediane Zeit bis zur ersten Folgetherapie lag bei Patient:innen, die mit Pembrolizumab in Kombination mit Trastuzumab und Chemotherapie behandelt wurden, im Median bei 22,4 Monaten, die Placebo in Kombination mit Trastuzumab und Chemotherapie erhalten haben, bei 14,8 Monaten (Tabelle 4-26; Abbildung 5).

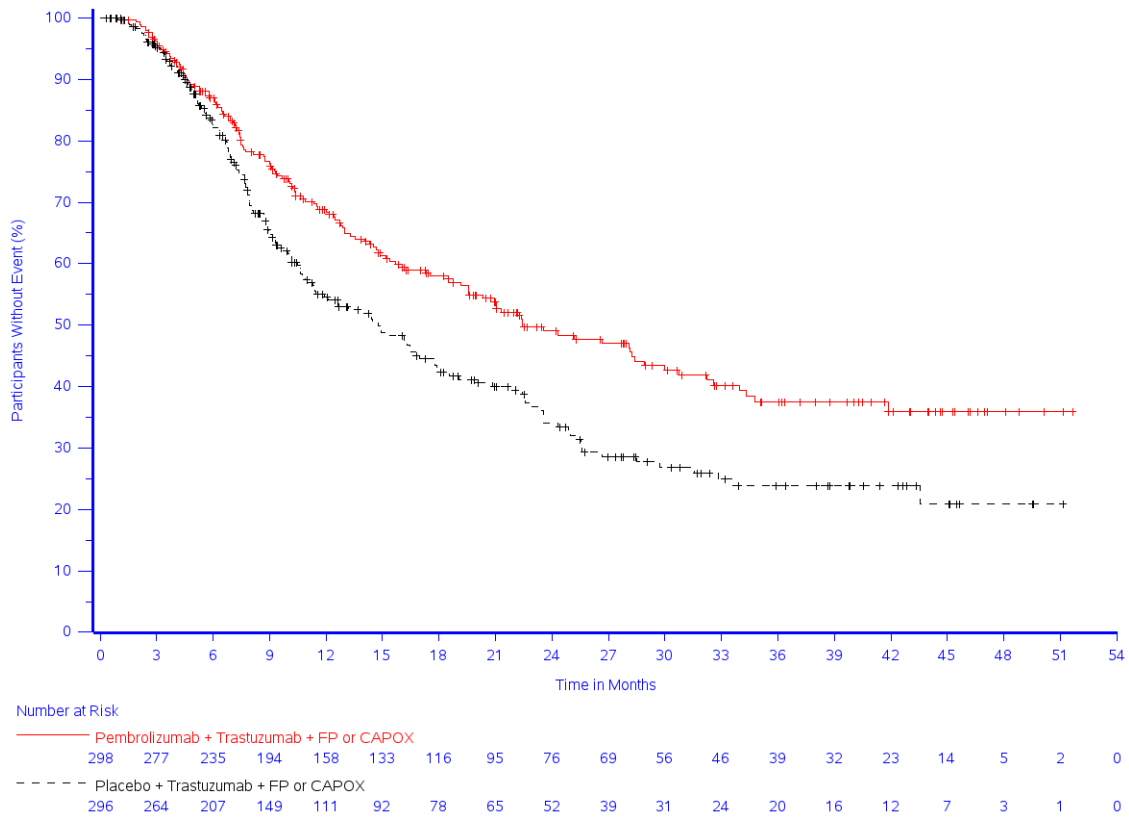


Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie der Studie KEYNOTE 811 (PD-L1 CPS ≥ 1)

CPS: Combined Positive Score; FP: 5-FU + Cisplatin; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1

Ergänzende Übersicht der ersten Folgetherapien

Nachfolgend sind die jeweiligen ersten onkologischen Folgetherapien (Tabelle 4-27) und die ersten onkologischen systemischen Folgetherapien (Tabelle 4-28) für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod bzw. Zeit bis zur ersten Folgetherapie aufgeführt.

Tabelle 4-27: Übersicht der ersten onkologischen Folgetherapien in der Studie KEYNOTE 811 (PD-L1 CPS \geq 1)

Erste onkologische Folgetherapie	Studie: KEYNOTE 811 ^a	
	Pembrolizumab + Trastuzumab + FP oder CAPOX N ^b = 298	Placebo + Trastuzumab + FP oder CAPOX N ^b = 296
Erste onkologische Folgetherapie, n (%)		
Erste Folgetherapie war eine systemische Therapie ^c	124 (41,6)	153 (51,7)
Erste Folgetherapie war eine Radiotherapie	15 (5,0)	9 (3,0)
Erste Folgetherapie war eine systemische Therapie und Radiotherapie ^d	0 (0,0)	0 (0,0)
Verstorben ohne eine Folgetherapie erhalten zu haben	97 (32,6)	98 (33,1)
Haben keine Folgetherapie erhalten	62 (20,8)	36 (12,2)
a: Datenschnitt: 29. März 2023		
b: Anzahl der Patient:innen: Intention-to-Treat Population (CPS \geq 1)		
c: Gemäß klinischer Empfehlung gelten systemische onkologische Therapien, die im eCRF als neoadjuvant oder adjuvant erfasst sind, nicht als onkologische Folgetherapien		
d: Patient:innen die sowohl eine systemische Therapie, als auch Radiotherapie erhalten haben, werden nur einmal in der kombinierten Kategorie gewertet		
5-FU: 5-Fluorouracil; CAPOX: Capecitabin + Oxaliplatin; CPS: Combined Positive Score; eCRF: Electronic Case Report Form; FP: 5-FU + Cisplatin		

Tabelle 4-28: Übersicht der ersten onkologischen systemischen Folgetherapien in der Studie KEYNOTE 811 (PD-L1 CPS \geq 1)

Studie: KEYNOTE 811 ^a	Patient:innen mit Ereignis n (%)	
	Pembrolizumab + Trastuzumab + FP oder CAPOX (N ^d = 298)	Placebo + Trastuzumab + FP oder CAPOX (N ^d = 296)
Therapiekategorie^b		
Therapiebegriff^c		
Patienten, die als erstes eine systemische Folgetherapie erhalten haben ^e	124 (41,61)	153 (51,69)
Anthracycline und verwandte Substanzen		
Epirubicin	1 (0,34)	0 (0,00)
Antineoplastische Therapien	1 (0,34)	2 (0,68)
Antineoplastische Therapien	1 (0,34)	2 (0,68)
Angiogenese-Hemmer	0 (0,00)	1 (0,34)
Bevacizumab	0 (0,00)	1 (0,34)
Entgiftungsmittel zur antineoplastischen Behandlung	13 (4,36)	13 (4,39)
Kalziumfolinat	8 (2,68)	9 (3,04)
Calciumlevofolinat	4 (1,34)	1 (0,34)
Folinsäure	1 (0,34)	2 (0,68)
Gimeracil	0 (0,00)	1 (0,34)
Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Inhibitoren	2 (0,67)	0 (0,00)
Cetuximab	2 (0,67)	0 (0,00)
Folsäure Analoga	1 (0,34)	0 (0,00)
Methotrexat	1 (0,34)	0 (0,00)
Folsäure und Derivate	16 (5,37)	13 (4,39)
Kalziumfolinat	8 (2,68)	9 (3,04)
Calciumlevofolinat	4 (1,34)	1 (0,34)
Folsäure	3 (1,01)	1 (0,34)
Folinsäure	1 (0,34)	2 (0,68)

Studie: KEYNOTE 811 ^a Therapiekategorie ^b	Patient:innen mit Ereignis n (%)	
	Pembrolizumab + Trastuzumab + FP oder CAPOX (N ^d = 298)	Placebo + Trastuzumab + FP oder CAPOX (N ^d = 296)
Therapiebegriff ^c		
HER2 (Human Epidermal Growth Factor Receptor 2) Inhibitoren	34 (11,41)	31 (10,47)
Trastuzumab	26 (8,72)	21 (7,09)
Trastuzumab Deruxtecan	7 (2,35)	5 (1,69)
HER2 (Human Epidermal Growth Factor Receptor 2) Inhibitoren	1 (0,34)	3 (1,01)
KN 026	0 (0,00)	1 (0,34)
MRG 002	0 (0,00)	1 (0,34)
HER2 (Human Epidermal Growth Factor Receptor 2) Tyrosin Kinase Inhibitoren	0 (0,00)	5 (1,69)
Pyrotinib Maleate	0 (0,00)	5 (1,69)
Prüfpräparat	7 (2,35)	9 (3,04)
Prüfpräparat	2 (0,67)	2 (0,68)
Gentuximab	1 (0,34)	1 (0,34)
Vibostolimab	1 (0,34)	1 (0,34)
BI 853520	1 (0,34)	0 (0,00)
Crenolanib	0 (0,00)	1 (0,34)
Encequidar	1 (0,34)	0 (0,00)
Girentuximab	0 (0,00)	1 (0,34)
KH 903	0 (0,00)	1 (0,34)
KN 026	0 (0,00)	1 (0,34)
MRG 002	0 (0,00)	1 (0,34)
Tusamitamab Ravtansine	1 (0,34)	0 (0,00)
Andere antineoplastische Wirkstoffe	1 (0,34)	0 (0,00)
Encequidar	1 (0,34)	0 (0,00)
Weitere Herzpräparate	44 (14,77)	68 (22,97)
Paclitaxel	44 (14,77)	68 (22,97)
Weitere Diagnosemittel	3 (1,01)	1 (0,34)
Folsäure	3 (1,01)	1 (0,34)
Weitere Gynäkologika	1 (0,34)	0 (0,00)
Methotrexat	1 (0,34)	0 (0,00)
Weitere Immunsuppressiva	1 (0,34)	0 (0,00)
Methotrexat	1 (0,34)	0 (0,00)
Weitere monoklonale Antikörper und Antikörper-Wirkstoff-Konjugate	2 (0,67)	2 (0,68)
Vibostolimab	1 (0,34)	1 (0,34)
Girentuximab	0 (0,00)	1 (0,34)
Tusamitamab Ravtansine	1 (0,34)	0 (0,00)
Weitere Proteinkinase Inhibitoren	1 (0,34)	2 (0,68)
BI 853520	1 (0,34)	0 (0,00)
Crenolanib	0 (0,00)	1 (0,34)
Regorafenib	0 (0,00)	1 (0,34)
Weitere Arzneimittel	9 (3,02)	11 (3,72)
Kalziumfolinat	8 (2,68)	9 (3,04)
Folinsäure	1 (0,34)	2 (0,68)
Weitere topische Arzneimittel gegen Gelenk- und Muskelschmerzen	3 (1,01)	1 (0,34)
Folsäure	3 (1,01)	1 (0,34)
PD-1/PDL-1 (Programmed Cell Death Protein 1/Programmed Cell Death Ligand 1) Inhibitoren	2 (0,67)	10 (3,38)
Pembrolizumab	0 (0,00)	4 (1,35)
Sintilimab	0 (0,00)	3 (1,01)
Avelumab	0 (0,00)	1 (0,34)
Camrelizumab	1 (0,34)	0 (0,00)
Durvalumab	1 (0,34)	0 (0,00)
Nivolumab	0 (0,00)	1 (0,34)
Tislelizumab	0 (0,00)	1 (0,34)
Platinverbindungen	17 (5,70)	21 (7,09)
Oxaliplatin	8 (2,68)	11 (3,72)
Cisplatin	7 (2,35)	8 (2,70)
Carboplatin	2 (0,67)	2 (0,68)
Propofol	0 (0,00)	1 (0,34)

Studie: KEYNOTE 811 ^a Therapiekategorie ^b Therapiebegriff ^c	Patient:innen mit Ereignis n (%)	
	Pembrolizumab + Trastuzumab + FP oder CAPOX (N ^d = 298)	Placebo + Trastuzumab + FP oder CAPOX (N ^d = 296)
Propofol	0 (0,00)	1 (0,34)
Pyrimidin Analoga	40 (13,42)	38 (12,84)
Fluorouracil	24 (8,05)	19 (6,42)
Capecitabin	8 (2,68)	12 (4,05)
Gimeracil; Oteracil Kalium; Tegafur	6 (2,01)	5 (1,69)
Tegafur	1 (0,34)	2 (0,68)
Fluorouracil	1 (0,34)	0 (0,00)
Taxane	57 (19,13)	91 (30,74)
Paclitaxel	44 (14,77)	68 (22,97)
Docetaxel	8 (2,68)	15 (5,07)
nab-Paclitaxel	5 (1,68)	8 (2,70)
Topoisomerase Typ I (TOP1) Inhibitoren	24 (8,05)	18 (6,08)
Irinotecan	20 (6,71)	17 (5,74)
Irinotecan Hydrochlorid	4 (1,34)	1 (0,34)
Vascular Endothelial Growth Factor Receptor (VEGFR) Tyrosin Kinase Inhibitoren	3 (1,01)	1 (0,34)
Rivoceranib Mesylate	1 (0,34)	1 (0,34)
Fruquintinib	1 (0,34)	0 (0,00)
Rivoceranib	1 (0,34)	0 (0,00)
VEGF/VEGFR (Vascular Endothelial Growth Factor Receptor) Inhibitoren	29 (9,73)	42 (14,19)
Ramucirumab	28 (9,40)	39 (13,18)
Gentuximab	1 (0,34)	1 (0,34)
Bevacizumab	0 (0,00)	1 (0,34)
KH 903	0 (0,00)	1 (0,34)

a: Datenschnitt: 29. März 2023
b: Eine bestimmte Therapiekategorie erscheint nur dann, wenn das Inzidenzkriterium > 0% (nach Rundung) in einer oder mehreren der Spalten erfüllt ist. Ein:e Patient:in mit mehreren verabreichten systemischen Therapien einer Therapiekategorie wird nur einmal zu dieser gerechnet
c: Jede:r Patient:in wird nur einmal in der Kategorie der systemischen Therapien, in denen er:sie ein Ereignis hatte, gewertet. Fällt das Ereignis in mehr als eine Kategorie, wird das Ereignis zu jeder Kategorie gewertet..
d: Anzahl der Patient:innen: Intention-to-Treat Population (CPS \geq 1)
e: Gemäß klinischer Empfehlung gelten systemische onkologische Therapien, die im eCRF als neoadjuvant oder adjuvant erfasst sind, nicht als onkologische Folgetherapien
Levofloxacin wird in dieser Tabelle gemäß CSR als onkologische Folgetherapie berücksichtigt. Aufgrund der Eigenschaften dieses Arzneimittels ist dies jedoch mit Vorsicht zu interpretieren.
5-FU: 5-Fluorouracil; CAPOX: Capecitabin + Oxaliplatin; CPS: Combined Positive Score; CSR: Klinischer Studienbericht; eCRF: Electronic Case Report Form; FP: 5-FU + Cisplatin

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

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

4.3.1.3.1.2.2 Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand – RCT

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

Tabelle 4-29: Operationalisierung des Endpunkts Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand

Studie	Operationalisierung
KEYNOTE 811	<p>Krankheitssymptomatik:</p> <p>Zur Einschätzung der Krankheitssymptomatik werden die 8^a Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 Version 3.0 und die 9 Symptomskalen des EORTC QLQ-STO22 Fragebogens Version 1.0 herangezogen.</p> <p>Der EORTC QLQ-C30 umfasst 30 Fragen, von denen bis zu 5 verschiedene Fragen zu Funktions- bzw. Symptomskalen und zum globalen Gesundheitsstatus zusammengefasst werden. Keine der Fragen ist dabei in mehreren Skalen enthalten. Zu den Symptomskalen gehören: Erschöpfung, Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen, Atemnot (Dyspnoe), Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Verstopfung, Diarrhö und Finanzielle Schwierigkeiten^a. Zur Beantwortung der Fragen, die in die Symptomskalen eingehen, stehen die Antwortkategorien „Überhaupt nicht“ (= 1), „Wenig“ (= 2), „Mäßig“ (= 3) und „Sehr“ (= 4) zur Verfügung.</p> <p>Der krankheitsspezifische EORTC QLQ-STO22 ist ein validiertes Instrument und umfasst 22 Fragen, von denen jeweils bis zu fünf Fragen zu fünf Symptomskalen (Dysphagie, Schmerzen, Einschränkungen beim Essen, Reflux, Angst) sowie jeweils eine Frage zur Beschreibung der vier Einzelsymptome Mundtrockenheit, Geschmacksstörungen, Körperbild und Haarausfall herangezogen werden. Zur Beantwortung der einzelnen Fragen, die in die Symptomskalen eingehen, stehen die Antwortkategorien „Überhaupt nicht“ (= 1), „Wenig“ (= 2), „Mäßig“ (= 3) und „Sehr“ (= 4) zur Verfügung.</p> <p>Für die Fragebögen EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-STO22 werden zur Auswertung gemäß Scoring Manual (82) die jeweils aufsummierten Werte über lineare Transformation standardisiert, sodass Werte zwischen 0 und 100 angenommen werden.</p> <p>Für die Symptomskalen kann aus niedrigeren (abnehmenden) Werten eine weniger ausgeprägte Symptomatik abgeleitet werden. Verändert sich bei einem/einer Patienten:Patientin der Wert einer Skala um mindestens 10 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert, so wird dieser Unterschied als klinisch relevant angesehen (15).</p> <p>Gesundheitszustand:</p> <p>Zur Einschätzung des Gesundheitszustandes wird die VAS des EQ-5D herangezogen.</p> <p>Der EQ-5D ist ein krankheitsübergreifender, validierter Fragebogen zur Erfassung des Gesundheitszustandes (11) Er besteht aus 2 Teilen – dem deskriptiven System und der VAS. Es sind die folgenden Dimensionen enthalten: Beweglichkeit/Mobilität, Für sich selbst sorgen, Alltägliche Tätigkeiten, Schmerzen/körperliche Beschwerden und Angst/Niedergeschlagenheit. Jede Dimension lässt sich über 3 Kategorien „keine Probleme“, „mäßige Probleme“ und „extreme Probleme“ beantworten. Der über die 5 Dimensionen des EQ-5D beschriebene Gesundheitsstatus kann unter Verwendung einer repräsentativen Bevölkerungsstichprobe über den Time-Trade-Off Ansatz in einen gemeinsamen Nutzwert, der zwischen 0 und 1 liegt, konvertiert werden (83, 84).</p>

Studie	Operationalisierung
	<p>Anhand der VAS schätzt der:die Patient:in seinen Gesundheitszustand auf einer Skala von 0 (schlechtmöglicher aktueller Gesundheitszustand) bis 100 (bestmöglicher aktueller Gesundheitszustand) ein. Verändert sich bei einem:einer Patienten:Patientin der Wert der VAS um mindestens 7 bzw. 10 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert, so wird dieser Unterschied in der Onkologie als klinisch relevant angesehen (59). Aufgrund der methodischen Vorgaben des G-BA wird die Analyse mit 15 % der Skalenspannweite, entsprechend 15 Punkte, dargestellt (60).</p> <p>Von einer ersten klinisch relevanten Verschlechterung wird ausgegangen, wenn sich der:die Patient:in von Studienbeginn bis zu einer nachfolgenden PRO-Erhebung um 10 Punkte beim EORTC QLQ-C30 und beim EORTC QLQ-STO22 und um 15 Punkte bei der EQ-5D VAS verschlechtert.</p> <p>Das Vorgehen der Analyse Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung basiert auf der Annahme der nicht-informativen Zensurierung. Patient:innen, die zum Zeitpunkt der letzten Auswertung keine Verschlechterung erfahren haben, werden zensiert. Patient:innen ohne Werte zu Studienbeginn werden an Tag 1 zensiert (d. h. zum Tag der ersten Behandlungsexposition).</p> <p>Der EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-STO22 und EQ-5D-Fragebogen wurde gemäß Studienprotokoll zu Studienbeginn, zu Woche 3, 6, 9, 12, 15, 18, 21, 24, 27, 30, 33, 36, 39, 45, 51 oder Therapieabbruch und im Rahmen des 30 Tage Follow-up nach Therapieabbruch erhoben.</p> <p>Die Auswertungen über den Studienverlauf befinden sich ergänzend im Anhang 4-G.</p> <p>Für die Auswertungen wird der dritte Datenschnitt (29. März 2023) verwendet.</p> <p>Alle Auswertungen erfolgen auf Grundlage der FAS-Population mit PD-L1 CPS \geq 1.</p>
a:	<p>Die Skala Finanzielle Schwierigkeiten wird als nicht patientenrelevant erachtet und nicht herangezogen, da deren Ergebnis von lokalen Gegebenheiten der Patientenversorgung und des jeweiligen Lebensstandards abhängt und dadurch die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext nicht gewährleistet ist (6). Auf die Darstellung im vorliegenden Dossier wird daher verzichtet</p> <p>EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Cancer 30; EORTC QLQ-STO22: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Gastric Cancer 22 Items; EQ-5D: EuroQoL-5 Dimensions; FAS: Full-Analysis-Set; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; PRO: Patientenberichtete Endpunkte; VAS: Visuelle Analogskala</p>

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

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

Tabelle 4-30: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Endpunkte Krankheits-symptomatik (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-STO22) und Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ^a	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
KEYNOTE 811						
EORTC QLQ-C30 ^b	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
EORTC QLQ-STO22	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
EQ-5D VAS	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
<p>a: Die Auswertung wurde in der FAS-Population gemäß ITT-Prinzip und ICH E9 Richtlinien durchgeführt. Diese umfasst alle Patient:innen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation verabreicht bekommen hatten und für die mindestens eine Erhebung patientenberichteter Endpunkte vorlag</p> <p>b: Dies umfasst die Darstellung der acht Symptomskalen</p> <p>c: Dies umfasst die Darstellung der acht Symptomskalen</p> <p>EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Cancer 30; EORTC QLQ-STO22: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Gastric Cancer 22 Items; EQ-5D: EuroQoL-5 Dimensions; FAS: Full-Analysis-Set; ICH: International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use; ITT: Intention-To-Treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; VAS: Visuelle Analogskala</p>						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für die Studie KEYNOTE 811 als niedrig eingestuft.

Die Einschätzung der Krankheitssymptomatik und des Gesundheitszustands erfolgte durch verblindete Patient:innen. Die Auswertung wurde in der FAS-Population gemäß ITT-Prinzip und International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH) E9 Richtlinie durchgeführt. Um die Vergleichbarkeit der Interventionsgruppen sicherzustellen, umfasst die FAS-Population alle Patient:innen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation verabreicht bekommen hatten und für die mindestens eine Erhebung patientenberichteter Endpunkte vorlag. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren liegen nicht vor.

Anteil eingeschlossener Studienteilnehmer:innen

In der Studie KEYNOTE 811 liegen die Rücklaufquoten bei allen drei Fragebögen (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-STO22, EQ-5D VAS) zu Baseline in beiden Studienarmen bei nahezu 100 %.

Follow-up Verluste

Sowohl im Interventionsarm als auch im Kontrollarm bleiben die Rücklaufquoten bis Woche 42 überwiegend auf einem gleichbleibenden Niveau. Fehlende Beobachtungen lassen sich zum größten Teil durch eine Progression der Krankheit erklären. Des Weiteren liegt in den Rücklaufquoten kein wesentlicher Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen im Studienverlauf vor.

Eine detaillierte Übersicht der Gründe für das Fehlen von Werten, getrennt nach Studienarmen und Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-STO22 und der EQ-5D VAS, befindet sich in Anhang 4-G.

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

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

Tabelle 4-31: Ergebnisse für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung für die Endpunkte Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-STO22) und Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 811 ^a	Pembrolizumab + Trastuzumab + FP oder CAPOX			Placebo + Trastuzumab + FP oder CAPOX			Pembrolizumab + Trastuzumab + FP oder CAPOX vs. Placebo + Trastuzumab + FP oder CAPOX	
	N ^b	Patient:innen mit Ereignis ^c	Mediane Ereigniszeit ^d in Monaten	N ^b	Patient:innen mit Ereignis ^c	Mediane Ereigniszeit ^d in Monaten	Hazard Ratio [95 %-KI] ^e	p-Wert ^{e,f}
		n (%)	[95 %-KI]		n (%)	[95 %-KI]		
EORTC QLQ-C30 Symptomskalen (10 Punkte)								
Erschöpfung	272	191 (70,2)	2,1 [1,5; 2,7]	274	163 (59,5)	2,8 [2,2; 4,3]	1,22 [0,99; 1,50]	0,065
Übelkeit und Erbrechen	272	154 (56,6)	3,0 [2,1; 4,6]	274	152 (55,5)	2,9 [2,3; 4,6]	0,97 [0,77; 1,21]	0,775
Schmerzen	272	123 (45,2)	9,5 [6,7; -]	274	127 (46,4)	8,5 [5,7; 15,6]	0,90 [0,70; 1,16]	0,423
Dyspnoe	272	113 (41,5)	11,4 [8,9; -]	274	107 (39,1)	11,5 [9,0; -]	1,00 [0,77; 1,30]	> 0,999
Schlaflosigkeit	272	115 (42,3)	11,4 [9,2; -]	274	125 (45,6)	7,2 [5,6; -]	0,78 [0,60; 1,01]	0,055
Appetitverlust	272	142 (52,2)	5,1 [2,9; 11,3]	274	133 (48,5)	6,0 [3,5; 11,7]	1,04 [0,82; 1,32]	0,747
Verstopfung	272	97 (35,7)	Nicht erreicht [-; -]	274	96 (35,0)	Nicht erreicht [9,9; -]	0,93 [0,70; 1,23]	0,617
Diarrhö	272	166 (61,0)	2,8 [2,1; 4,1]	274	132 (48,2)	6,1 [3,0; 11,5]	1,30 [1,03; 1,63]	0,026
EORTC QLQ-STO22 Symptomskalen (10 Punkte)								
Angst	271	148 (54,6)	5,0 [3,0; 8,7]	273	151 (55,3)	4,1 [2,4; 6,0]	0,85 [0,68; 1,07]	0,165
Körperbild	271	130 (48,0)	8,3 [4,8; -]	273	116 (42,5)	11,0 [6,5; -]	1,10 [0,86; 1,42]	0,449
Mundtrockenheit	271	147 (54,2)	4,4 [3,3; 7,1]	273	126 (46,2)	6,5 [3,1; -]	1,09 [0,86; 1,39]	0,477
Dysphagie	271	123 (45,4)	9,9 [5,9; -]	273	119 (43,6)	8,8 [5,6; -]	0,98 [0,76; 1,27]	0,902
Einschränkungen beim Essen	271	110 (40,6)	13,9 [10,5; -]	273	117 (42,9)	9,9 [6,3; -]	0,87 [0,67; 1,13]	0,281
Haarausfall	11	1 (9,1)	Nicht erreicht [2,6; -]	21	3 (14,3)	Nicht erreicht [1,1; -]	0,44 [0,04; 4,31]	0,481
Schmerzen	271	97 (35,8)	Nicht erreicht [11,2; -]	273	96 (35,2)	13,7 [13,7; -]	0,89 [0,67; 1,18]	0,410
Reflux	271	147 (54,2)	4,6 [2,6; 9,0]	273	134 (49,1)	6,8 [4,3; 11,3]	1,13 [0,90; 1,44]	0,297
Geschmacksstörungen	271	158 (58,3)	2,8 [2,3; 4,6]	273	138 (50,5)	5,6 [2,9; 8,9]	1,15 [0,92; 1,45]	0,226
EQ-5D (15 Punkte)								
VAS	275	114 (41,5)	16,0 [10,6; -]	275	114 (41,5)	12,7 [8,3; -]	0,84 [0,65; 1,10]	0,205

a: Datenschnitt: 29. März 2023
b: Anzahl der Patient:innen: Full-Analysis-Set Population mit Baselineerhebung (CPS>=1)
c: Zeit bis zur ersten Verschlechterung ist definiert als die Zeit zum ersten Auftreten eines Anstiegs der EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-STO22 Symptomskalen um mindestens 10 Punkte gegenüber Baseline und dem ersten Auftreten eines Rückgangs des EQ-5D VAS-Wertes um mindestens 15 Punkte gegenüber Baseline
d: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten

Studie: KEYNOTE 811 ^a	Pembrolizumab + Trastuzumab + FP oder CAPOX		Placebo + Trastuzumab + FP oder CAPOX		Pembrolizumab + Trastuzumab + FP oder CAPOX vs. Placebo + Trastuzumab + FP oder CAPOX	
	Patient:innen mit Ereignis ^c N ^b n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Monaten [95 %-KI]	Patient:innen mit Ereignis ^c N ^b n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] ^e	p-Wert ^{e,f}
<p>e: Cox-Regressions-Modell mit Behandlung als Kovariate stratifiziert nach Region (West-Europa / Israel / Nordamerika / Australien vs. Asien vs. Rest der Welt) und Chemotherapie-Backbone (FP vs. CAPOX); falls Strata zu kleine waren, wurden diese zusammengelegt</p> <p>f: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme)</p> <p>5-FU: 5-Fluorouracil; CAPOX: Capecitabin + Oxaliplatin; CPS: Combined Positive Score; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Core 30; EORTC QLQ-STO22: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Gastric Cancer 22 items; EQ-5D: European Quality of Life 5 Dimensions; FP: 5-FU + Cisplatin; KI: Konfidenzintervall; VAS: Visuelle Analogskala</p>						

Für den Endpunkt Krankheitssymptomatik zeigt sich für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte beim EORTC QLQ-C30 in der Symptomskala Diarrhö des EORTC QLQ-C30 ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 1,30 [1,03; 1,63]; $p = 0,026$) zu Ungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Trastuzumab und Chemotherapie gegenüber Placebo in Kombination mit Trastuzumab und Chemotherapie (Tabelle 4-31; Abbildung 13). Alle anderen Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 zeigen keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen.

Für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte lässt sich in den Symptomskalen des EORTC QLQ-STO22 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen feststellen (Tabelle 4-31).

Für den Endpunkt Gesundheitszustand zeigt sich für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung bei der VAS des EQ-5D bei der Auswertung zur Verschlechterung um mindestens 15 Punkte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen (Tabelle 4-31).

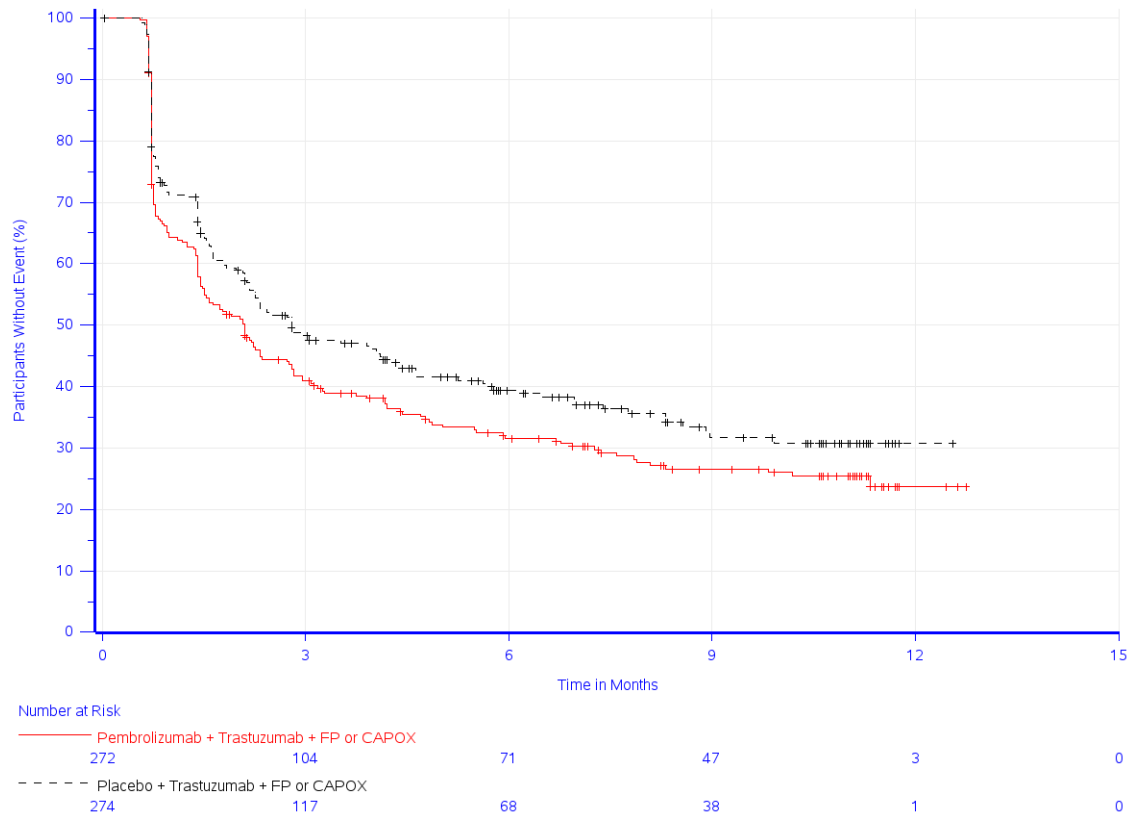


Abbildung 6: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Erschöpfung des EORTC QLQ-C30 der Studie KEYNOTE 811 (PD-L1 CPS \geq 1)

CPS: Combined Positive Score; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Cancer 30; FP: 5-FU + Cisplatin; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1

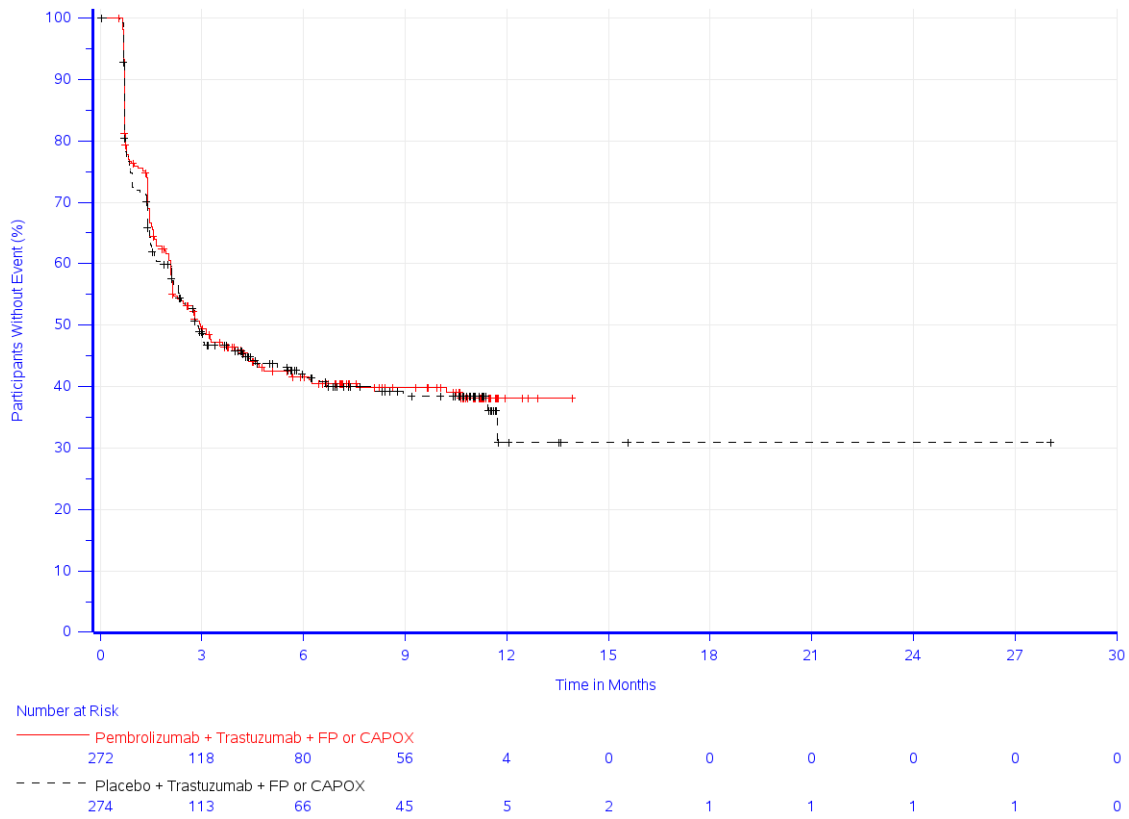
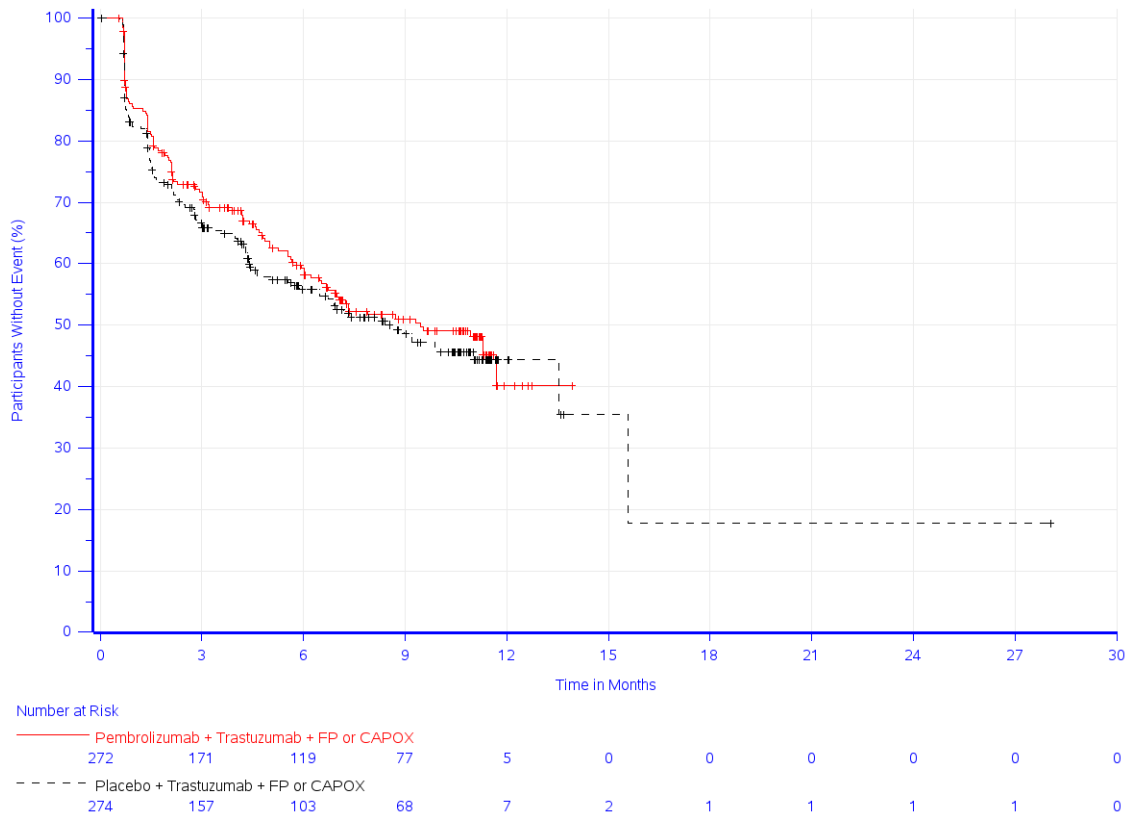


Abbildung 7: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Übelkeit und Erbrechen des EORTC QLQ-C30 der Studie KEYNOTE 811 (PD-L1 CPS \geq 1)

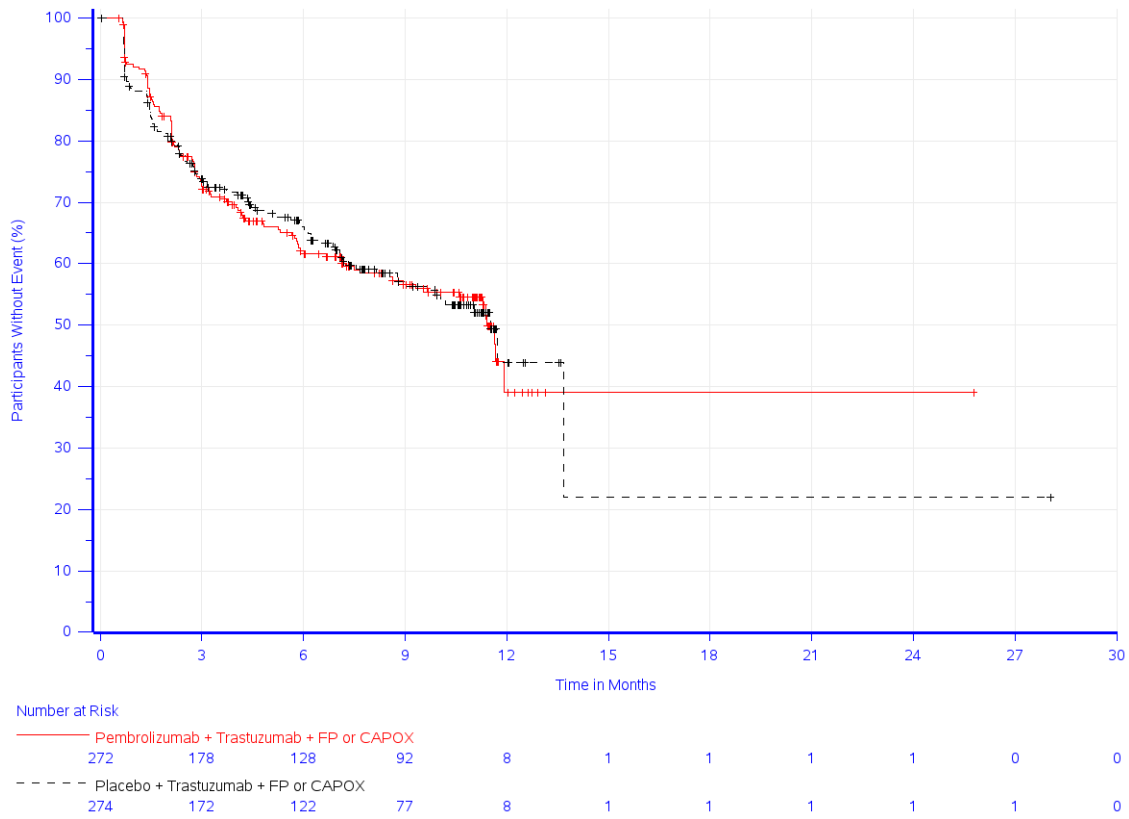
CPS: Combined Positive Score; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Cancer 30; FP: 5-FU + Cisplatin; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1



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

Abbildung 8: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Schmerzen des EORTC QLQ-C30 der Studie KEYNOTE 811 (PD-L1 CPS \geq 1)

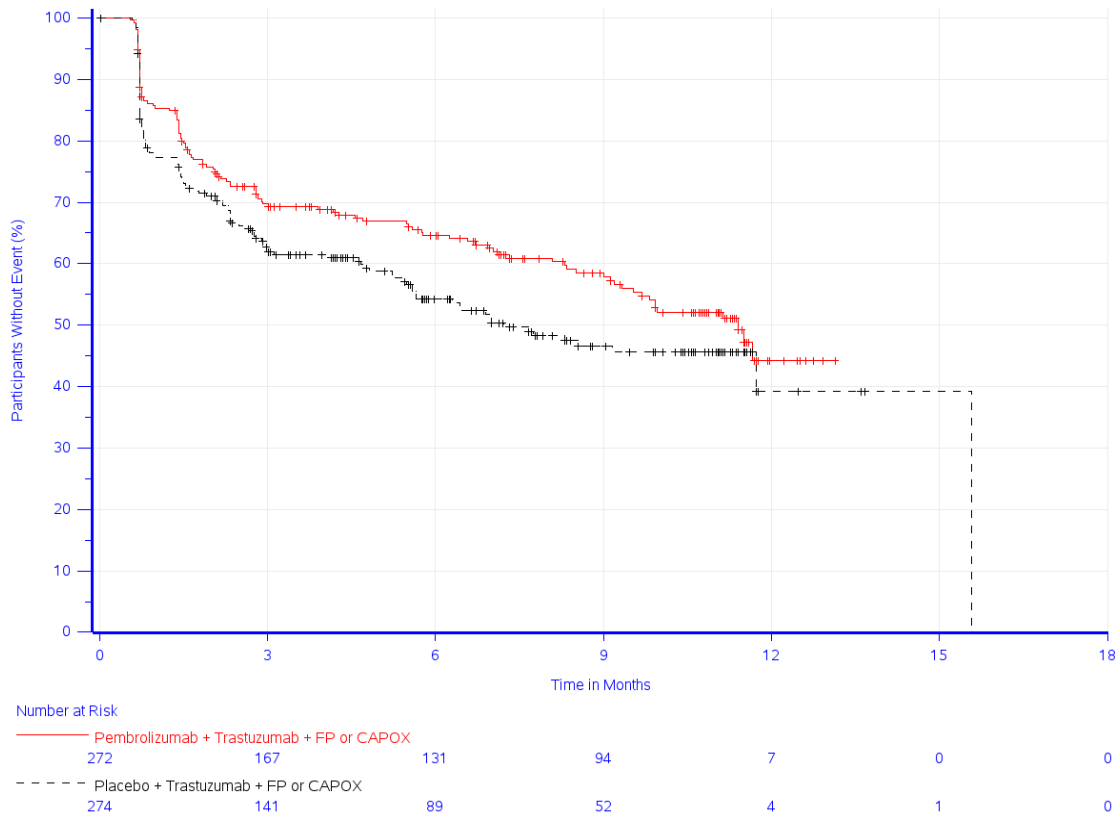
CPS: Combined Positive Score; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Cancer 30; FP: 5-FU + Cisplatin; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1



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

Abbildung 9: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Dyspnoe des EORTC QLQ-C30 der Studie KEYNOTE 811 (PD-L1 CPS \geq 1)

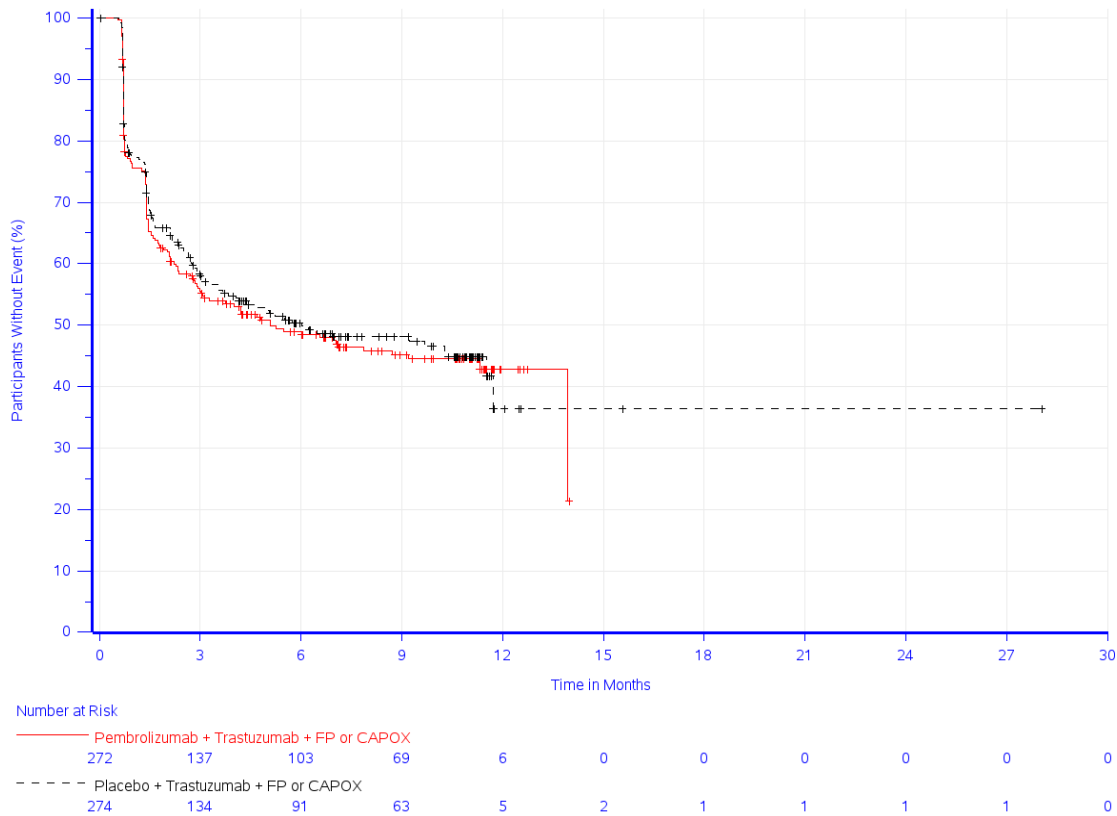
CPS: Combined Positive Score; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Cancer 30; FP: 5-FU + Cisplatin; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1



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

Abbildung 10: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Schlaflosigkeit für die EORTC QLQ-C30 der Studie KEYNOTE 811 (PD-L1 CPS ≥ 1)

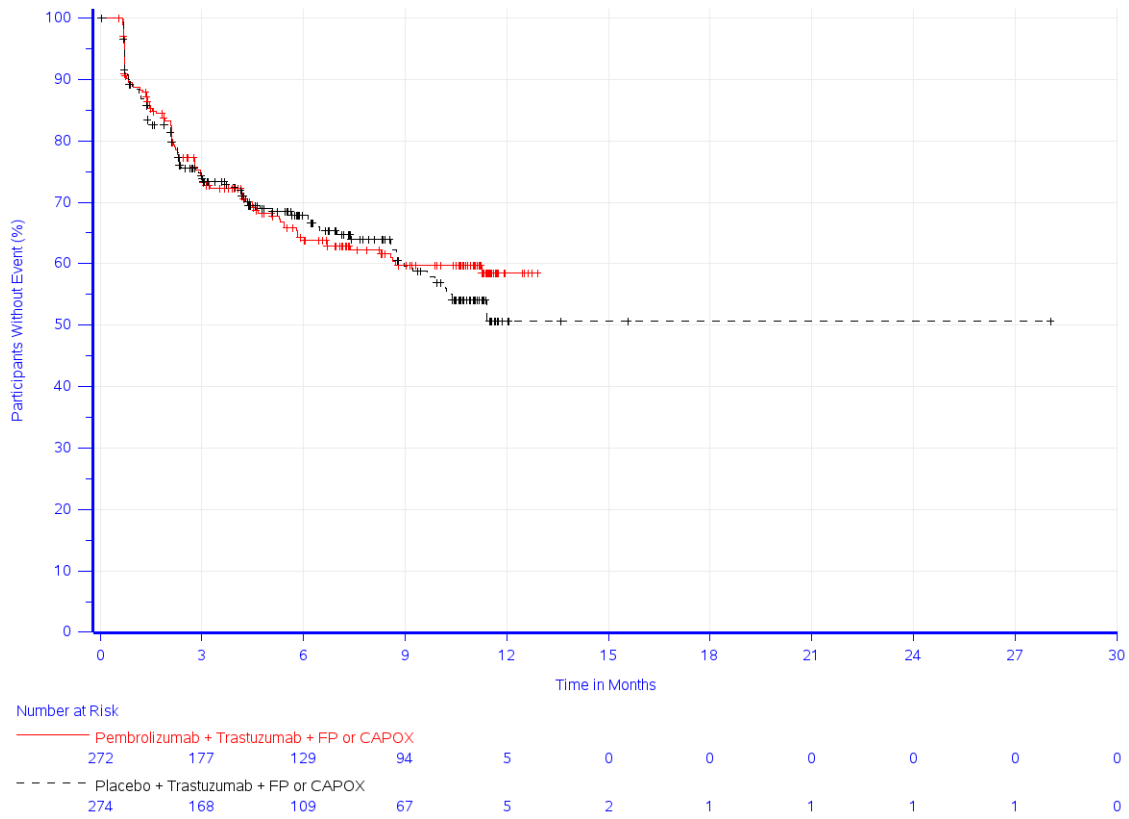
CPS: Combined Positive Score; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Cancer 30; FP: 5-FU + Cisplatin; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1



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

Abbildung 11: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Appetitverlust des EORTC QLQ-C30 der Studie KEYNOTE 811 (PD-L1 CPS \geq 1)

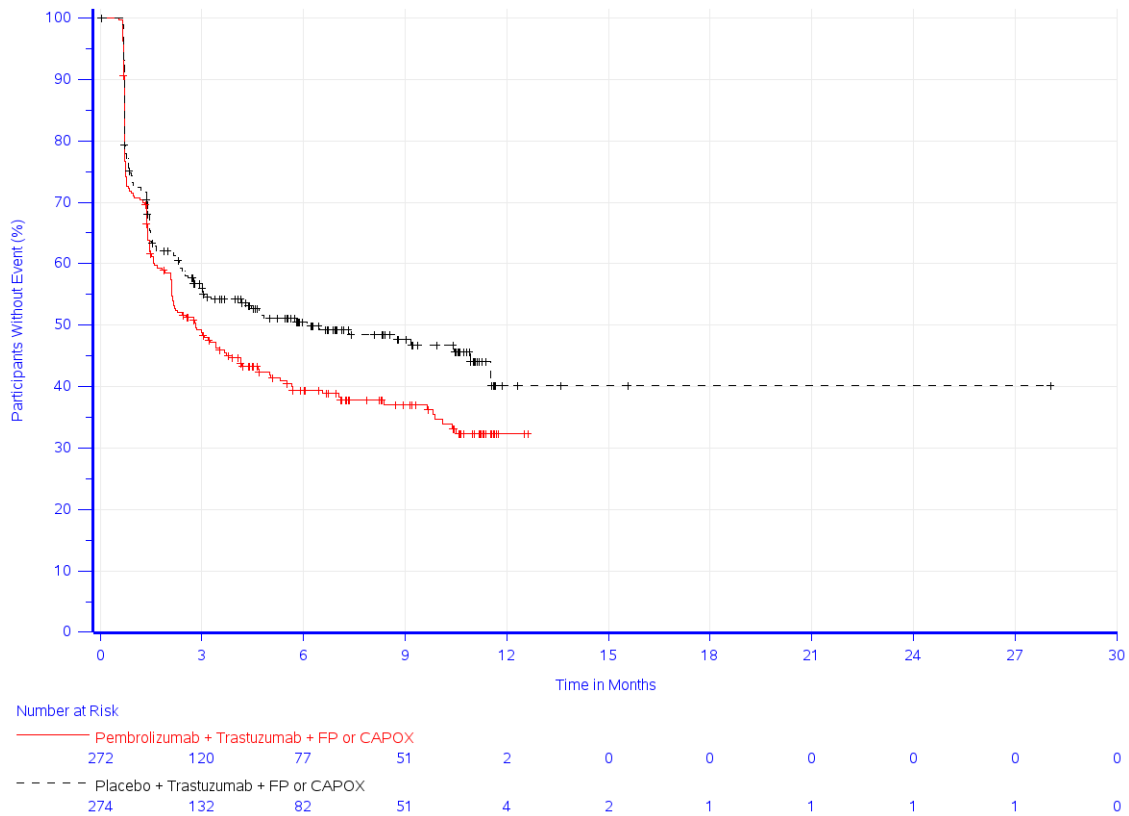
CPS: Combined Positive Score; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Cancer 30; FP: 5-FU + Cisplatin; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1



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

Abbildung 12: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Verstopfung des EORTC QLQ-C30 der Studie KEYNOTE 811 (PD-L1 CPS ≥ 1)

CPS: Combined Positive Score; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Cancer 30; FP: 5-FU + Cisplatin; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1



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

Abbildung 13: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Diarrhö des EORTC QLQ-C30 der Studie KEYNOTE 811 (PD-L1 CPS \geq 1)

CPS: Combined Positive Score; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Cancer 30; FP: 5-FU + Cisplatin; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1

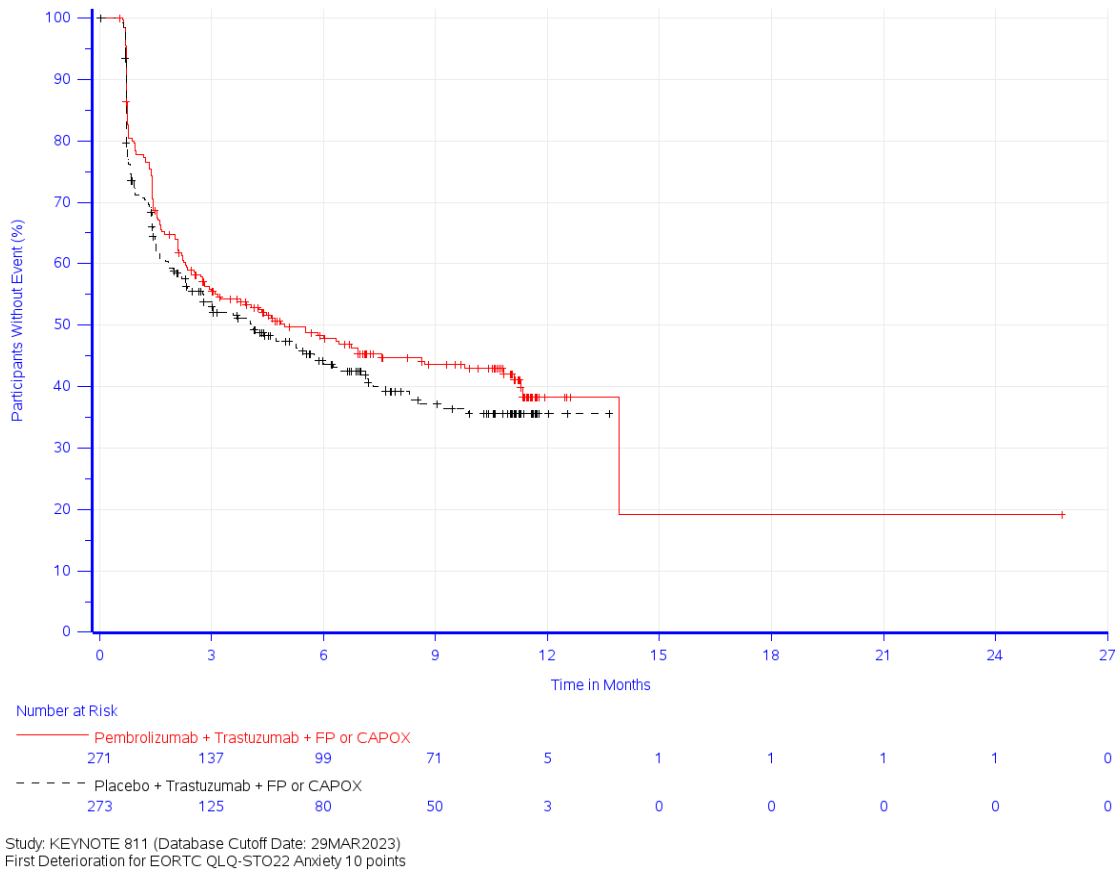


Abbildung 14: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Angst des EORTC QLQ-STO22 der Studie KEYNOTE 811 (PD-L1 CPS \geq 1)

CPS: Combined Positive Score; EORTC QLQ-STO22: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Gastric Cancer 22 items; FP: 5-FU + Cisplatin; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1

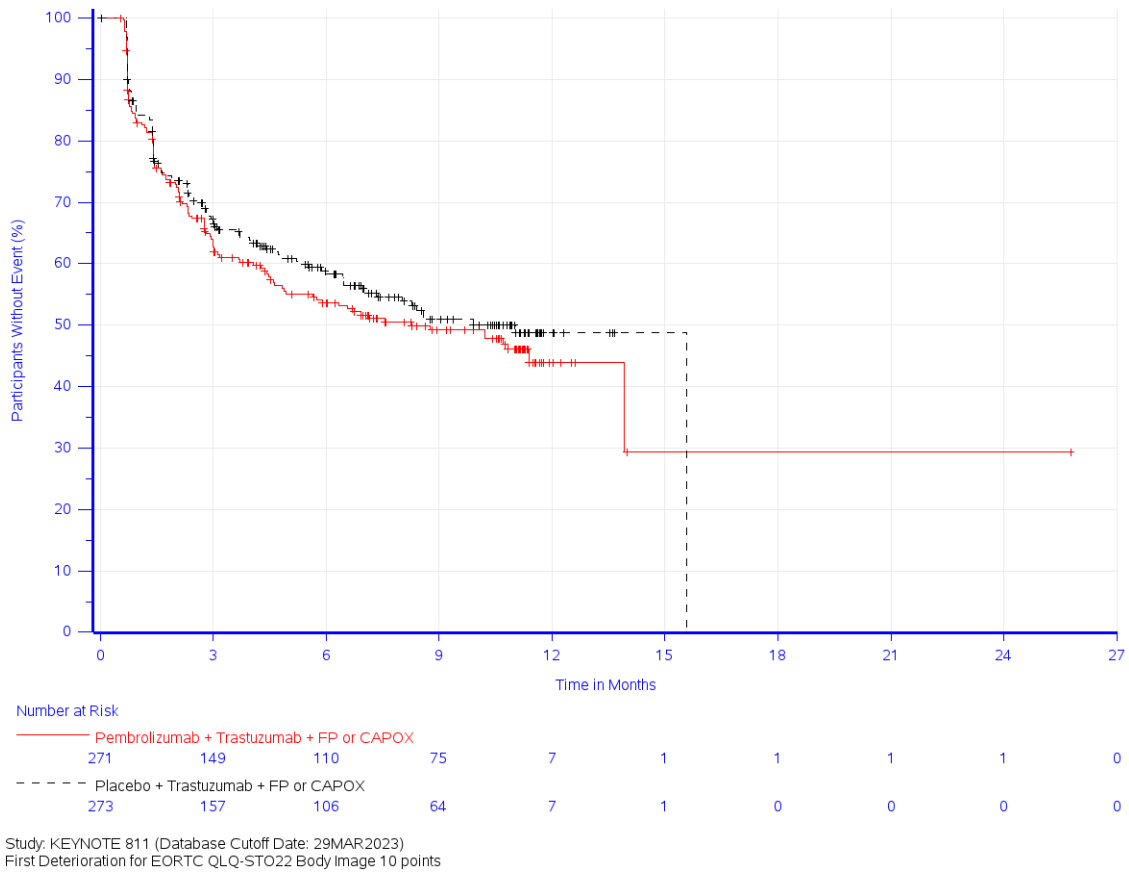
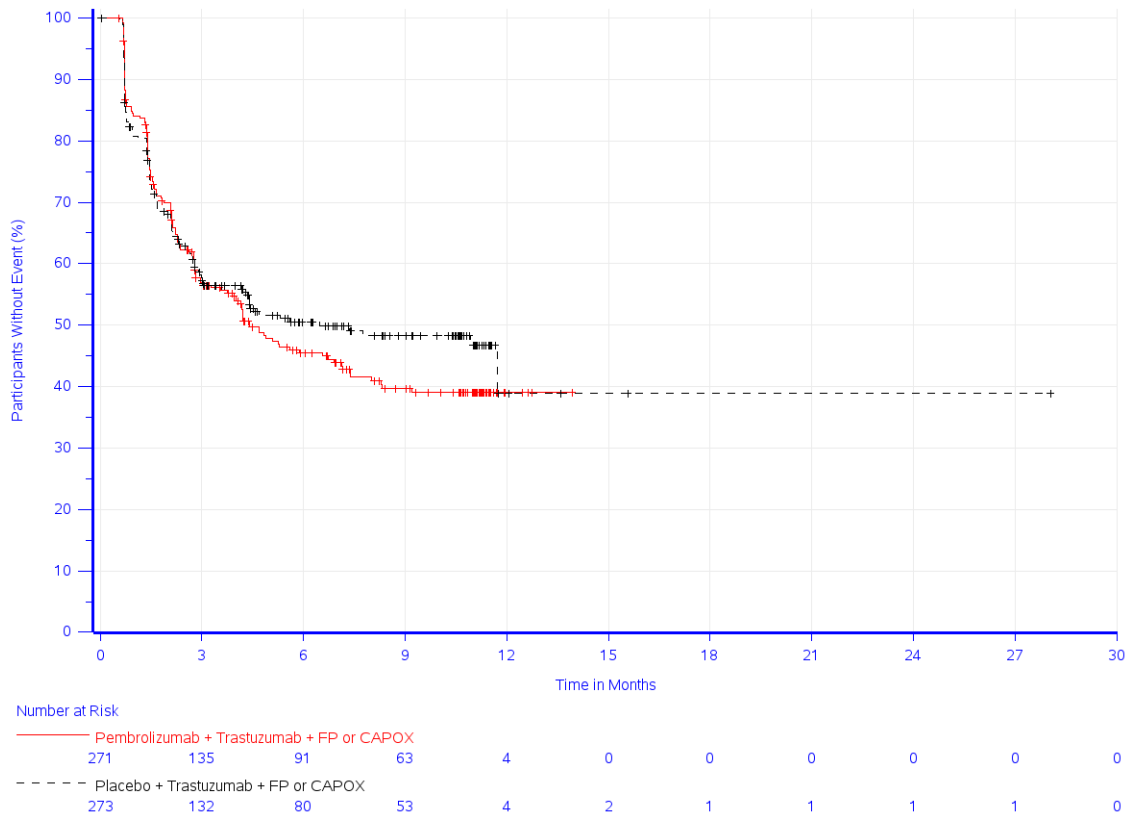


Abbildung 15: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Körperbild des EORTC QLQ-STO22 der Studie KEYNOTE 811 (PD-L1 CPS \geq 1)

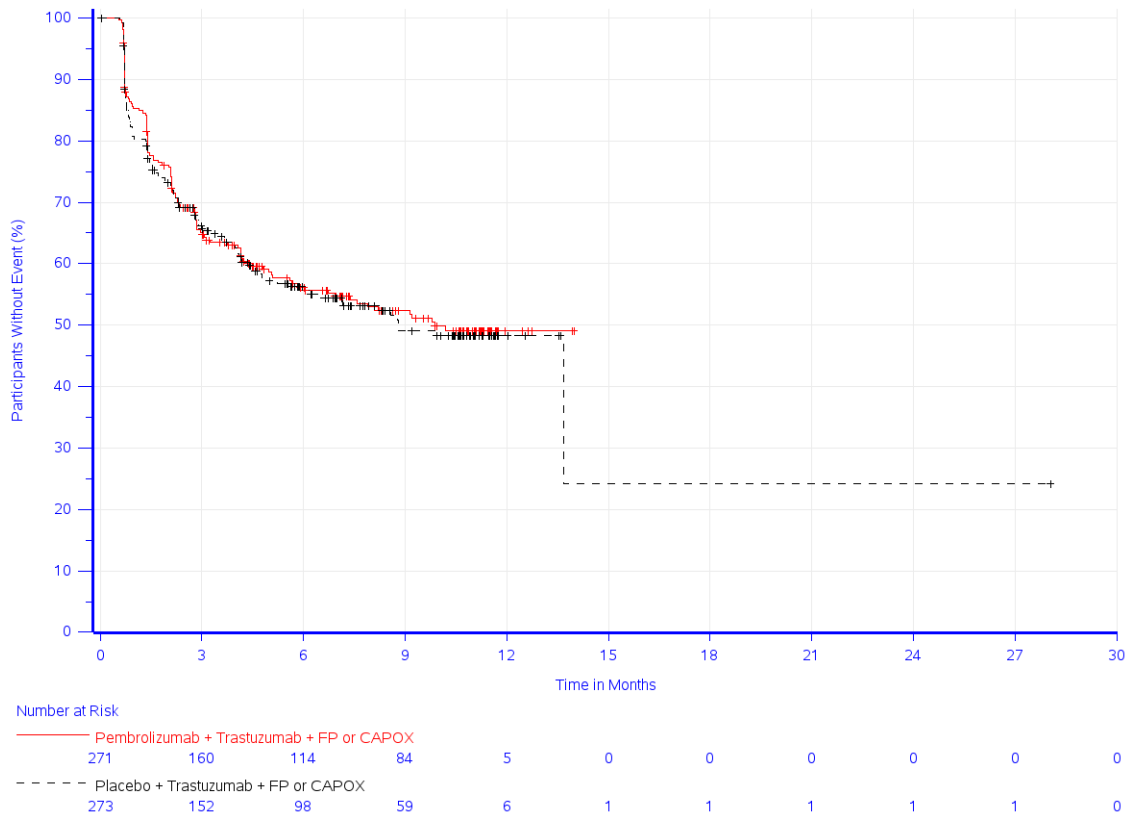
CPS: Combined Positive Score; EORTC QLQ-STO22: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Gastric Cancer 22 items; FP: 5-FU + Cisplatin; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1



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

Abbildung 16: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Mundtrockenheit des EORTC QLQ-STO22 der Studie KEYNOTE 811 (PD-L1 CPS \geq 1)

CPS: Combined Positive Score; EORTC QLQ-STO22: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Gastric Cancer 22 items; FP: 5-FU + Cisplatin; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1



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

Abbildung 17: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Dysphagie des EORTC QLQ-STO22 der Studie KEYNOTE 811 (PD-L1 CPS ≥ 1)

CPS: Combined Positive Score; EORTC QLQ-STO22: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire–Gastric Cancer 22 items; FP: 5-FU + Cisplatin; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1

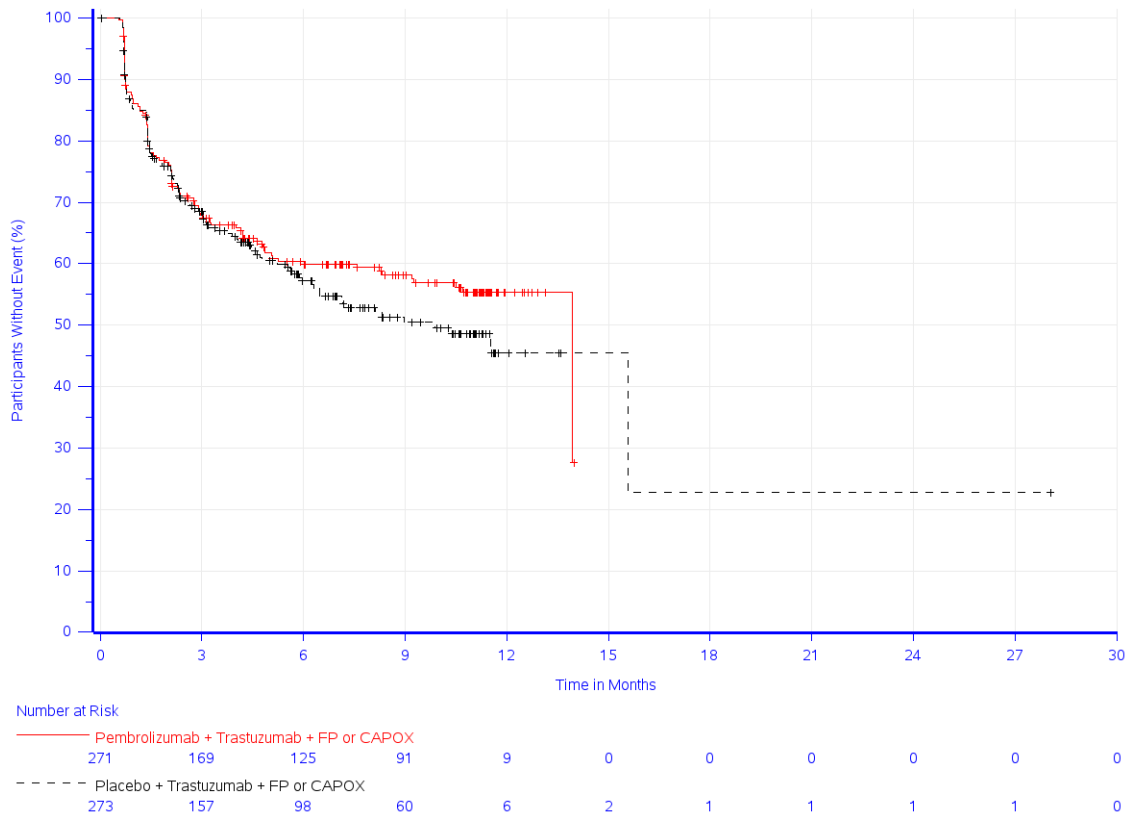
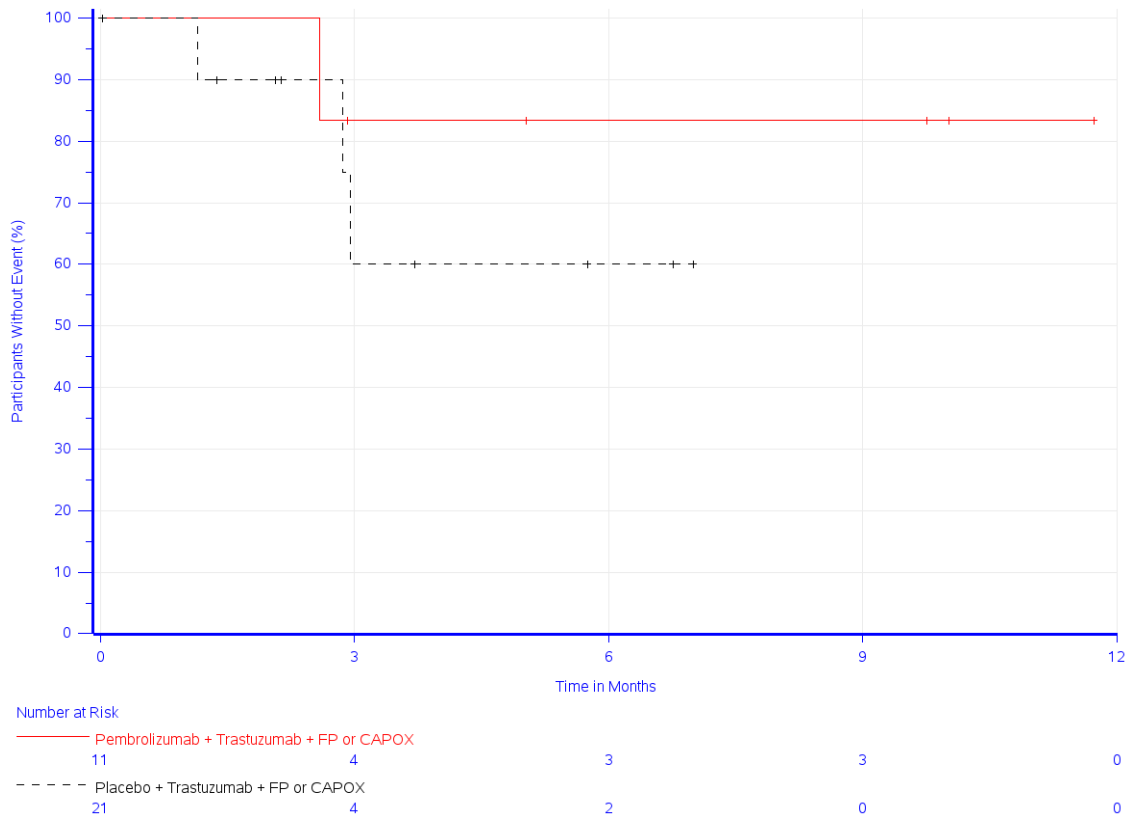


Abbildung 18: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Einschränkungen beim Essen des EORTC QLQ-STO22 der Studie KEYNOTE 811 (PD-L1 CPS \geq 1)

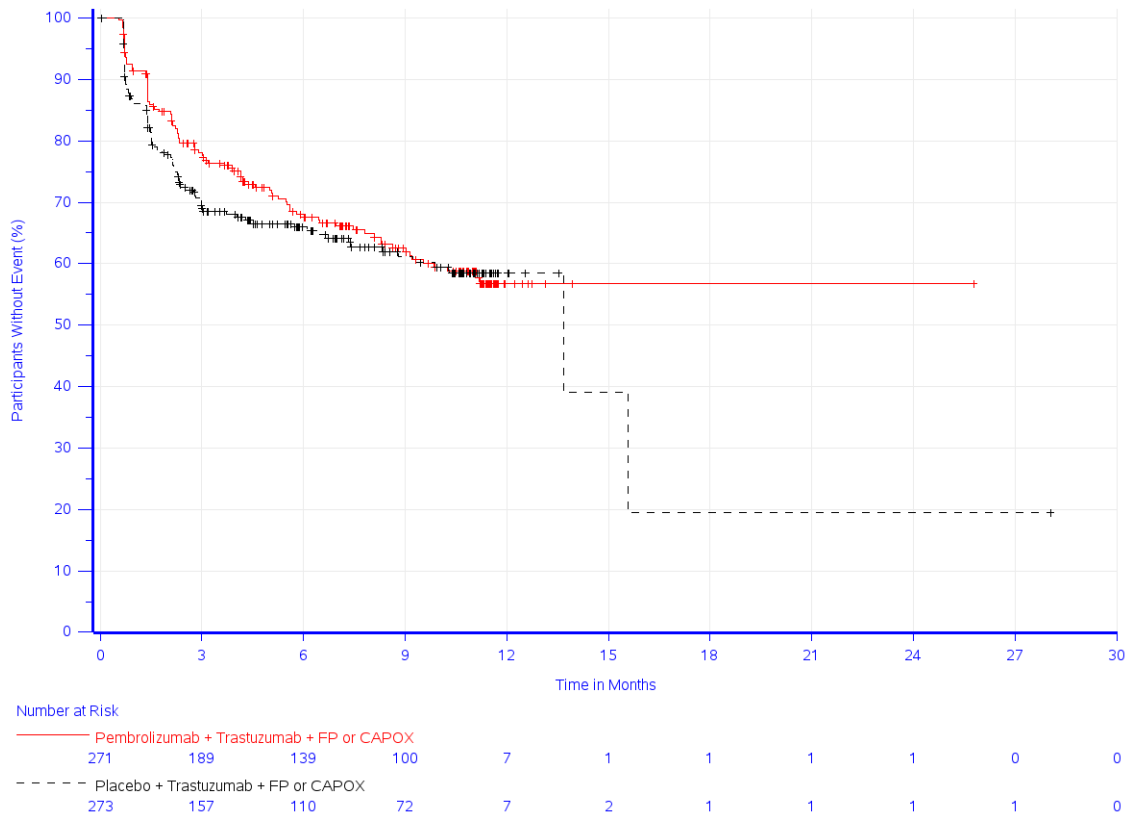
CPS: Combined Positive Score; EORTC QLQ-STO22: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Gastric Cancer 22 items; FP: 5-FU + Cisplatin; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1



Study: KEYNOTE 811 (Database Cutoff Date: 25MAY2022)
 First Deterioration for EORTC QLQ-STO22 Hair Loss 10 points

Abbildung 19: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Haarausfall des EORTC QLQ-STO22 der Studie KEYNOTE 811 (PD-L1 CPS \geq 1)

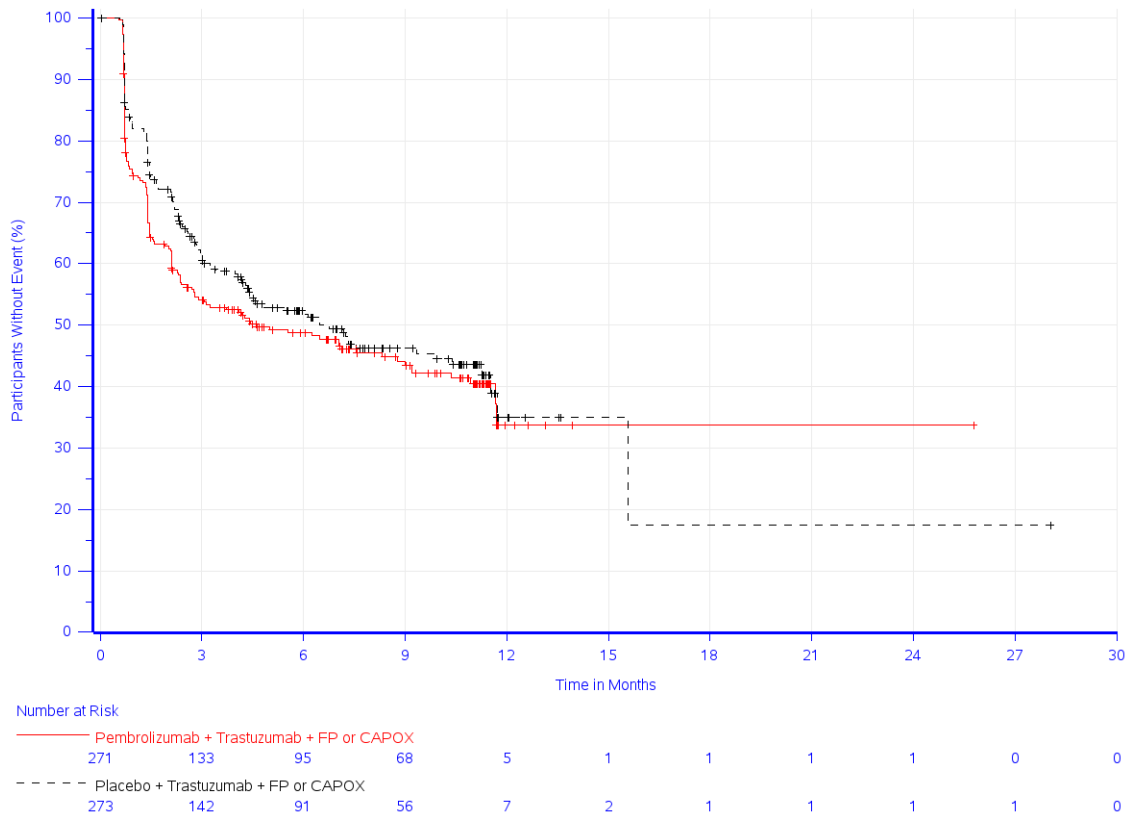
CPS: Combined Positive Score; EORTC QLQ-STO22: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Gastric Cancer 22 items; FP: 5-FU + Cisplatin; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1



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

Abbildung 20: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Schmerzen des EORTC QLQ-STO22 der Studie KEYNOTE 811 (PD-L1 CPS \geq 1)

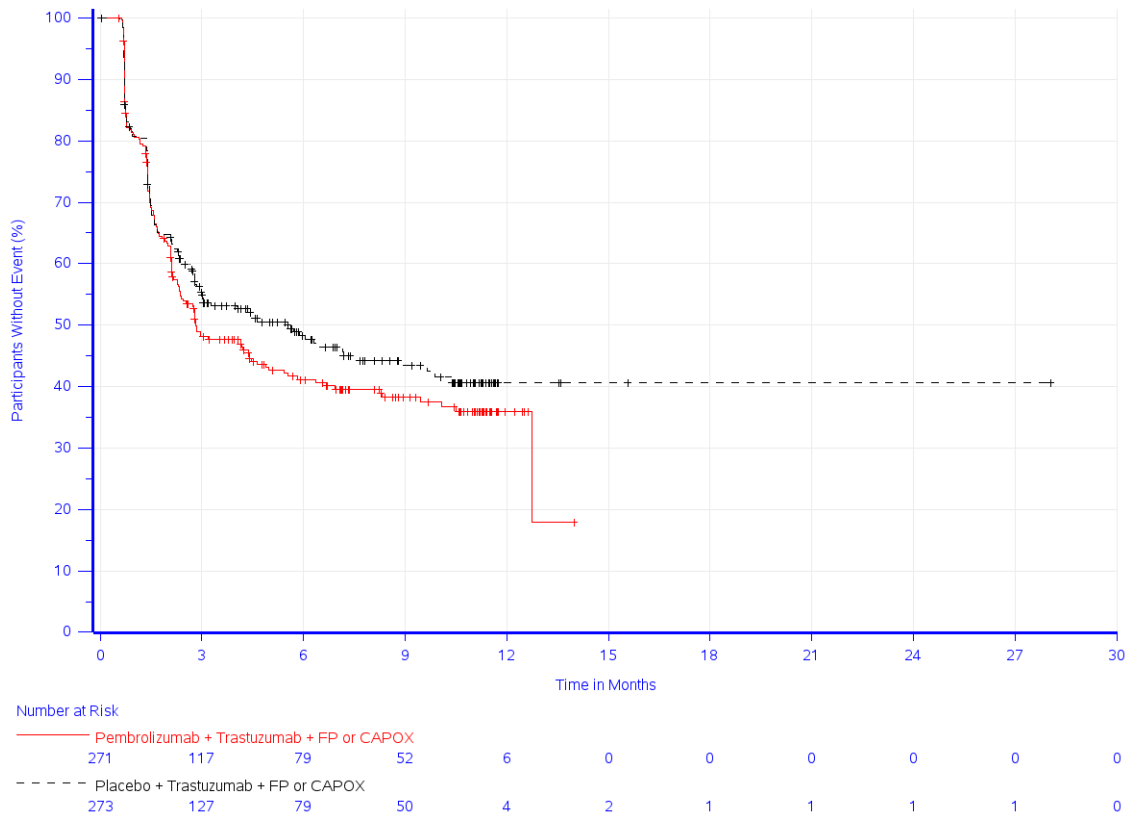
CPS: Combined Positive Score; EORTC QLQ-STO22: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Gastric Cancer 22 items; FP: 5-FU + Cisplatin; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1



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

Abbildung 21: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Reflux des EORTC QLQ-STO22 der Studie KEYNOTE 811 (PD-L1 CPS \geq 1)

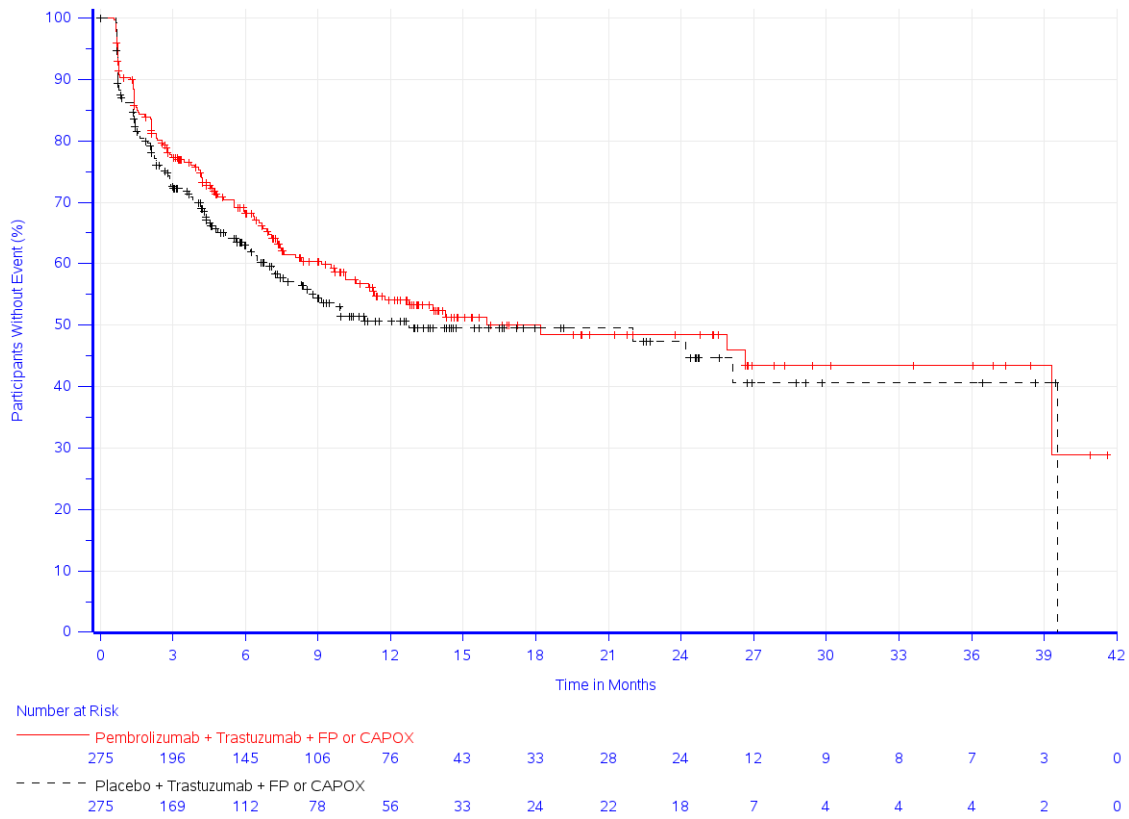
CPS: Combined Positive Score; EORTC QLQ-STO22: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Gastric Cancer 22 items; FP: 5-FU + Cisplatin; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1



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

Abbildung 22: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Geschmacksstörungen des EORTC QLQ-STO22 der Studie KEYNOTE 811 (PD-L1 CPS \geq 1)

CPS: Combined Positive Score; EORTC QLQ-STO22: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Gastric Cancer 22 items; FP: 5-FU + Cisplatin; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1



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

Abbildung 23: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesundheitszustand: EQ-5D VAS der Studie KEYNOTE 811 (PD-L1 CPS \geq 1)

CPS: Combined Positive Score; EQ-5D: European Quality of Life 5 Dimensions; FP: 5-FU + Cisplatin; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; VAS: Visuelle Analogskala

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

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

4.3.1.3.1.2.3 Ergänzende Morbiditätsendpunkte – RCT

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

Tabelle 4-32: Operationalisierung der ergänzenden Morbiditätsendpunkte

Studie	Operationalisierung										
KEYNOTE 811	<p>Das Progressionsfreie Überleben ist definiert als der Zeitraum von der Randomisierung bis zur ersten Dokumentation einer Krankheitsprogression oder Tod jeglicher Ursache, je nachdem, was zuerst eintritt. Patient:innen, die im Verlauf der Studie kein Ereignis haben (Progression oder Tod), werden zum Zeitpunkt der letzten Krankheitsbewertung zensiert.</p> <p>Falls die Krankheitsprogression zwischen zwei Beobachtungszeitpunkten auftritt, wird der „wahre“ Zeitpunkt näherungsweise durch den Zeitpunkt der ersten Untersuchung bestimmt, in der ein Progress dokumentiert wird. Die Auswertung erfolgt durch ein verblindetes, unabhängiges, zentrales Review-Komitee gemäß RECIST-Kriterien (Version 1.1).</p> <p>Die Zensurregeln für die Analyse vom Progressionsfreien Überleben sind:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Situation</th> <th>Analyse</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Krankheitsprogression oder Tod dokumentiert nach ≤ 1 fehlender Krankheitsbewertung und ggf. vor neuer gegen den Tumor gerichtete Behandlung</td> <td>Ereignis zum Zeitpunkt der dokumentierten Krankheitsprogression oder des Todes</td> </tr> <tr> <td>Krankheitsprogression oder Tod dokumentiert nach ≥ 2 aufeinander folgenden fehlenden Krankheitsbewertungen oder ggf. nach neuer gegen den Tumor gerichteten Behandlung</td> <td>Zensierung zum Zeitpunkt der letzten Krankheitsbewertung vor den ≥ 2 fehlenden Krankheitsbewertungen und ggf. neuer Tumorbehandlung</td> </tr> <tr> <td>Keine Krankheitsprogression und kein Tod; keine neue gegen den Tumor gerichtete Behandlung initiiert</td> <td>Zensierung zur letzten Krankheitsbewertung</td> </tr> <tr> <td>Keine Krankheitsprogression und kein Tod; neue gegen den Tumor gerichtete Behandlung initiiert</td> <td>Zensierung zur letzten Krankheitsbewertung vor neuer Tumorbehandlung</td> </tr> </tbody> </table> <p>Die Objektive Ansprechrate ist definiert als der Anteil der Patient:innen mit einem kompletten oder partiellen Ansprechen während des Studienverlaufs. Die Bewertung des Ansprechens erfolgt durch ein verblindetes, unabhängiges, zentrales Review-Komitee gemäß RECIST-Kriterien (Version 1.1).</p>	Situation	Analyse	Krankheitsprogression oder Tod dokumentiert nach ≤ 1 fehlender Krankheitsbewertung und ggf. vor neuer gegen den Tumor gerichtete Behandlung	Ereignis zum Zeitpunkt der dokumentierten Krankheitsprogression oder des Todes	Krankheitsprogression oder Tod dokumentiert nach ≥ 2 aufeinander folgenden fehlenden Krankheitsbewertungen oder ggf. nach neuer gegen den Tumor gerichteten Behandlung	Zensierung zum Zeitpunkt der letzten Krankheitsbewertung vor den ≥ 2 fehlenden Krankheitsbewertungen und ggf. neuer Tumorbehandlung	Keine Krankheitsprogression und kein Tod; keine neue gegen den Tumor gerichtete Behandlung initiiert	Zensierung zur letzten Krankheitsbewertung	Keine Krankheitsprogression und kein Tod; neue gegen den Tumor gerichtete Behandlung initiiert	Zensierung zur letzten Krankheitsbewertung vor neuer Tumorbehandlung
Situation	Analyse										
Krankheitsprogression oder Tod dokumentiert nach ≤ 1 fehlender Krankheitsbewertung und ggf. vor neuer gegen den Tumor gerichtete Behandlung	Ereignis zum Zeitpunkt der dokumentierten Krankheitsprogression oder des Todes										
Krankheitsprogression oder Tod dokumentiert nach ≥ 2 aufeinander folgenden fehlenden Krankheitsbewertungen oder ggf. nach neuer gegen den Tumor gerichteten Behandlung	Zensierung zum Zeitpunkt der letzten Krankheitsbewertung vor den ≥ 2 fehlenden Krankheitsbewertungen und ggf. neuer Tumorbehandlung										
Keine Krankheitsprogression und kein Tod; keine neue gegen den Tumor gerichtete Behandlung initiiert	Zensierung zur letzten Krankheitsbewertung										
Keine Krankheitsprogression und kein Tod; neue gegen den Tumor gerichtete Behandlung initiiert	Zensierung zur letzten Krankheitsbewertung vor neuer Tumorbehandlung										

Studie	Operationalisierung
	<p>Die <u>Zeit bis zum Ansprechen</u> ist definiert als der Zeitraum von der Randomisierung bis zum ersten dokumentierten kompletten oder partiellen Ansprechen. Die <u>Dauer des Ansprechens</u> ist definiert als der Zeitraum vom ersten dokumentierten kompletten oder partiellen Ansprechen bis zum ersten Progress oder Tod jeglicher Ursache, je nachdem, was zuerst eintritt. Patient:innen, die im Verlauf der Studie kein Ereignis haben (Progression oder Tod), werden zum Zeitpunkt der letzten Krankheitsbewertung zensiert. Die Auswertung erfolgt durch ein verblindetes, unabhängiges, zentrales Review-Komitee. Es werden die Patient:innen ausgewertet, die ein komplettes oder partielles Ansprechen gemäß RECIST-Kriterien (Version 1.1) hatten.</p> <p>Für die Auswertungen wird der dritte Datenschnitt (29. März 2023) verwendet.</p> <p>Alle Auswertungen erfolgen auf Grundlage der ITT-Population mit PD-L1 CPS \geq 1.</p>
CPS: Combined Positive Score; ITT: Intention-To-Treat; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors	

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

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

Tabelle 4-33: Bewertung des Verzerrungspotenzials der ergänzenden Morbiditätsendpunkte in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
KEYNOTE 811						
Progressionsfreies Überleben	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Objektive Ansprechrates	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Zeit bis zum Ansprechen und Dauer des Ansprechens	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ITT: Intention-To-Treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für die Studie KEYNOTE 811 als niedrig eingestuft.

Die Erhebung des Endpunkts erfolgte bei der Studie KEYNOTE 811 verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren, liegen nicht vor, und es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

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

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

Im Folgenden werden die Ergebnisse der Morbiditätspunkte Progressionsfreies Überleben, Objektive Ansprechrate, Zeit bis zum Ansprechen und Dauer bis zum Ansprechen ergänzend dargestellt.

Progressionsfreies Überleben

Tabelle 4-34: Ergebnisse für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 811 ^a	Pembrolizumab + Trastuzumab + FP oder CAPOX			Placebo + Trastuzumab + FP oder CAPOX			Pembrolizumab + Trastuzumab + FP oder CAPOX vs. Placebo + Trastuzumab + FP oder CAPOX	
	N ^b	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Monaten [95 %-KI]	N ^b	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] ^d	p-Wert ^{d,e}
Progressionsfreies Überleben (BICR)	298	217 (72,8)	10,9 [8,5; 12,5]	296	225 (76,0)	7,3 [6,8; 8,5]	0,69 [0,57; 0,83]	< 0,001

a: Datenschnitt: 29. März 2023
b: Anzahl der Patient:innen: Intention-to-Treat Population (CPS>=1)
c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten
d: Cox-Regressions-Modell mit Behandlung als Kovariate stratifiziert nach Region (West-Europa / Israel / Nordamerika / Australien vs. Asien vs. Rest der Welt) und Chemotherapie-Backbone (FP vs. CAPOX); falls Strata zu klein waren, wurden diese zusammengelegt
e: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme)
5-FU: 5-Fluorouracil; BICR: Blinded Independent Central Review; CAPOX: Capecitabin + Oxaliplatin; CPS: Combined Positive Score; FP: 5-FU + Cisplatin; KI: Konfidenzintervall

Der Endpunkt Progressionsfreies Überleben ist neben dem Gesamtüberleben primärer Endpunkt der Studie KEYNOTE 811. Die Erhebung erfolgt anhand der RECIST-Kriterien (Version 1.1) durch ein verblindetes, unabhängiges, zentrales Review-Komitee. Für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied HR [95 %-KI]: 0,69 [0,57; 0,83]; p < 0,001) zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Trastuzumab und Chemotherapie gegenüber Placebo in Kombination mit Trastuzumab und

Chemotherapie. Das mediane progressionsfreie Überleben beträgt 10,9 Monate im Interventionsarm und 7,3 Monate im Kontrollarm (Tabelle 4-34; Abbildung 24).

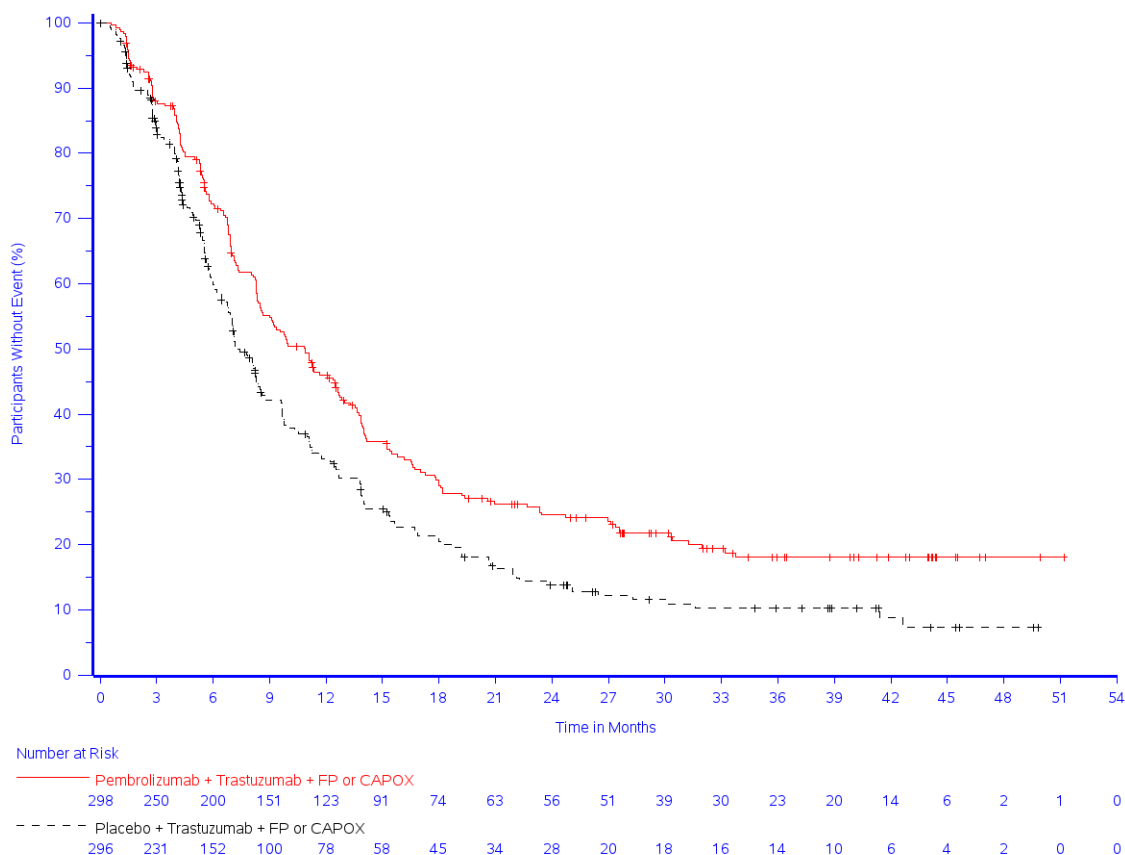


Abbildung 24: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben der Studie KEYNOTE 811 (PD-L1 CPS ≥ 1)

CPS: Combined Positive Score; FP: 5-FU + Cisplatin; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1

Objektive Ansprechräte

Tabelle 4-35: Ergebnisse für den Endpunkt Objektive Ansprechräte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 811 ^a	Pembrolizumab + Trastuzumab + FP oder CAPOX		Placebo + Trastuzumab + FP oder CAPOX		Pembrolizumab + Trastuzumab + FP oder CAPOX vs. Placebo + Trastuzumab + FP oder CAPOX		
	N ^b	Patient:innen mit Ereignis n (%)	N ^b	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio ^c [95 %-KI]	p-Wert ^d	Differenz in % ^e [95 %-CI]
Objektive Ansprechräte ^f	298	218 (73,2)	296	173 (58,4)	1,25 [1,11; 1,41]	< 0,001	14,71 [7,10; 22,17]

a: Datenschnitt: 29. März 2023
 b: Anzahl der Patient:innen: Intention-to-Treat Population (CPS≥1)
 c: Peto-Odds-Ratio anstelle des relativen Risikos nach Mantel-Haenszel, wenn die Inzidenz ≤ 1 % oder ≥ 99 % in mindestens einer Zelle der durch die Stratifikationsfaktoren Region (West-Europa / Israel / Nordamerika / Australien vs. Asien vs. Rest der Welt) und Chemotherapie-Backbone (FP vs. CAPOX) definierten Schicht beträgt; falls Strata zu kleine waren, wurden diese zusammengelegt.

Studie: KEYNOTE 811 ^a	Pembrolizumab + Trastuzumab + FP oder CAPOX	Placebo + Trastuzumab + FP oder CAPOX	Pembrolizumab + Trastuzumab + FP oder CAPOX vs. Placebo + Trastuzumab + FP oder CAPOX		
	Patient:inne n mit Ereignis n (%)	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio ^c [95 %-KI]	p-Wert ^d	Differenz in % ^e [95 %-CI]
d: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test) e: Miettinen und Nurminen Methode, stratifiziert nach Region (West-Europa / Israel / Nordamerika / Australien vs. Asien vs. Rest der Welt) und Chemotherapie-Backbone (FP vs. CAPOX); falls Strata zu kleine waren, wurden diese zusammengelegt. f: Antworten basieren auf der BICR Erfassung per RECIST 1.1 mit Bestätigung 5-FU: 5-Fluorouracil; BICR: Blinded Independent Central Review; CAPOX: Capecitabin + Oxaliplatin; CPS: Combined Positive Score; FP: 5-FU + Cisplatin; KI: Konfidenzintervall; RECIST: Response Evaluation Criteria In Solid Tumors					

Der Anteil der Patient:innen mit objektivem Ansprechen liegt im Interventionsarm bei 73,2 % und im Kontrollarm bei 58,4 %. Die adjustierte Risikodifferenz zwischen den Behandlungsgruppen beträgt 14,71 (adjustierte Differenz: [95 %-KI]: 14,71 [7,10; 22,17], das relative Risiko 1,25 (RR [95 %-KI]: 1,25 [1,11 1,41]; $p < 0,001$) (Tabelle 4-35).

Zeit bis zum Ansprechen und Dauer des Ansprechens

Zum Zeitpunkt des Datenschnitts (29. März 2023) beträgt die mediane Dauer des Ansprechens 11,34 Monate im Interventionsarm und 9,59 Monate im Kontrollarm. Die mediane Zeit bis zum Ansprechen beträgt 1,45 Monate im Interventionsarm und 1,48 Monate im Kontrollarm. Während im Interventionsarm 49 Patient:innen (16,4 %) ein komplettes und 169 Patient:innen (56,7 %) ein partielles Ansprechen erreichten, waren es im Kontrollarm 30 Patient:innen (10,1%) mit komplettem und 143 Patient:innen (48,3 %) mit partiellem Ansprechen. Die Anzahl an Patient:innen mit einer Dauer des Ansprechens ≥ 12 Monate ist mit 95 Patient:innen (48,8 %) im Interventionsarm höher als mit 60 Patient:innen (41,6 %) im Kontrollarm.

4.3.1.3.1.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT**4.3.1.3.1.3.1 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT**

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

Tabelle 4-36: Operationalisierung des Endpunkts Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Studie	Operationalisierung
KEYNOTE 811	<p>Zur Einschätzung der Lebensqualität werden der globale Gesundheitsstatus und die 5 Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 Fragebogens Version 3.0 herangezogen.</p> <p>Der EORTC QLQ-C30 umfasst 30 Fragen, von denen bis zu 5 verschiedene Fragen zu Funktionsskalen und zum globalen Gesundheitsstatus zusammengefasst werden. Keine der Fragen ist dabei in mehreren Skalen enthalten. Zu den Funktionsskalen gehören: körperliche Funktion, Rollenfunktion, emotionale Funktion, kognitive Funktion und soziale Funktion. Zur Beantwortung der Fragen, die in die Funktionsskalen eingehen, stehen die Antwortkategorien „Überhaupt nicht“ (= 1), „Wenig“ (= 2), „Mäßig“ (= 3) und „Sehr“ (= 4) zur Verfügung. Die Einschätzung des globalen Gesundheitsstatus erfolgt auf einer 7-stufigen Skala, die von „sehr schlecht“ (= 1) bis „ausgezeichnet“ (= 7) reicht.</p> <p>Für den Fragebogen EORTC QLQ-C30 werden zur Auswertung gemäß Scoring Manual (82) die jeweils aufsummierten Werte über lineare Transformation standardisiert, sodass Werte zwischen 0 und 100 angenommen werden. Für die Funktionsskalen und den globalen Gesundheitsstatus bedeuten höhere (zunehmende) Werte eine bessere Funktionalität bzw. höhere Lebensqualität. Verändert sich bei einem:einer Patienten:Patientin der Wert einer Skala um mindestens 10 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert, so wird dieser Unterschied als klinisch relevant angesehen (15).</p> <p>Von einer ersten klinisch relevanten Verschlechterung wird ausgegangen, wenn sich der:die Patient:in von Studienbeginn bis zu einer nachfolgenden PRO-Erhebung um 10 Punkte beim EORTC QLQ-C30 verschlechtert.</p> <p>Das Vorgehen der Analyse Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung basiert auf der Annahme der nicht-informativen Zensurierung. Patient:innen, die zum Zeitpunkt der letzten Auswertung keine Verschlechterung erfahren haben, werden zensiert. Patient:innen ohne Werte zu Studienbeginn werden an Tag 1 zensiert (d. h. zum Tag der ersten Behandlungsexposition).</p> <p>Der EORTC QLQ-C30 Fragebogen wurde gemäß Studienprotokoll zu Studienbeginn, zu Woche 3, 6, 9, 12, 15, 18, 21, 24, 27, 30, 33, 36, 39, 45, 51 oder Therapieabbruch und im Rahmen des 30 Tage Follow-up nach Therapieabbruch erhoben.</p> <p>Die Auswertungen über den Studienverlauf befinden sich ergänzend im Anhang 4-G.</p> <p>Für die Auswertungen wird der dritte Datenschnitt (29. März 2023) verwendet.</p> <p>Alle Auswertungen erfolgen auf Grundlage der FAS-Population mit PD-L1 CPS ≥ 1.</p>
<p>CPS: Combined Positive Score; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Cancer 30; FAS: Full-Analysis-Set; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; PRO: Patientenberichtete Endpunkte; VAS: Visuelle Analogskala</p>	

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

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

Tabelle 4-37: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ^a	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
KEYNOTE 811						
EORTC QLQ-C30 ^b	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
<p>a: Die Auswertung wurde in der FAS-Population gemäß ITT-Prinzip und ICH E9 Richtlinien durchgeführt. Diese umfasst alle Patient:innen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation verabreicht bekommen hatten und für die mindestens eine Erhebung patientenberichteter Endpunkte vorlag</p> <p>b: Dies umfasst die Darstellung des globalen Gesundheitsstatus und der fünf Funktionsskalen</p> <p>EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Cancer 30; FAS: Full-Analysis-Set; ICH: International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use; ITT: Intention-To-Treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie</p>						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für die Studie KEYNOTE 811 als niedrig eingestuft.

Die Einschätzung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität erfolgte durch verblindete Patient:innen. Die Auswertung wurde in der FAS-Population gemäß ITT-Prinzip und ICH E9 Richtlinie durchgeführt. Um die Vergleichbarkeit der Interventionsgruppen sicherzustellen, umfasst die FAS-Population alle Patient:innen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation verabreicht bekommen hatten und für die mindestens eine Erhebung patientenberichteter Endpunkte vorlag. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren liegen nicht vor.

Anteil eingeschlossener Studienteilnehmer:innen

In der Studie KEYNOTE 811 liegen die Rücklaufquoten bei allen drei Fragebögen (EORTC QLQ-C30) zu Baseline in beiden Studienarmen bei nahezu 100 %.

Follow-up Verluste

Sowohl im Interventionsarm als auch im Kontrollarm bleiben die Rücklaufquoten bis Woche 42 überwiegend auf einem gleichbleibenden Niveau. Fehlende Beobachtungen lassen sich zum größten Teil durch eine Progression der Krankheit erklären. Des Weiteren liegt in den Rücklaufquoten kein wesentlicher Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen im Studienverlauf vor.

Eine detaillierte Übersicht der Gründe für das Fehlen von Werten, getrennt nach Studienarmen und Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 befindet sich in Anhang 4-G.

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

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

Tabelle 4-38: Ergebnisse für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 811 ^a	Pembrolizumab + Trastuzumab + FP oder CAPOX			Placebo + Trastuzumab + FP oder CAPOX			Pembrolizumab + Trastuzumab + FP oder CAPOX vs. Placebo + Trastuzumab + FP oder CAPOX	
	N ^b	Patient:innen mit Ereignis ^c n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Monaten [95 %-KI]	N ^b	Patient:innen mit Ereignis ^c n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] ^e	p-Wert ^{e,f}
EORTC QLQ-C30 Globaler Gesundheitsstatus (10 Punkte)								
Globaler Gesundheitsstatus	272	148 (54,4)	5,4 [2,6; 7,0]	274	144 (52,6)	4,7 [3,1; 7,1]	0,99 [0,78; 1,25]	0,927
EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen (10 Punkte)								
Körperliche Funktion	272	162 (59,6)	4,3 [3,2; 5,7]	274	143 (52,2)	5,2 [3,5; 7,4]	1,08 [0,86; 1,36]	0,491
Rollenfunktion	272	174 (64,0)	3,1 [2,3; 4,6]	274	149 (54,4)	4,4 [3,0; 6,0]	1,18 [0,95; 1,47]	0,141
Emotionale Funktion	272	110 (40,4)	11,7 [9,8; -]	274	127 (46,4)	8,3 [6,0; 11,5]	0,75 [0,58; 0,97]	0,031
Kognitive Funktion	272	151 (55,5)	5,8 [4,1; 8,4]	274	140 (51,1)	6,3 [4,0; 7,4]	1,04 [0,82; 1,30]	0,770
Soziale Funktion	272	172 (63,2)	3,0 [2,1; 4,2]	274	149 (54,4)	5,5 [3,9; 7,1]	1,26 [1,01; 1,57]	0,040

a: Datenschnitt: 29. März 2023
b: Anzahl der Patient:innen: Full-Analysis-Set Population mit Baselineerhebung (CPS>=1)
c: Zeit bis zur ersten Verschlechterung ist definiert als die Zeit zum ersten Auftreten eines Abfalls des EORTC QLQ-C30 Globalen Gesundheitsstatus und der EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen um mindestens 10 Punkte gegenüber Baseline
d: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten
e: Cox-Regressions-Modell mit Behandlung als Kovariate stratifiziert nach Region (West-Europa / Israel / Nordamerika / Australien vs. Asien vs. Rest der Welt) und Chemotherapie-Backbone (FP vs. CAPOX); falls Strata zu kleine waren, wurden diese zusammengelegt
f: Zweistufiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme)
5-FU: 5-Fluorouracil; CAPOX: Capecitabin + Oxaliplatin; CPS: Combined Positive Score; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Core 30; FP: 5-FU + Cisplatin; KI: Konfidenzintervall; QoL: Quality of Life

Für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigt sich für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte im globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen.

Für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigt sich für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte bei EORTC QLQ-C30 in der Funktionsskala Emotionale Funktion ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,75 [0,58; 0,97]; p = 0,031) zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Trastuzumab und Chemotherapie gegenüber Placebo in Kombination mit Trastuzumab und Chemotherapie (Tabelle 4-38, Abbildung 28). In der Funktionsskala Soziale Funktion zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 1,26 [1,01; 1,57]; p = 0,040) zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Trastuzumab und Chemotherapie gegenüber Placebo in Kombination mit Trastuzumab und Chemotherapie

(Tabelle 4-38, Abbildung 30). Alle anderen Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 zeigen keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen.

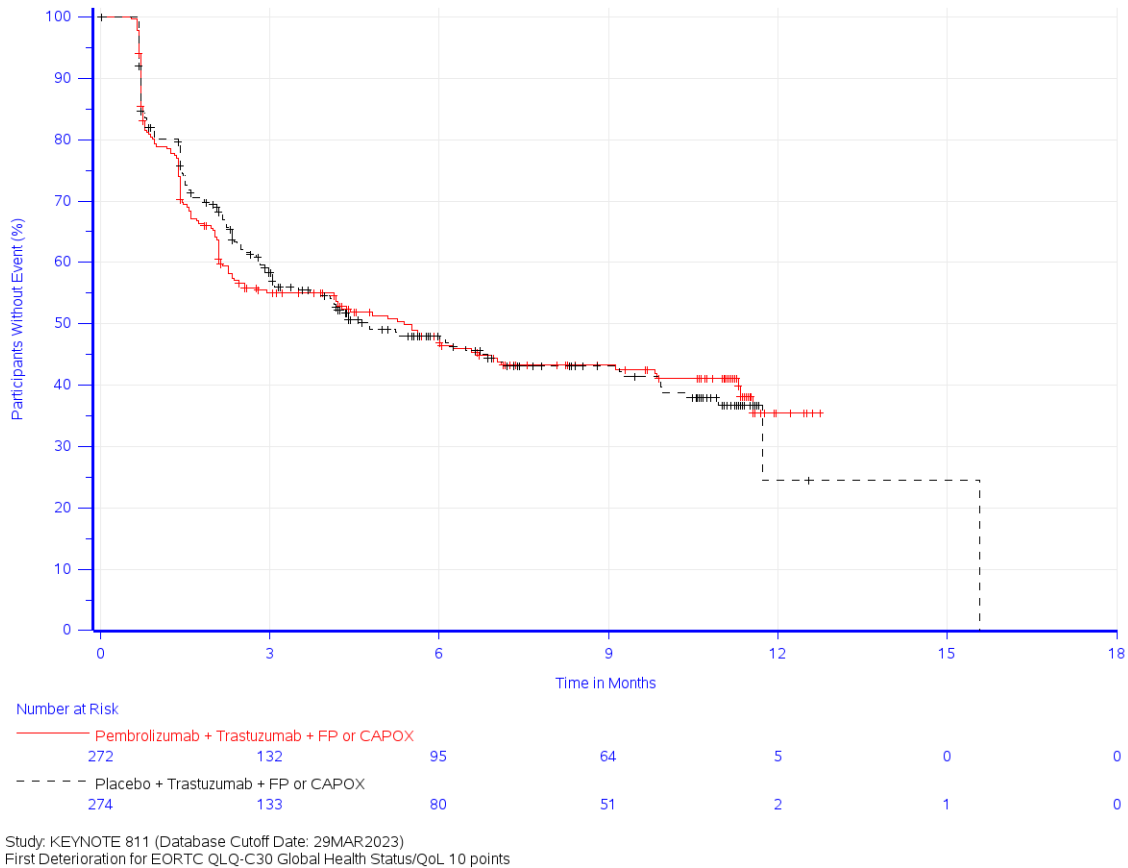


Abbildung 25: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Globaler Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 der Studie KEYNOTE 811 (PD-L1 CPS \geq 1)

CPS: Combined Positive Score; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Cancer 30; FP: 5-FU + Cisplatin; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1

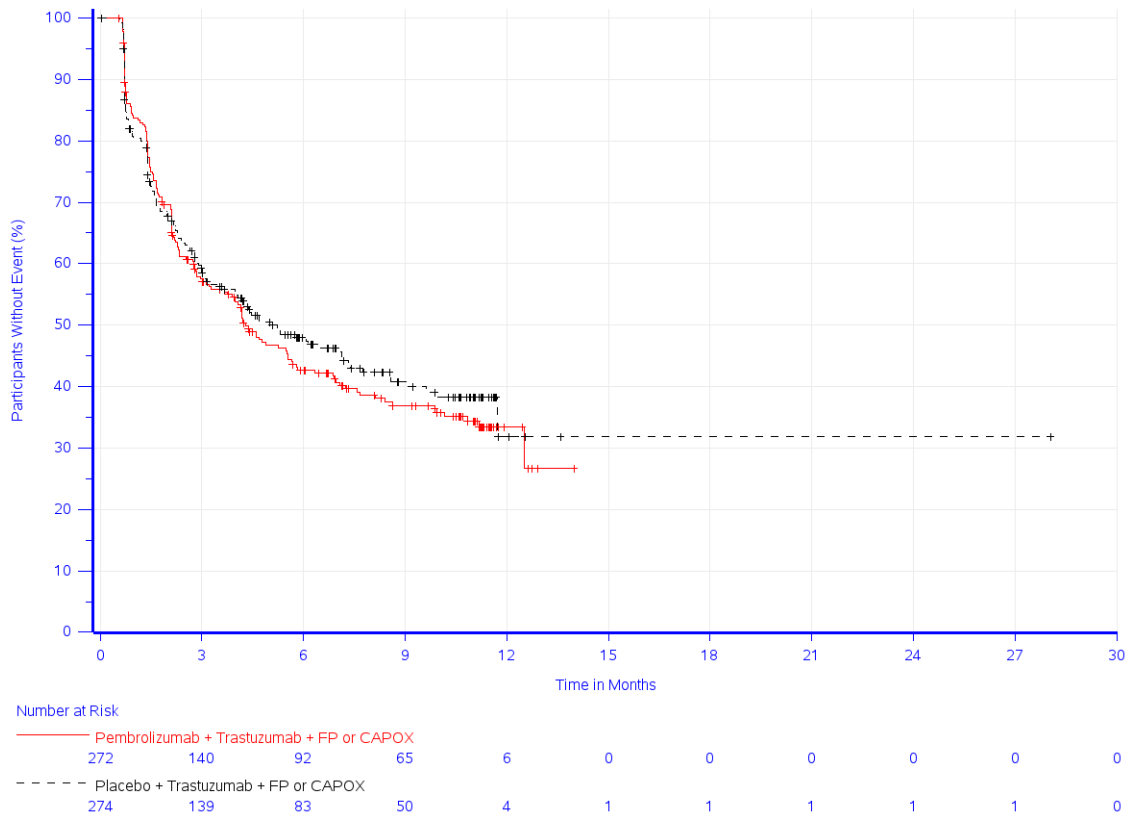


Abbildung 26: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Funktionsskala Körperliche Funktion des EORTC QLQ-C30 der Studie KEYNOTE 811 (PD-L1 CPS \geq 1)

CPS: Combined Positive Score; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Cancer 30; FP: 5-FU + Cisplatin; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1

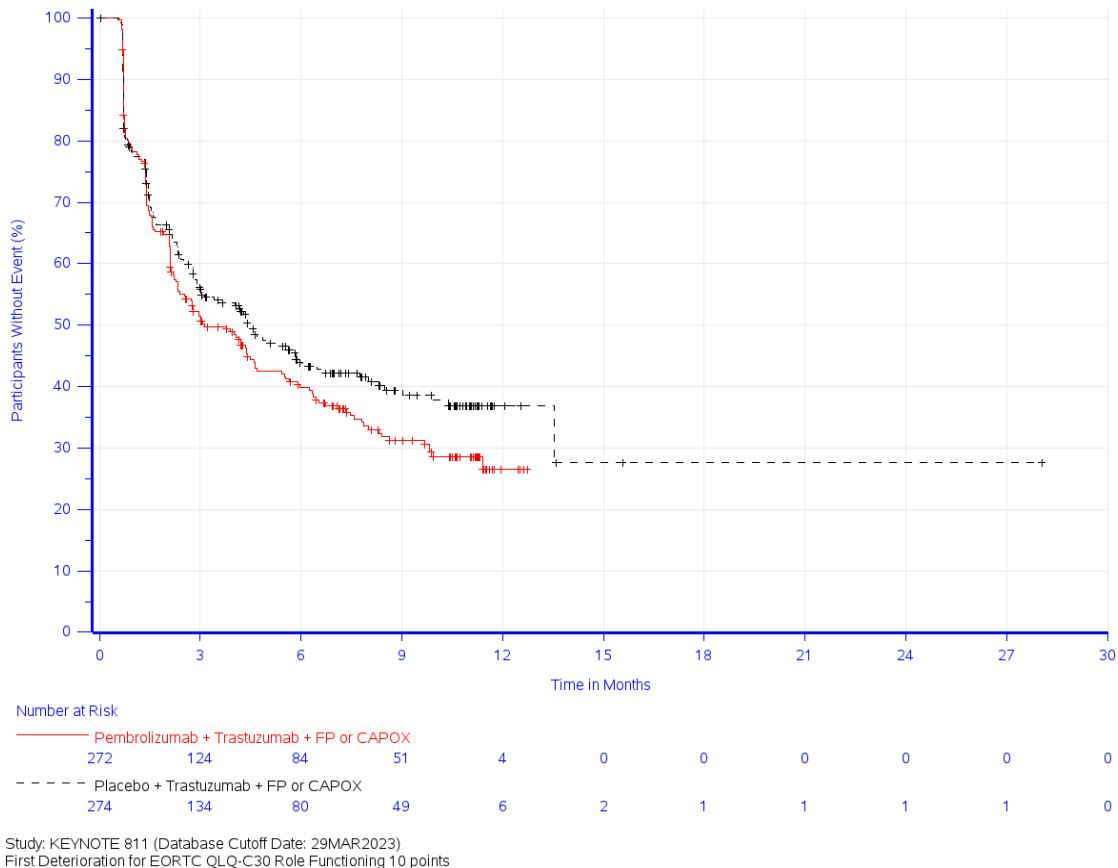
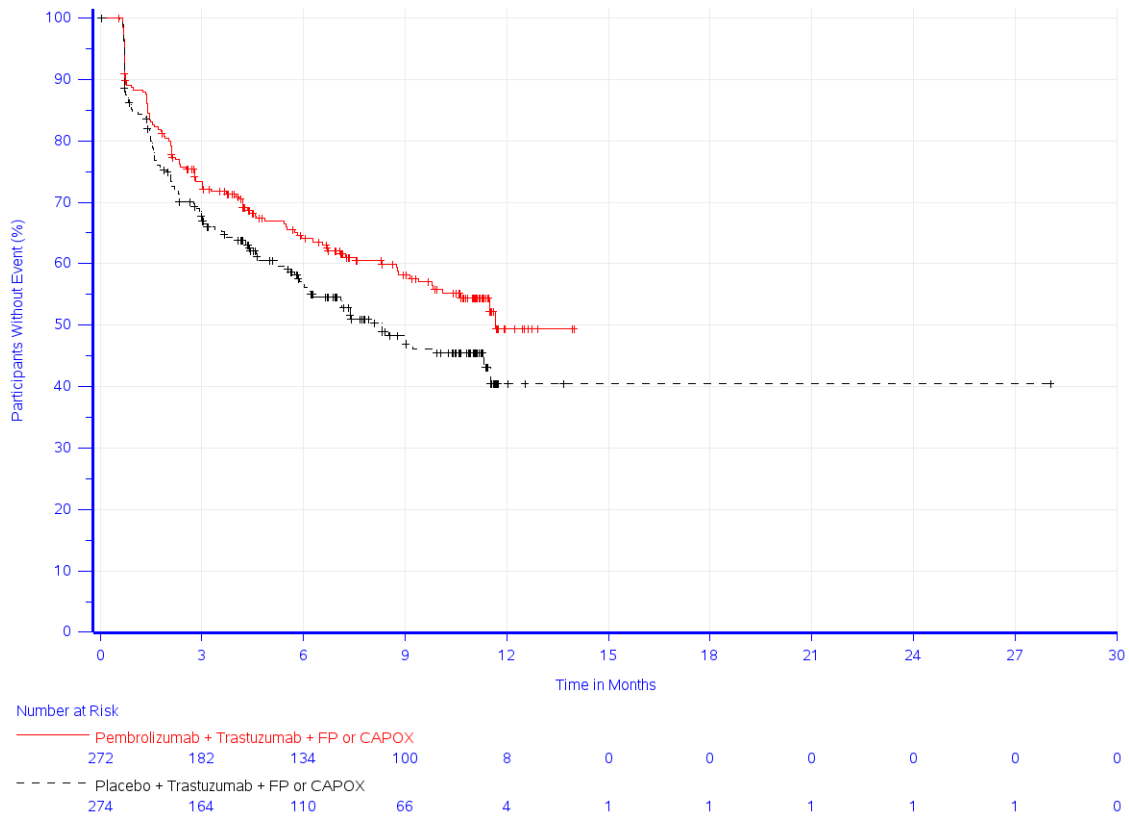


Abbildung 27: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Funktionsskala Rollenfunktion des EORTC QLQ-C30 der Studie KEYNOTE 811 (PD-L1 CPS \geq 1)

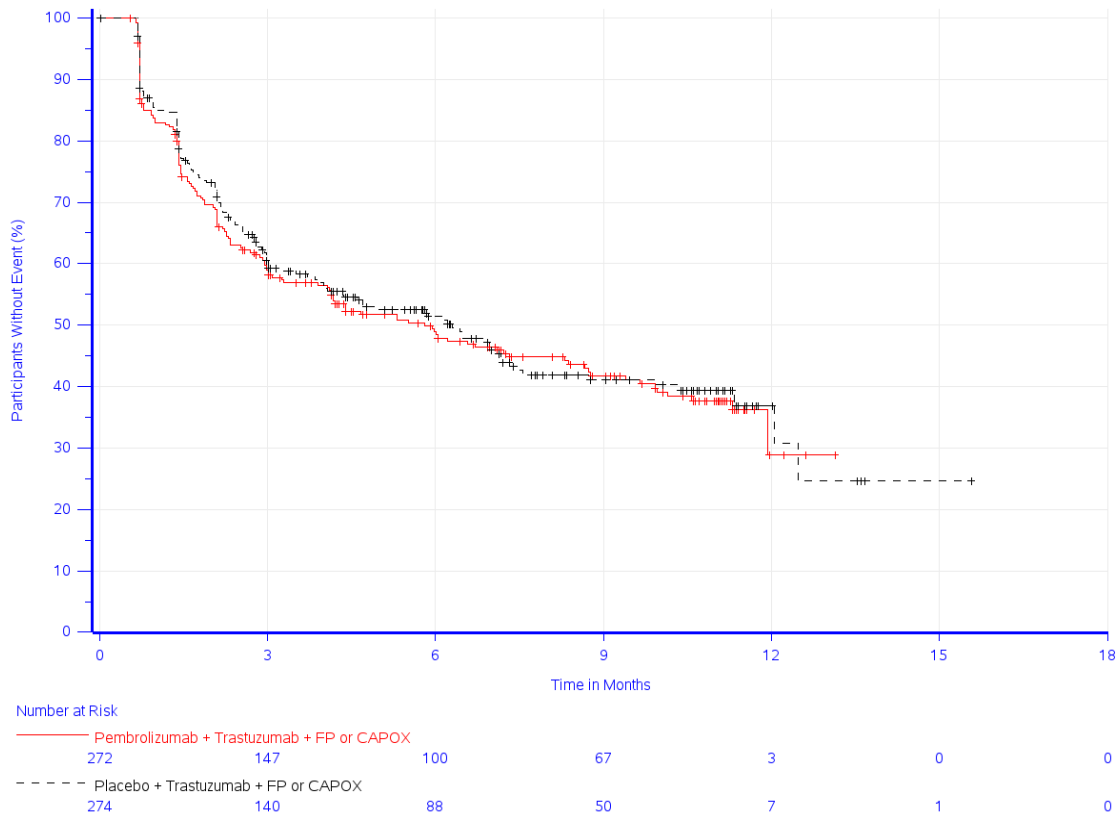
CPS: Combined Positive Score; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Cancer 30; FP: 5-FU + Cisplatin; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1



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

Abbildung 28: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Funktionsskala Emotionale Funktion des EORTC QLQ-C30 der Studie KEYNOTE 811 (PD-L1 CPS ≥ 1)

CPS: Combined Positive Score; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Cancer 30; FP: 5-FU + Cisplatin; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1



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

Abbildung 29: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Funktionsskala Kognitive Funktion des EORTC QLQ-C30 der Studie KEYNOTE 811 (PD-L1 CPS \geq 1)

CPS: Combined Positive Score; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Cancer 30; FP: 5-FU + Cisplatin; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1

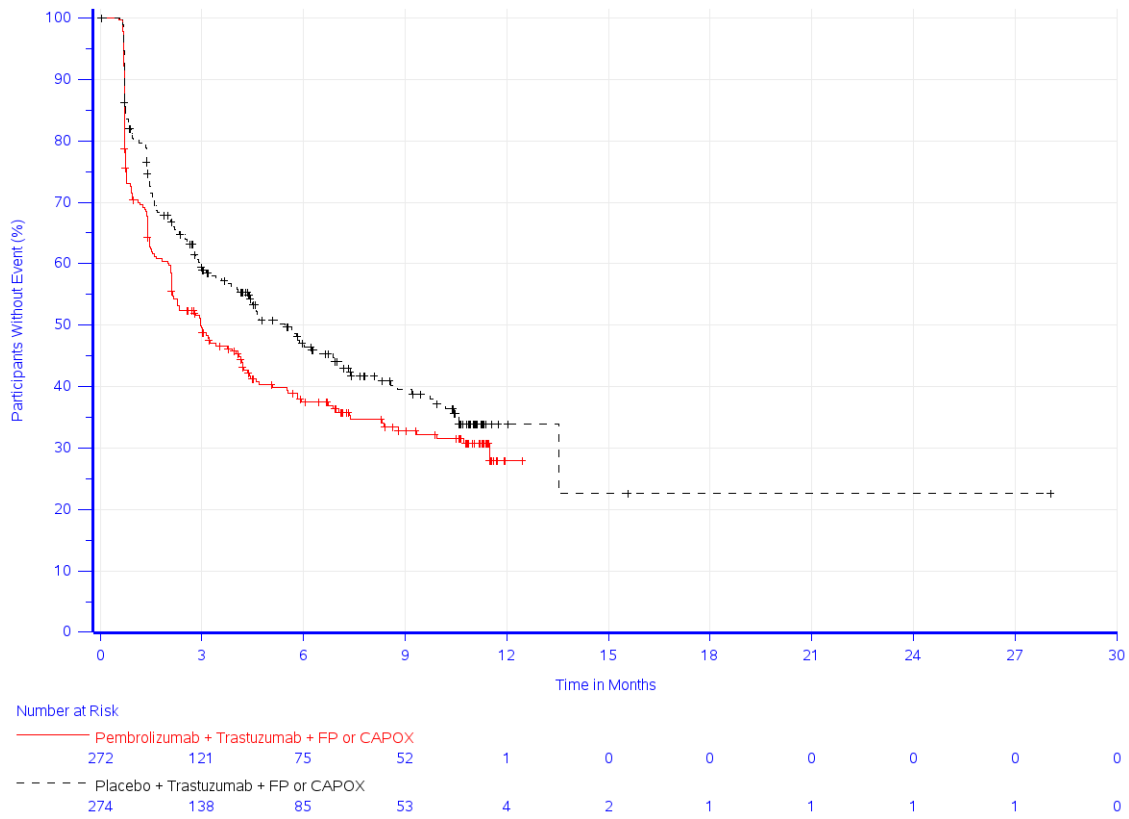


Abbildung 30: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Funktionsskala Soziale Funktion des EORTC QLQ-C30 der Studie KEYNOTE 811 (PD-L1 CPS \geq 1)

CPS: Combined Positive Score; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Cancer 30; FP: 5-FU + Cisplatin; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1

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

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

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

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

Tabelle 4-39: Operationalisierung des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten

Studie	Operationalisierung
KEYNOTE 811	<p>Folgende Endpunkte werden unter dem Endpunkt Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten zusammengefasst:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Unerwünschte Ereignisse gesamt • Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse • Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) • Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse <p><u>Unerwünschte Ereignisse gesamt</u></p> <p>Die Zeit bis zum ersten Auftreten eines unerwünschten Ereignisses ist definiert als die Zeit von der ersten Dosis der Studienmedikation bis zum Auftreten des ersten unerwünschten Ereignisses.</p> <p>Ein unerwünschtes Ereignis ist definiert als jedes unvorhergesehene medizinische Ereignis bei einem:einer Patienten:Patientin, dem ein Arzneimittel verabreicht wurde, das aber nicht notwendigerweise in kausalem Zusammenhang zur Therapie stehen muss. Ein unerwünschtes Ereignis kann daher jedes nachteilige und unbeabsichtigte Anzeichen (einschließlich z. B. abnorme Laborergebnisse), Symptom oder jede Krankheit sein, die in zeitlichem Zusammenhang mit der Verwendung des Arzneimittels steht – unabhängig von seinem Zusammenhang mit dem Arzneimittel.</p> <p><u>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse</u></p> <p>Die Zeit bis zum ersten Auftreten eines schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses ist definiert, als die Zeit von der ersten Dosis der Studienmedikation, bis zum Auftreten des ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses.</p> <p>Ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis ist jegliches unerwünschtes Ereignis, das mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Es ist tödlich • Es ist lebensbedrohlich • Es führt zur Hospitalisierung des:der Patienten:Patientin oder zur Verlängerung eines bereits bestehenden stationären Aufenthalts • Es führt zu anhaltender oder bedeutender Einschränkung oder Behinderung • Es zieht eine angeborene Anomalie oder einen Geburtsfehler nach sich • Es ist aus einem anderen Grund ein medizinisch bedeutsames Ereignis <p><u>Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)</u></p> <p>Die Zeit bis zum ersten Auftreten eines schweren unerwünschten Ereignisses (CTCAE-Grad 3-5) ist definiert als die Zeit von der ersten Dosis der Studienmedikation bis zum Auftreten des ersten schweren unerwünschten Ereignisses nach CTCAE-Grad 3-5 (Version 4.03).</p>

Studie	Operationalisierung
	<p><u>Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse</u></p> <p>Die Zeit bis zum Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse ist definiert als die Zeit von der ersten Dosis der Studienmedikation bis zum Auftreten eines unerwünschten Ereignisses, welches zum Therapieabbruch führt.</p> <p>Patient:innen ohne unerwünschte Ereignisse werden 30 Tage bzw. ohne schwerwiegende unerwünschte Ereignisse 90 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation, oder dem Zeitpunkt des letzten Studienkontakts oder dem Zeitpunkt des Datenschnitts oder dem Todeszeitpunkt zensiert, je nachdem, was zuerst eintritt. Patient:innen ohne schwerwiegende Ereignisse, die auf eine Folgetherapie wechseln, werden 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation zensiert.</p> <p>Für die Auswertungen wird der dritten Datenschnitt (29. März 2023) verwendet.</p> <p>Alle Auswertungen erfolgen auf Grundlage der APaT-Population mit PD-L1 CPS ≥ 1 und wurden gemäß Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA, Version 25.0) kodiert. Die MedDRA Begriffe ‚Progression einer Neubildung‘, ‚Progression einer bösartigen Neubildung‘ und ‚Progression einer Erkrankung‘ wurden ausgeschlossen.</p>
APaT: All-Participants-as-Treated; CPS: Combined Positive Score; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1	

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

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

Tabelle 4-40: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ^a	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
KEYNOTE 811						
Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten						
Unerwünschte Ereignisse gesamt	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
<p>a: APaT-Population: Diese umfasst alle Patient:innen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. In der Teilpopulation der Patient:innen mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS \geq 1) der Studie KEYNOTE 811 umfasst die APaT-Population im Interventionsarm 298 Patient:innen und im Kontrollarm 295 Patient:innen. Innerhalb der ITT-Population waren hingegen 298 Patient:innen dem Interventionsarm und 296 Patient:innen dem Kontrollarm zugeordnet</p> <p>APaT: All-Participants-as-Treated; CPS: Combined Positive Score; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ITT: Intention-To-Treat; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie</p>						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für die Studie KEYNOTE 811 als niedrig eingestuft.

Die Erhebung des Endpunkts erfolgte bei der Studie KEYNOTE 811 verblindet. Der Endpunkt Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten wurde innerhalb der APaT-Population durchgeführt. Diese umfasst alle Patient:innen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Von einer adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips ist auszugehen. Sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren, liegen nicht vor. Auch gibt es keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

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

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

Im Folgenden werden die Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt ergänzend dargestellt.

Tabelle 4-41: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 811 ^a	Pembrolizumab + Trastuzumab + FP oder CAPOX			Placebo + Trastuzumab + FP oder CAPOX			Pembrolizumab + Trastuzumab + FP oder CAPOX vs. Placebo + Trastuzumab + FP oder CAPOX	
	N ^b	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Wochen [95 %-KI]	N ^b	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] ^d	p-Wert ^{d,e}
Unerwünschte Ereignisse	298	296 (99,3)	0,3 [0,3; 0,6]	295	295 (100,0)	0,4 [0,3; 0,7]	1,02 [0,86; 1,19]	0,842
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	298	143 (48,0)	76,1 [48,6; 142,1]	295	141 (47,8)	60,0 [32,9; -]	0,91 [0,72; 1,15]	0,430
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)	298	220 (73,8)	14,3 [11,3; 18,1]	295	194 (65,8)	15,1 [12,1; 19,0]	1,11 [0,91; 1,35]	0,292
Therapieabbruch wegen Unerwünschter Ereignisse	298	127 (42,6)	74,4 [47,9; 118,0]	295	108 (36,6)	117,1 [69,1; -]	1,06 [0,82; 1,37]	0,652

a: Datenschnitt: 29. März 2023
b: Anzahl der Patient:innen: All-Participants-as-Treated Population (CPS>=1)
c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten
d: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate (Wald-Konfidenzintervall)
e: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme)
5-FU: 5-Fluorouracil; CAPOX: Capecitabin + Oxaliplatin; CPS: Combined Positive Score; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; FP: 5-FU + Cisplatin; KI: Konfidenzintervall

Unerwünschte Ereignisse gesamt

In der Studie KEYNOTE 811 zeigt sich hinsichtlich der Zeit bis zum ersten Auftreten eines unerwünschten Ereignisses gesamt kein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 1,02 [0,86; 1,19]; $p = 0,842$) zwischen den Behandlungsarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis lag bei Patient:innen, die mit Pembrolizumab in Kombination mit Trastuzumab und Chemotherapie behandelt wurden, bei 0,3 Wochen und bei Patient:innen, die Placebo in Kombination mit Trastuzumab und Chemotherapie erhalten haben, bei 0,4 Wochen (Tabelle 4-41; Abbildung 31).

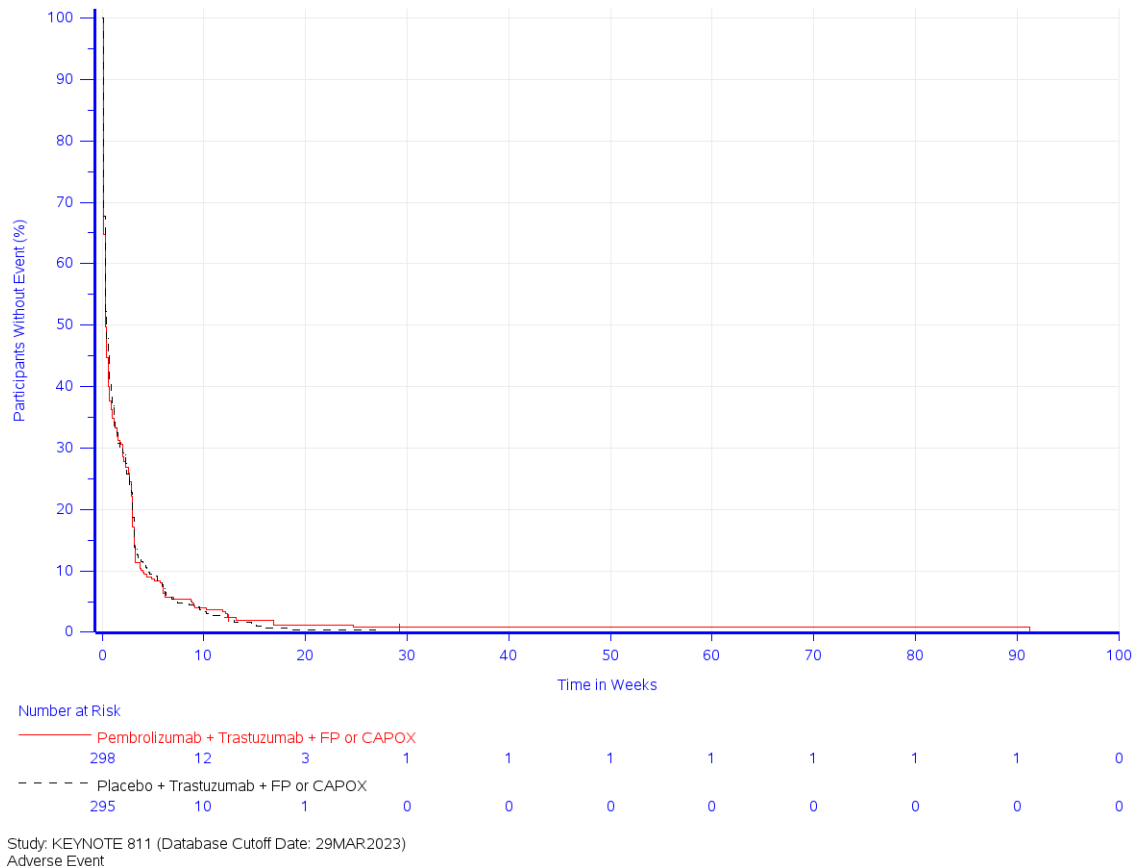
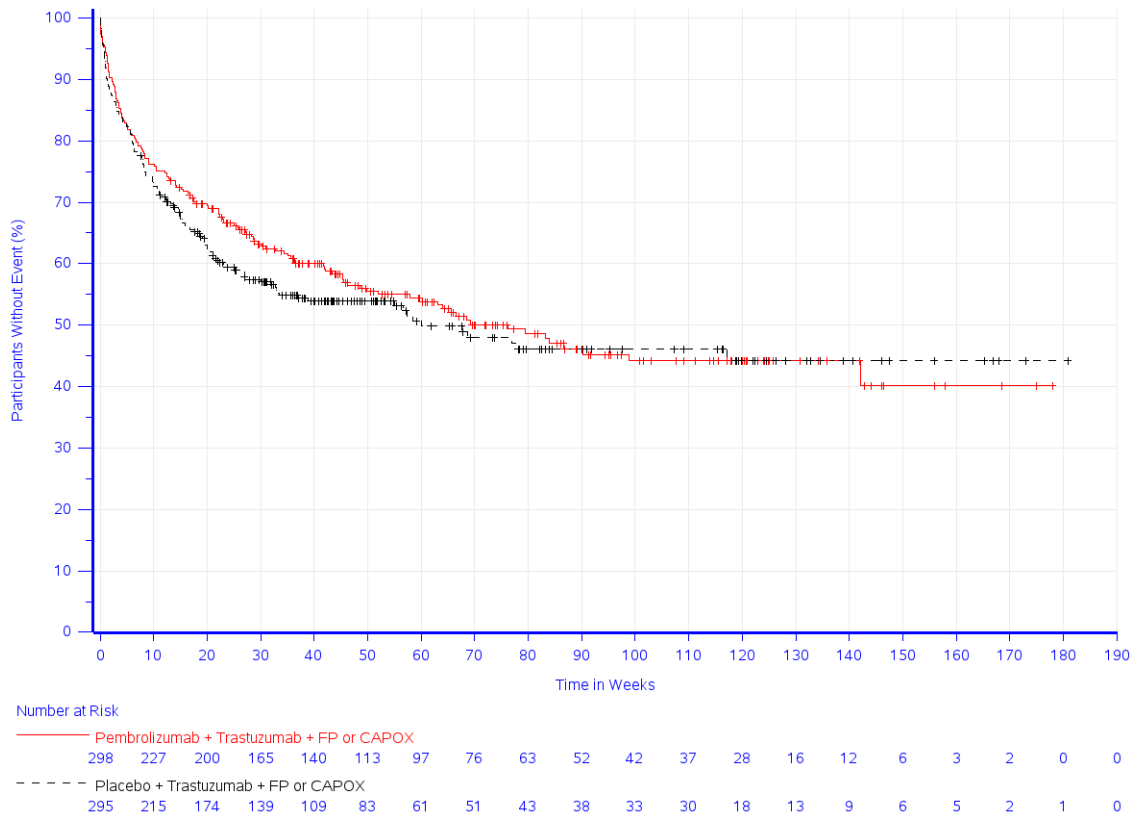


Abbildung 31: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt der Studie KEYNOTE 811 (PD-L1 CPS ≥ 1)

CPS: Combined Positive Score; FP: 5-FU + Cisplatin; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

In der Studie KEYNOTE 811 zeigt sich hinsichtlich der Zeit bis zum ersten Auftreten eines schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses kein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,91 [0,72; 1,15]; $p = 0,430$) zwischen den beiden Behandlungsarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis lag bei Patient:innen, die mit Pembrolizumab in Kombination mit Trastuzumab und Chemotherapie behandelt wurden, bei 76,1 Wochen und bei Patient:innen, die Placebo in Kombination mit Trastuzumab und Chemotherapie erhalten haben, bei 60,0 Wochen (Tabelle 4-41; Abbildung 32).



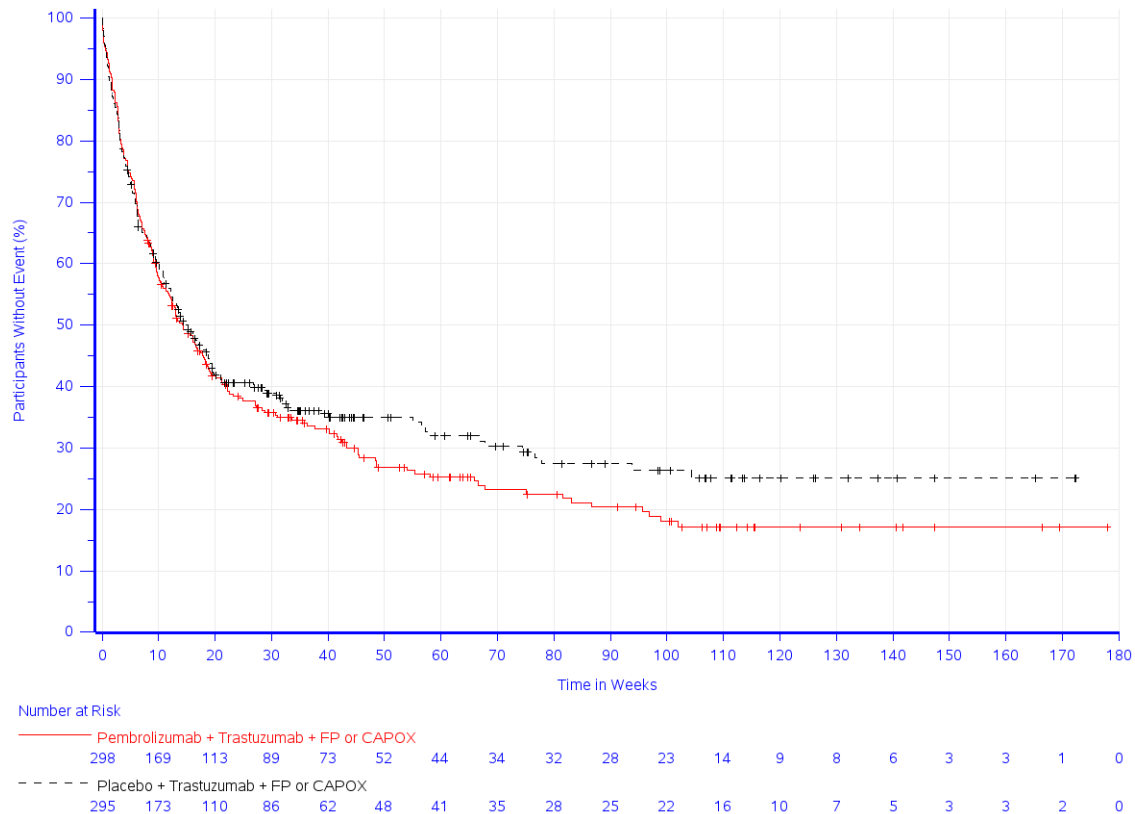
Study: KEYNOTE 811 (Database Cutoff Date: 29MAR2023)
Serious Adverse Event

Abbildung 32: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse der Studie KEYNOTE 811 (PD-L1 CPS ≥ 1)

CPS: Combined Positive Score; FP: 5-FU + Cisplatin; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1

Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)

In der Studie KEYNOTE 811 zeigt sich hinsichtlich der Zeit bis zum ersten Auftreten eines schweren unerwünschten Ereignisses (CTCAE-Grad 3-5) kein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 1,11 [0,91; 1,35]; $p = 0,292$) zwischen den beiden Behandlungsarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis lag bei Patient:innen, die mit Pembrolizumab in Kombination mit Trastuzumab und Chemotherapie behandelt wurden, bei 14,3 Wochen und bei Patient:innen, die Placebo in Kombination mit Trastuzumab und Chemotherapie erhalten haben, bei 15,1 Wochen (Tabelle 4-41; Abbildung 33).



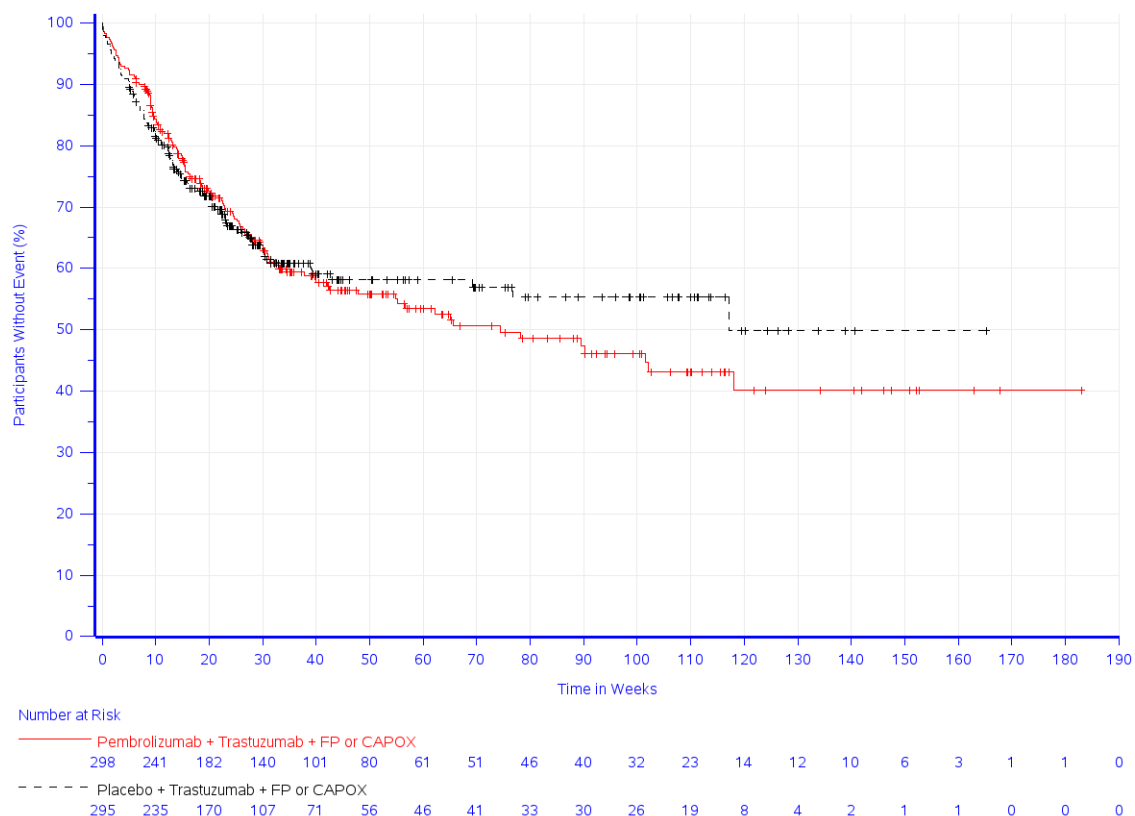
Study: KEYNOTE 811 (Database Cutoff Date: 29MAR2023)
Severe Adverse Event (CTCAE-Grade 3-5)

Abbildung 33: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) der Studie KEYNOTE 811 (PD-L1 CPS ≥ 1)

CPS: Combined Positive Score; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; FP: 5-FU + Cisplatin;
PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1

Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse

In der Studie KEYNOTE 811 zeigt sich hinsichtlich der Zeit bis zum ersten Auftreten eines unerwünschten Ereignisses, welches zum Therapieabbruch führt, kein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 1,06 [0,82; 1,37]; $p = 0,652$) zwischen den beiden Behandlungsarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis lag bei Patient:innen, die mit Pembrolizumab in Kombination mit Trastuzumab und Chemotherapie behandelt wurden, bei 74,4 Wochen und bei Patient:innen, die Placebo in Kombination mit Trastuzumab und Chemotherapie erhalten haben, bei 117,1 Wochen (Tabelle 4-41; Abbildung 34).



Study: KEYNOTE 811 (Database Cutoff Date: 29MAR2023)
Adverse Event Leading to Treatment Discontinuation

Abbildung 34: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse der Studie KEYNOTE 811 (PD-L1 CPS ≥ 1)

CPS: Combined Positive Score; FP: 5-FU + Cisplatin; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1

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

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

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

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

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

Tabelle 4-42: Operationalisierung des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT)

Studie	Operationalisierung
KEYNOTE 811	<p>Folgende Endpunkte werden unter dem Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT) zusammengefasst:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) • Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) • Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) • Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (SOC und PT) <p>Die Operationalisierung der einzelnen Endpunkte der Endpunktkategorie Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT) entspricht der in Tabelle 4-39 beschriebenen Vorgehensweise. Die endpunktspezifische Darstellungssystematik der SOC und PT ist in Tabelle 4-5 aufgeschlüsselt.</p> <p>Patient:innen ohne unerwünschte Ereignisse werden 30 Tage bzw. ohne schwerwiegende unerwünschte Ereignisse 90 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation, oder dem Zeitpunkt des letzten Studienkontakts oder dem Zeitpunkt des Datenschnitts oder dem Todeszeitpunkt zensiert, je nachdem, was zuerst eintritt. Patient:innen ohne schwerwiegende Ereignisse, die auf eine Folgetherapie wechseln, werden 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation zensiert.</p> <p>Für die Auswertungen wird der dritte Datenschnitt (29. März 2023) verwendet.</p> <p>Alle Auswertungen erfolgen auf Grundlage der APaT-Population mit PD-L1 CPS ≥ 1 und wurden gemäß Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA, Version 25.0) kodiert. Die MedDRA Begriffe ‚Progression einer Neubildung‘, ‚Progression einer bösartigen Neubildung‘ und ‚Progression einer Erkrankung‘ wurden ausgeschlossen.</p>
<p>APaT: All-Participants-as-Treated; CPS: Combined Positive Score; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; PT: Preferred Term; SOC: Systemorganklasse</p>	

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

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

Tabelle 4-43: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ^a	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
KEYNOTE 811						
Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT)						
Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (SOC und PT)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
<p>a: APaT-Population: Diese umfasst alle Patient:innen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. In der Teilpopulation der Patient:innen mit PD-L1-exprimierenden Tumoren ($CPS \geq 1$) der Studie KEYNOTE 811 umfasst die APaT-Population im Interventionsarm 298 Patient:innen und im Kontrollarm 295 Patient:innen. Innerhalb der ITT-Population waren hingegen 298 Patient:innen dem Interventionsarm und 296 Patient:innen dem Kontrollarm zugeordnet</p> <p>APaT: All-Participants-as-Treated; CPS: Combined Positive Score; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ITT: Intention-To-Treat; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; PT: Preferred Term; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse</p>						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für die Studie KEYNOTE 811 als niedrig eingestuft.

Die Erhebung des Endpunkts erfolgte bei der Studie KEYNOTE 811 verblindet. Der Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT) wurde innerhalb der APaT-Population ausgewertet. Diese umfasst alle Patient:innen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren, liegen nicht vor. Auch gibt es keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

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

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

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

Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT)

Tabelle 4-44: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 811 ^a	Pembrolizumab + Trastuzumab + FP oder CAPOX (N ^b =298)		Placebo + Trastuzumab + FP oder CAPOX (N ^b =295)		Pembrolizumab + Trastuzumab + FP oder CAPOX vs. Placebo + Trastuzumab + FP oder CAPOX		
	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Wochen [95 %-KI]	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio ^e [95 %-KI]	p-Wert ^{e,f}	Adjustierter p-Wert ^g
Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) ^f							
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	174 (58,4)	18,1 [12,4; 24,0]	165 (55,9)	15,3 [11,9; 21,4]	1,01 [0,82; 1,25]	0,917	0,951
Anaemie	138 (46,3)	66,1 [33,6; -]	138 (46,8)	36,3 [21,4; -]	0,93 [0,73; 1,17]	0,518	n.s.
Leukopenie	11 (3,7)	Nicht erreicht [-; -]	21 (7,1)	Nicht erreicht [-; -]	0,48 [0,23; 0,99]	0,046	n.s.
Neutropenie	53 (17,8)	Nicht erreicht [-; -]	46 (15,6)	Nicht erreicht [-; -]	1,10 [0,74; 1,63]	0,636	n.s.
Thrombozytopenie	38 (12,8)	Nicht erreicht [-; -]	39 (13,2)	Nicht erreicht [-; -]	0,91 [0,58; 1,43]	0,688	n.s.
Herzerkrankungen	33 (11,1)	Nicht erreicht [-; -]	29 (9,8)	Nicht erreicht [-; -]	1,02 [0,62; 1,67]	0,950	0,951
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	22 (7,4)	Nicht erreicht [-; -]	14 (4,7)	Nicht erreicht [-; -]	1,41 [0,72; 2,75]	0,320	0,789
Tinnitus	10 (3,4)	Nicht erreicht [-; -]	8 (2,7)	Nicht erreicht [-; -]	1,17 [0,46; 2,96]	0,748	n.s.
Endokrine Erkrankungen	51 (17,1)	Nicht erreicht [-; -]	22 (7,5)	Nicht erreicht [-; -]	2,09 [1,27; 3,45]	0,004	0,026
Hyperthyreose	12 (4,0)	Nicht erreicht [-; -]	10 (3,4)	Nicht erreicht [-; -]	1,11 [0,48; 2,56]	0,815	n.s.
Hypothyreose	32 (10,7)	Nicht erreicht [-; -]	11 (3,7)	Nicht erreicht [-; -]	2,57 [1,30; 5,11]	0,007	n.s.
Augenerkrankungen	23 (7,7)	Nicht erreicht [-; -]	15 (5,1)	Nicht erreicht [-; -]	1,37 [0,72; 2,63]	0,341	0,789
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	257 (86,2)	1,6 [1,0; 2,7]	248 (84,1)	1,3 [1,0; 2,3]	0,99 [0,84; 1,18]	0,951	0,951
Bauch aufgetrieben	11 (3,7)	Nicht erreicht [-; -]	9 (3,1)	Nicht erreicht [-; -]	1,13 [0,47; 2,74]	0,779	n.s.
Abdominalschmerz	34 (11,4)	Nicht erreicht [-; -]	35 (11,9)	Nicht erreicht [-; -]	0,87 [0,54; 1,40]	0,566	n.s.
Schmerzen Oberbauch	17 (5,7)	Nicht erreicht [-; -]	23 (7,8)	Nicht erreicht [-; -]	0,63 [0,33; 1,18]	0,148	n.s.

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

Studie: KEYNOTE 811 ^a	Pembrolizumab + Trastuzumab + FP oder CAPOX (N ^b =298)		Placebo + Trastuzumab + FP oder CAPOX (N ^b =295)		Pembrolizumab + Trastuzumab + FP oder CAPOX vs. Placebo + Trastuzumab + FP oder CAPOX		
Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) ^c	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Wochen [95 %-KI]	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio ^e [95 %-KI]	p-Wert ^{e,f}	Adjustierter p-Wert ^g
Kolitis	10 (3,4)	Nicht erreicht [-; -]	6 (2,0)	Nicht erreicht [-; -]	1,54 [0,56; 4,24]	0,405	n.s.
Verstopfung	56 (18,8)	Nicht erreicht [-; -]	59 (20,0)	Nicht erreicht [-; -]	0,87 [0,60; 1,25]	0,444	n.s.
Diarrhoe	160 (53,7)	24,3 [13,6; 51,6]	138 (46,8)	50,9 [24,9; -]	1,11 [0,89; 1,40]	0,359	n.s.
Dyspepsie	20 (6,7)	Nicht erreicht [-; -]	13 (4,4)	Nicht erreicht [164,4; -]	1,35 [0,67; 2,72]	0,400	n.s.
Dysphagie	24 (8,1)	Nicht erreicht [-; -]	26 (8,8)	Nicht erreicht [-; -]	0,78 [0,44; 1,35]	0,369	n.s.
Gastroesophageale Refluxerkrankung	12 (4,0)	Nicht erreicht [-; -]	11 (3,7)	Nicht erreicht [-; -]	1,01 [0,44; 2,29]	0,984	n.s.
Übelkeit	151 (50,7)	27,3 [13,3; -]	143 (48,5)	40,4 [13,4; -]	1,05 [0,84; 1,32]	0,672	n.s.
Stomatitis	35 (11,7)	Nicht erreicht [-; -]	22 (7,5)	Nicht erreicht [-; -]	1,48 [0,86; 2,52]	0,154	n.s.
Erbrechen	105 (35,2)	Nicht erreicht [127,9; -]	90 (30,5)	Nicht erreicht [-; -]	1,10 [0,83; 1,45]	0,524	n.s.
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	186 (62,4)	14,9 [10,1; 23,6]	177 (60,0)	14,6 [9,1; 24,6]	0,99 [0,81; 1,22]	0,935	0,951
Asthenie	39 (13,1)	Nicht erreicht [-; -]	55 (18,6)	Nicht erreicht [-; -]	0,64 [0,42; 0,96]	0,032	n.s.
Schüttelfrost	10 (3,4)	Nicht erreicht [-; -]	9 (3,1)	Nicht erreicht [-; -]	1,06 [0,43; 2,61]	0,902	n.s.
Erschöpfung	72 (24,2)	Nicht erreicht [-; -]	64 (21,7)	Nicht erreicht [148,3; -]	1,07 [0,77; 1,51]	0,675	n.s.
Unwohlsein	27 (9,1)	Nicht erreicht [-; -]	20 (6,8)	Nicht erreicht [-; -]	1,32 [0,74; 2,36]	0,340	n.s.
Schleimhautentzündung	24 (8,1)	Nicht erreicht [-; -]	23 (7,8)	Nicht erreicht [-; -]	1,00 [0,57; 1,78]	0,992	n.s.
Oedem peripher	27 (9,1)	Nicht erreicht [-; -]	22 (7,5)	Nicht erreicht [-; -]	1,11 [0,63; 1,96]	0,711	n.s.
Fieber	45 (15,1)	Nicht erreicht [-; -]	38 (12,9)	Nicht erreicht [-; -]	1,09 [0,71; 1,69]	0,685	n.s.
Leber- und Gallenerkrankungen	27 (9,1)	Nicht erreicht [-; -]	20 (6,8)	Nicht erreicht [-; -]	1,19 [0,67; 2,13]	0,550	0,789
Erkrankungen des Immunsystems	16 (5,4)	Nicht erreicht [-; -]	10 (3,4)	Nicht erreicht [-; -]	1,44 [0,65; 3,17]	0,371	0,789
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	139 (46,6)	64,6 [46,6; 84,6]	79 (26,8)	112,9 [85,3; 161,1]	1,74 [1,32; 2,30]	< 0,001	0,002
COVID-19	22 (7,4)	Nicht erreicht [158,9; -]	11 (3,7)	Nicht erreicht [149,1; -]	1,39 [0,67; 2,88]	0,377	n.s.
Pneumonie	33 (11,1)	Nicht erreicht [-; -]	16 (5,4)	Nicht erreicht [161,4; -]	1,79 [0,99; 3,26]	0,056	n.s.
Hamwegsinfektion	11 (3,7)	Nicht erreicht [-; -]	11 (3,7)	Nicht erreicht [-; -]	0,86 [0,37; 1,98]	0,718	n.s.

Studie: KEYNOTE 811 ^a	Pembrolizumab + Trastuzumab + FP oder CAPOX (N ^b =298)		Placebo + Trastuzumab + FP oder CAPOX (N ^b =295)		Pembrolizumab + Trastuzumab + FP oder CAPOX vs. Placebo + Trastuzumab + FP oder CAPOX		
Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) ^c	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Wochen [95 %-KI]	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio ^e [95 %-KI]	p-Wert ^{e,f}	Adjustierter p-Wert ^g
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	61 (20,5)	Nicht erreicht [-; -]	49 (16,6)	Nicht erreicht [147,3; -]	1,12 [0,77; 1,63]	0,552	0,789
Infusionsbedingte Reaktion	37 (12,4)	Nicht erreicht [-; -]	30 (10,2)	Nicht erreicht [147,3; -]	1,17 [0,72; 1,89]	0,528	n.s.
Untersuchungen	208 (69,8)	12,1 [9,1; 15,6]	191 (64,7)	12,1 [9,0; 17,9]	1,05 [0,86; 1,27]	0,651	0,821
Alaninaminotransferase erhöht	58 (19,5)	Nicht erreicht [158,0; -]	39 (13,2)	Nicht erreicht [-; -]	1,36 [0,91; 2,04]	0,139	n.s.
Aspartataminotransferase erhöht	75 (25,2)	160,4 [158,0; -]	50 (16,9)	Nicht erreicht [-; -]	1,41 [0,98; 2,01]	0,063	n.s.
Alkalische Phosphatase im Blut erhöht	16 (5,4)	Nicht erreicht [-; -]	16 (5,4)	Nicht erreicht [-; -]	0,85 [0,42; 1,70]	0,642	n.s.
Bilirubin im Blut erhöht	46 (15,4)	Nicht erreicht [161,1; -]	30 (10,2)	Nicht erreicht [-; -]	1,31 [0,83; 2,08]	0,253	n.s.
Kreatinin im Blut erhöht	22 (7,4)	Nicht erreicht [-; -]	12 (4,1)	Nicht erreicht [-; -]	1,62 [0,80; 3,28]	0,179	n.s.
Auswurfraction verkleinert	13 (4,4)	Nicht erreicht [-; -]	10 (3,4)	Nicht erreicht [-; -]	1,09 [0,48; 2,50]	0,833	n.s.
Gamma-Glutamyltransferase erhöht	10 (3,4)	Nicht erreicht [-; -]	11 (3,7)	Nicht erreicht [-; -]	0,83 [0,35; 1,95]	0,665	n.s.
Lymphozytenzahl erniedrigt	14 (4,7)	Nicht erreicht [-; -]	9 (3,1)	Nicht erreicht [-; -]	1,36 [0,59; 3,14]	0,474	n.s.
Neutrophilenzahl erniedrigt	79 (26,5)	Nicht erreicht [160,1; -]	76 (25,8)	Nicht erreicht [-; -]	0,99 [0,72; 1,36]	0,950	n.s.
Thrombozytenzahl vermindert	83 (27,9)	Nicht erreicht [-; -]	80 (27,1)	Nicht erreicht [-; -]	0,96 [0,71; 1,31]	0,813	n.s.
Gewicht erniedrigt	65 (21,8)	Nicht erreicht [-; -]	54 (18,3)	Nicht erreicht [-; -]	1,14 [0,79; 1,64]	0,478	n.s.
Gewicht erhöht	10 (3,4)	Nicht erreicht [-; -]	8 (2,7)	Nicht erreicht [-; -]	1,09 [0,43; 2,76]	0,859	n.s.
Leukozytenzahl erniedrigt	46 (15,4)	Nicht erreicht [-; -]	38 (12,9)	Nicht erreicht [-; -]	1,15 [0,75; 1,77]	0,523	n.s.
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	179 (60,1)	15,7 [12,1; 29,9]	159 (53,9)	22,1 [15,6; 52,9]	1,09 [0,88; 1,35]	0,429	0,789
Appetit vermindert	99 (33,2)	Nicht erreicht [-; -]	89 (30,2)	Nicht erreicht [-; -]	1,04 [0,78; 1,39]	0,766	n.s.
Hyperglykaemie	22 (7,4)	Nicht erreicht [-; -]	14 (4,7)	Nicht erreicht [-; -]	1,38 [0,70; 2,70]	0,348	n.s.
Hypalbuminaemie	48 (16,1)	Nicht erreicht [-; -]	50 (16,9)	Nicht erreicht [-; -]	0,87 [0,58; 1,29]	0,489	n.s.
Hypokalzaemie	20 (6,7)	Nicht erreicht [-; -]	13 (4,4)	Nicht erreicht [-; -]	1,39 [0,69; 2,80]	0,354	n.s.
Hypokaliaemie	48 (16,1)	Nicht erreicht [-; -]	31 (10,5)	Nicht erreicht [-; -]	1,47 [0,93; 2,30]	0,097	n.s.
Hypomagnesiaemie	21 (7,0)	Nicht erreicht [-; -]	13 (4,4)	Nicht erreicht [-; -]	1,52 [0,76; 3,04]	0,234	n.s.

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

Studie: KEYNOTE 811 ^a	Pembrolizumab + Trastuzumab + FP oder CAPOX (N ^b =298)		Placebo + Trastuzumab + FP oder CAPOX (N ^b =295)		Pembrolizumab + Trastuzumab + FP oder CAPOX vs. Placebo + Trastuzumab + FP oder CAPOX		
Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) ^c	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Wochen [95 %-KI]	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio ^e [95 %-KI]	p-Wert ^{e,f}	Adjustierter p-Wert ^g
Hyponatriämie	17 (5,7)	Nicht erreicht [-; -]	21 (7,1)	Nicht erreicht [-; -]	0,72 [0,38; 1,37]	0,321	n.s.
Hypophosphatämie	10 (3,4)	Nicht erreicht [-; -]	11 (3,7)	Nicht erreicht [-; -]	0,79 [0,34; 1,88]	0,600	n.s.
Hypoproteinaämie	11 (3,7)	Nicht erreicht [-; -]	3 (1,0)	Nicht erreicht [-; -]	3,43 [0,96; 12,31]	0,059	n.s.
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	66 (22,1)	Nicht erreicht [-; -]	50 (16,9)	Nicht erreicht [-; -]	1,16 [0,80; 1,68]	0,432	0,789
Arthralgie	20 (6,7)	Nicht erreicht [-; -]	12 (4,1)	Nicht erreicht [-; -]	1,35 [0,66; 2,77]	0,409	n.s.
Rückenschmerzen	18 (6,0)	Nicht erreicht [-; -]	21 (7,1)	Nicht erreicht [164,7; -]	0,75 [0,40; 1,40]	0,362	n.s.
Myalgie	10 (3,4)	Nicht erreicht [-; -]	6 (2,0)	Nicht erreicht [-; -]	1,53 [0,55; 4,21]	0,412	n.s.
Erkrankungen des Nervensystems	174 (58,4)	20,7 [15,6; 27,0]	172 (58,3)	20,4 [16,0; 24,0]	0,93 [0,75; 1,15]	0,496	0,789
Schwindelgefühl	16 (5,4)	Nicht erreicht [-; -]	10 (3,4)	Nicht erreicht [-; -]	1,49 [0,68; 3,30]	0,320	n.s.
Dysgeusie	15 (5,0)	Nicht erreicht [-; -]	14 (4,7)	Nicht erreicht [-; -]	1,04 [0,50; 2,16]	0,915	n.s.
Kopfschmerzen	21 (7,0)	Nicht erreicht [-; -]	17 (5,8)	Nicht erreicht [-; -]	1,03 [0,54; 1,95]	0,933	n.s.
Hypoästhesie	10 (3,4)	Nicht erreicht [-; -]	11 (3,7)	Nicht erreicht [-; -]	0,85 [0,36; 2,00]	0,705	n.s.
Periphere Neuropathie	55 (18,5)	Nicht erreicht [-; -]	56 (19,0)	Nicht erreicht [-; -]	0,93 [0,64; 1,35]	0,709	n.s.
Neurotoxizität	7 (2,3)	Nicht erreicht [-; -]	14 (4,7)	Nicht erreicht [-; -]	0,47 [0,19; 1,16]	0,100	n.s.
Paraästhesie	23 (7,7)	Nicht erreicht [-; -]	19 (6,4)	Nicht erreicht [-; -]	1,13 [0,61; 2,07]	0,700	n.s.
Periphere sensorische Neuropathie	74 (24,8)	Nicht erreicht [-; -]	59 (20,0)	Nicht erreicht [-; -]	1,21 [0,86; 1,71]	0,272	n.s.
Polyneuropathie	2 (0,7)	Nicht erreicht [-; -]	11 (3,7)	Nicht erreicht [-; -]	0,17 [0,04; 0,75]	0,020	n.s.
Psychiatrische Erkrankungen	37 (12,4)	Nicht erreicht [-; -]	36 (12,2)	Nicht erreicht [-; -]	0,90 [0,57; 1,43]	0,657	0,821
Depression	3 (1,0)	Nicht erreicht [-; -]	10 (3,4)	Nicht erreicht [-; -]	0,27 [0,07; 0,97]	0,045	n.s.
Schlaflosigkeit	19 (6,4)	Nicht erreicht [-; -]	14 (4,7)	Nicht erreicht [-; -]	1,21 [0,61; 2,42]	0,583	n.s.
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	38 (12,8)	Nicht erreicht [-; -]	14 (4,7)	Nicht erreicht [-; -]	2,48 [1,34; 4,59]	0,004	0,026
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	96 (32,2)	Nicht erreicht [118,3; -]	79 (26,8)	Nicht erreicht [-; -]	1,13 [0,84; 1,52]	0,435	0,789
Husten	28 (9,4)	Nicht erreicht [-; -]	15 (5,1)	Nicht erreicht [-; -]	1,65 [0,88; 3,09]	0,120	n.s.

Studie: KEYNOTE 811 ^a	Pembrolizumab + Trastuzumab + FP oder CAPOX (N ^b =298)		Placebo + Trastuzumab + FP oder CAPOX (N ^b =295)		Pembrolizumab + Trastuzumab + FP oder CAPOX vs. Placebo + Trastuzumab + FP oder CAPOX		
Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) ^c	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Wochen [95 %-KI]	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio ^e [95 %-KI]	p-Wert ^{e,f}	Adjustierter p-Wert ^g
Dyspnoe	13 (4,4)	Nicht erreicht [-; -]	12 (4,1)	Nicht erreicht [-; -]	1,00 [0,46; 2,20]	0,990	n.s.
Epistaxis	12 (4,0)	Nicht erreicht [-; -]	11 (3,7)	Nicht erreicht [-; -]	1,01 [0,44; 2,29]	0,986	n.s.
Schluckauf	17 (5,7)	Nicht erreicht [-; -]	9 (3,1)	Nicht erreicht [-; -]	1,78 [0,79; 4,00]	0,162	n.s.
Pneumonitis	19 (6,4)	Nicht erreicht [-; -]	2 (0,7)	Nicht erreicht [-; -]	8,67 [2,02; 37,25]	0,004	n.s.
Lungenembolie	9 (3,0)	Nicht erreicht [-; -]	12 (4,1)	Nicht erreicht [-; -]	0,68 [0,29; 1,62]	0,384	n.s.
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	141 (47,3)	48,6 [34,3; 80,7]	105 (35,6)	83,4 [55,0; -]	1,29 [1,00; 1,66]	0,051	0,256
Trockene Haut	18 (6,0)	Nicht erreicht [-; -]	11 (3,7)	Nicht erreicht [-; -]	1,45 [0,68; 3,08]	0,332	n.s.
Palmar-plantares Erythroderma	67 (22,5)	Nicht erreicht [-; -]	57 (19,3)	Nicht erreicht [-; -]	1,10 [0,77; 1,56]	0,614	n.s.
Juckreiz	28 (9,4)	Nicht erreicht [-; -]	14 (4,7)	Nicht erreicht [-; -]	1,71 [0,90; 3,26]	0,101	n.s.
Ausschlag	27 (9,1)	Nicht erreicht [-; -]	14 (4,7)	Nicht erreicht [-; -]	1,74 [0,91; 3,33]	0,092	n.s.
Gefäßerkrankungen	44 (14,8)	Nicht erreicht [-; -]	34 (11,5)	Nicht erreicht [-; -]	1,21 [0,77; 1,89]	0,411	0,789
Hypertonie	16 (5,4)	Nicht erreicht [-; -]	12 (4,1)	Nicht erreicht [-; -]	1,18 [0,56; 2,51]	0,659	n.s.
Hypotonie	11 (3,7)	Nicht erreicht [-; -]	5 (1,7)	Nicht erreicht [-; -]	2,13 [0,74; 6,12]	0,162	n.s.

a: Datenschnitt: 29. März 2023

b: Anzahl der Patient:innen: All-Participants-as-Treated Population (CPS \geq 1)

c: Eine Systemorganklasse oder ein spezifisches unerwünschtes Ereignis werden dargestellt, wenn Ereignisse bei mindestens 10 % der Patient:innen in einem Studienarm ODER Ereignisse bei mindestens 10 Patient:innen und bei mindestens 1 % der Patient:innen in einem Studienarm auftreten

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

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

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

g: Adjustierter p-Wert für Unerwünschte Ereignisse auf SOC-Ebene anhand der FDR Methodik, bzw. auf Ebene der PT anhand der Double FDR (dFDR) Methodik. Nicht Signifikant (n.s.) wird für PT berichtet, wenn die übergeordnete SOC das Kriterium für den p-Wert im ersten Schritt der dFDR Methode nicht erfüllt. Der adjustierte p-Wert kann Hinweise auf falsch-positive (signifikante) Ergebnisse des nominalen p-Wertes geben und kann somit den Einfluss des multiplen Testens kontrollieren

5-FU: 5-Fluorouracil; CAPOX: Capecitabin + Oxaliplatin; CPS: Combined Positive Score; FDR: False Discovery Rate; FP: 5-FU + Cisplatin; KI: Konfidenzintervall; n.s.: nicht signifikant (adjustierter p-Wert \geq 0,05); PT: Preferred Terms; SOC: Systemorganklasse

In der Studie KEYNOTE 811 zeigt sich für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) in der SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems kein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 1,01 [0,82; 1,25]; p = 0,917; p_{adj} = 0,951) zwischen den beiden Behandlungsarmen.

Innerhalb der SOC zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich folgender PT (Tabelle 4-44):

- Leukopenie (HR [95 %-KI]: 0,48 [0,23; 0,99]; $p = 0,046$; $p_{\text{adj}} = \text{n. s.}$) (Abbildung 35)

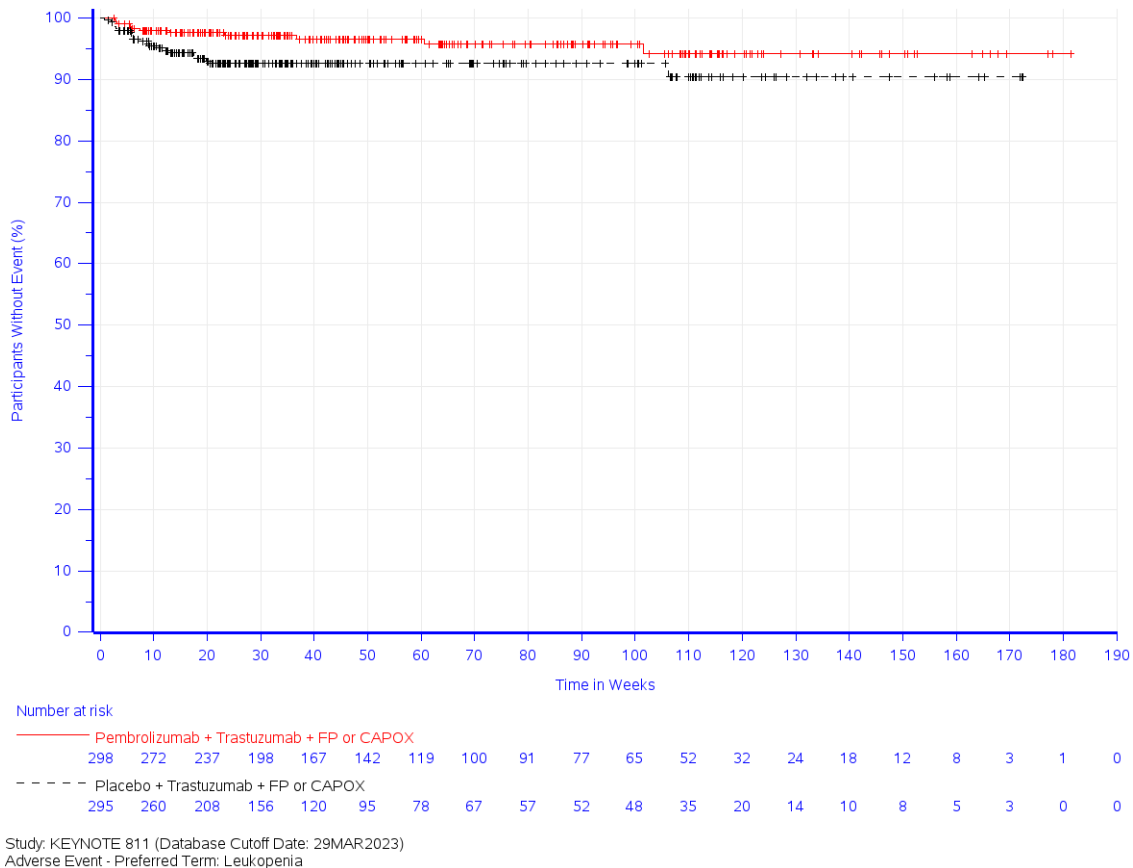
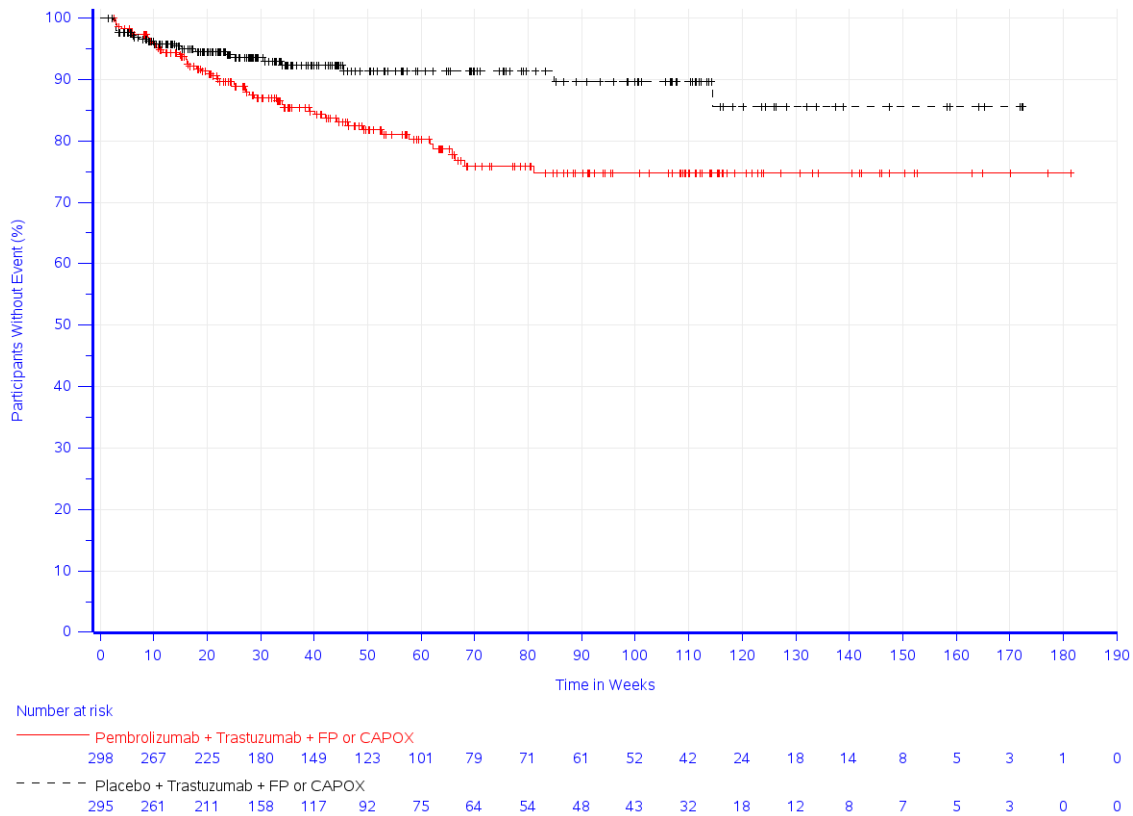


Abbildung 35: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Leukopenie für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 811 (PD-L1 CPS ≥ 1)

CPS: Combined Positive Score; FP: 5-FU + Cisplatin; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; PT: Preferred Term; SOC: Systemorganklasse

In der Studie KEYNOTE 811 zeigt sich für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) in der SOC Endokrine Erkrankungen (Abbildung 36, Tabelle 4-44) ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 2,09 [1,27; 3,45]; $p = 0,004$; $p_{\text{adj}} = 0,026$) zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Trastuzumab und Chemotherapie. Innerhalb der SOC zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich folgender PT (Tabelle 4-44):

- Hypothyreose (HR [95 %-KI]: 2,57 [1,30; 5,11]; $p = 0,007$; $p_{\text{adj}} = \text{n. s.}$) (Abbildung 37)



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

Abbildung 36: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Endokrine Erkrankungen für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 811 (PD-L1 CPS \geq 1)

CPS: Combined Positive Score; FP: 5-FU + Cisplatin; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; PT: Preferred Term; SOC: Systemorganklasse

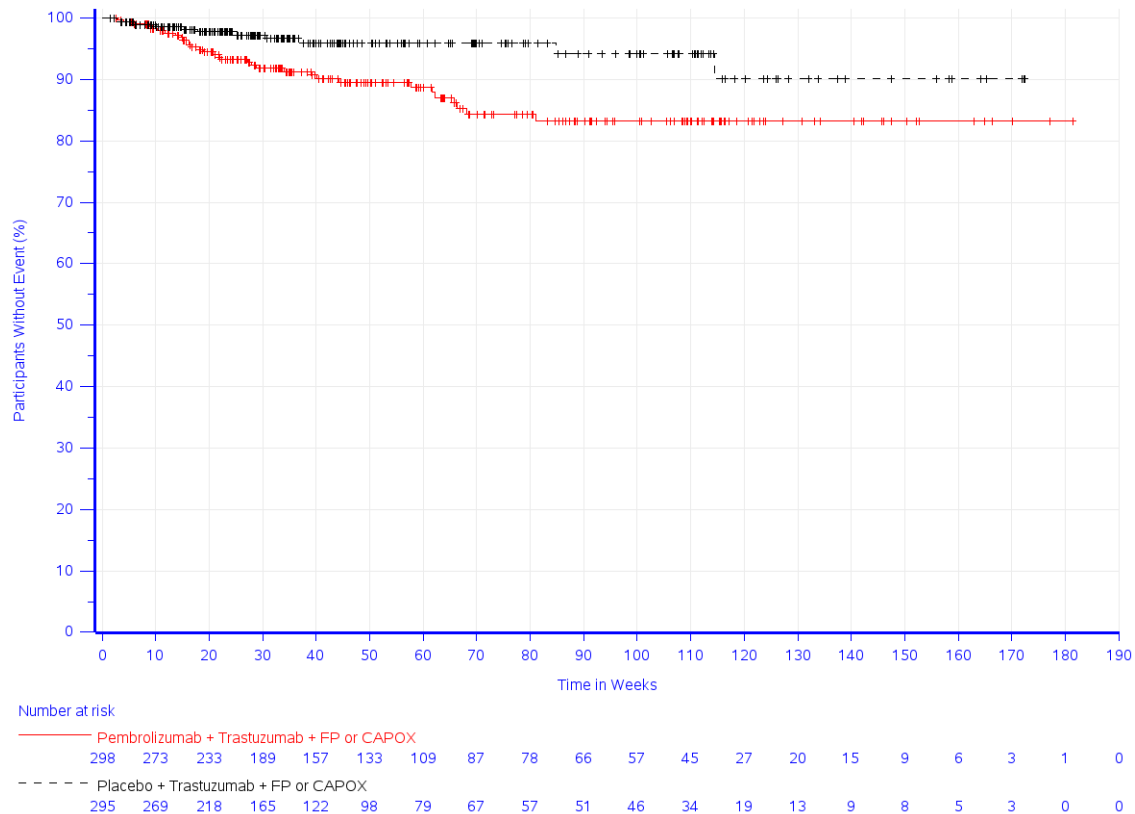
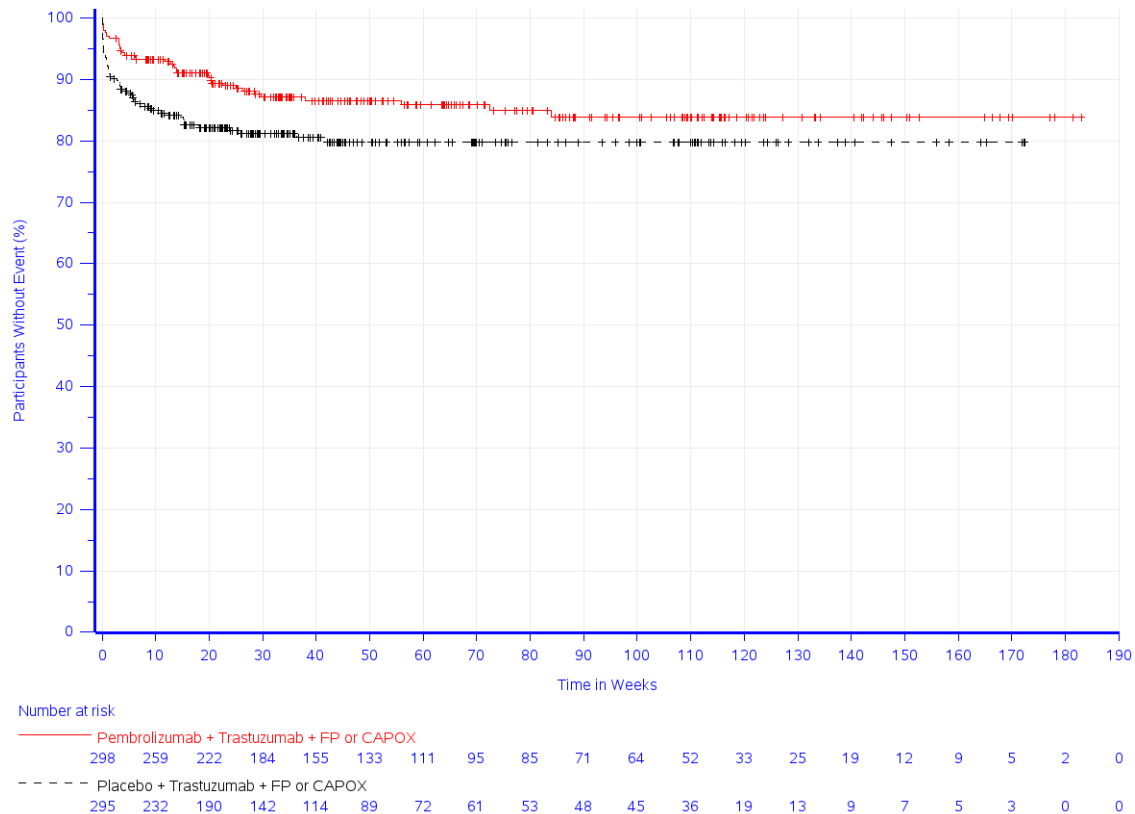


Abbildung 37: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Hypothyreose für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 811 (PD-L1 CPS \geq 1)

CPS: Combined Positive Score; FP: 5-FU + Cisplatin; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; PT: Preferred Term; SOC: Systemorganklasse

In der Studie KEYNOTE 811 zeigt sich für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) in der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort kein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,99 [0,81; 1,22]; $p = 0,935$; $p_{\text{adj}} = 0,951$) zwischen den beiden Behandlungsarmen. Innerhalb der SOC zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich folgender PT (Tabelle 4-44):

- Asthenie (HR [95 %-KI]: 0,64 [0,42; 0,96]; $p = 0,032$; $p_{\text{adj}} = \text{n. s.}$) (Abbildung 38)

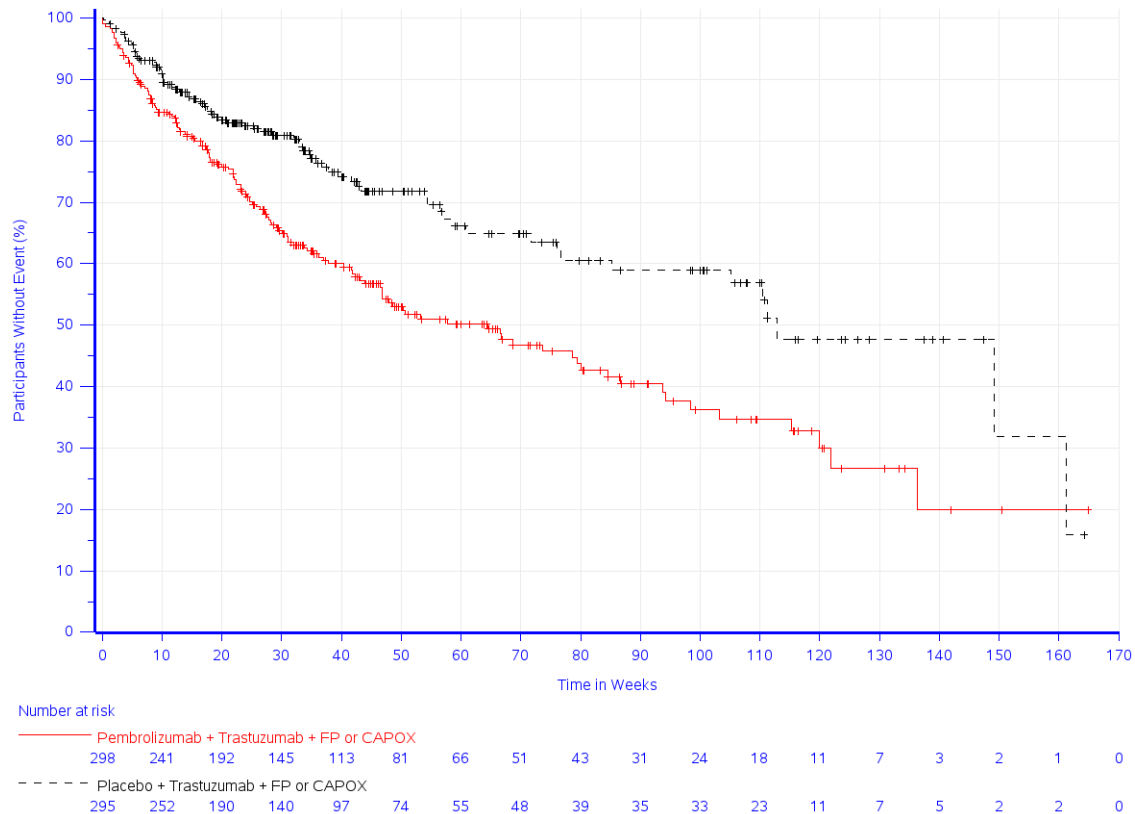


Study: KEYNOTE 811 (Database Cutoff Date: 29MAR2023)
Adverse Event - Preferred Term: Asthenia

Abbildung 38: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Asthenie für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 811 (PD-L1 CPS \geq 1)

CPS: Combined Positive Score; FP: 5-FU + Cisplatin; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; PT: Preferred Term; SOC: Systemorganklasse

In der Studie KEYNOTE 811 zeigt sich für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) in der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen (Abbildung 39, Tabelle 4-44) ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 1,74 [1,32; 2,30]; $p < 0,001$; $p_{\text{adj}} = 0,002$) zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Trastuzumab und Chemotherapie. Innerhalb der SOC zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich PT.



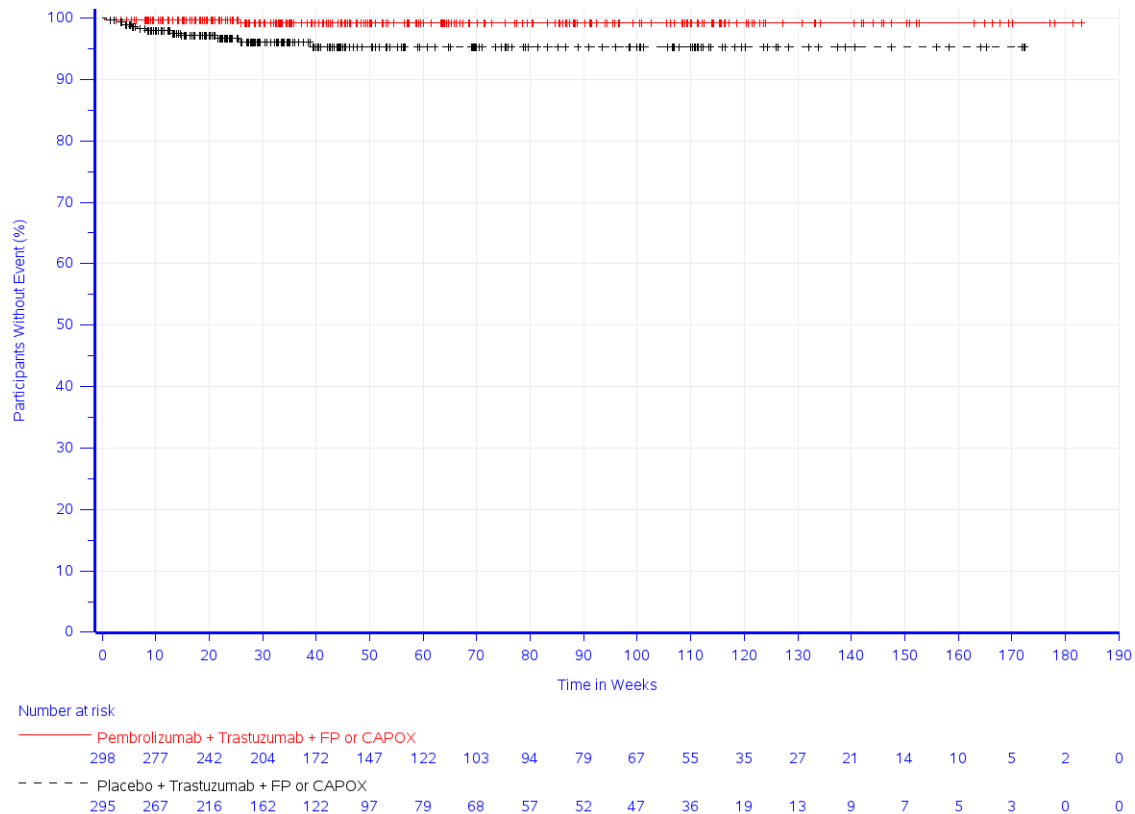
Study: KEYNOTE 811 (Database Cutoff Date: 29MAR2023)
Adverse Event - System Organ Class: Infections and infestations

Abbildung 39: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 811 (PD-L1 CPS \geq 1)

CPS: Combined Positive Score; FP: 5-FU + Cisplatin; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; PT: Preferred Term; SOC: Systemorganklasse

In der Studie KEYNOTE 811 zeigt sich für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) in der SOC Erkrankungen des Nervensystems kein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,93 [0,75; 1,15]; $p = 0,496$; $p_{\text{adj}} = 0,789$) zwischen den beiden Behandlungsarmen. Innerhalb der SOC zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich folgender PT (Tabelle 4-44):

- Polyneuropathie (HR [95 %-KI]: 0,17 [0,04; 0,75]; $p = 0,020$; $p_{\text{adj}} = \text{n. s.}$) (Abbildung 40)



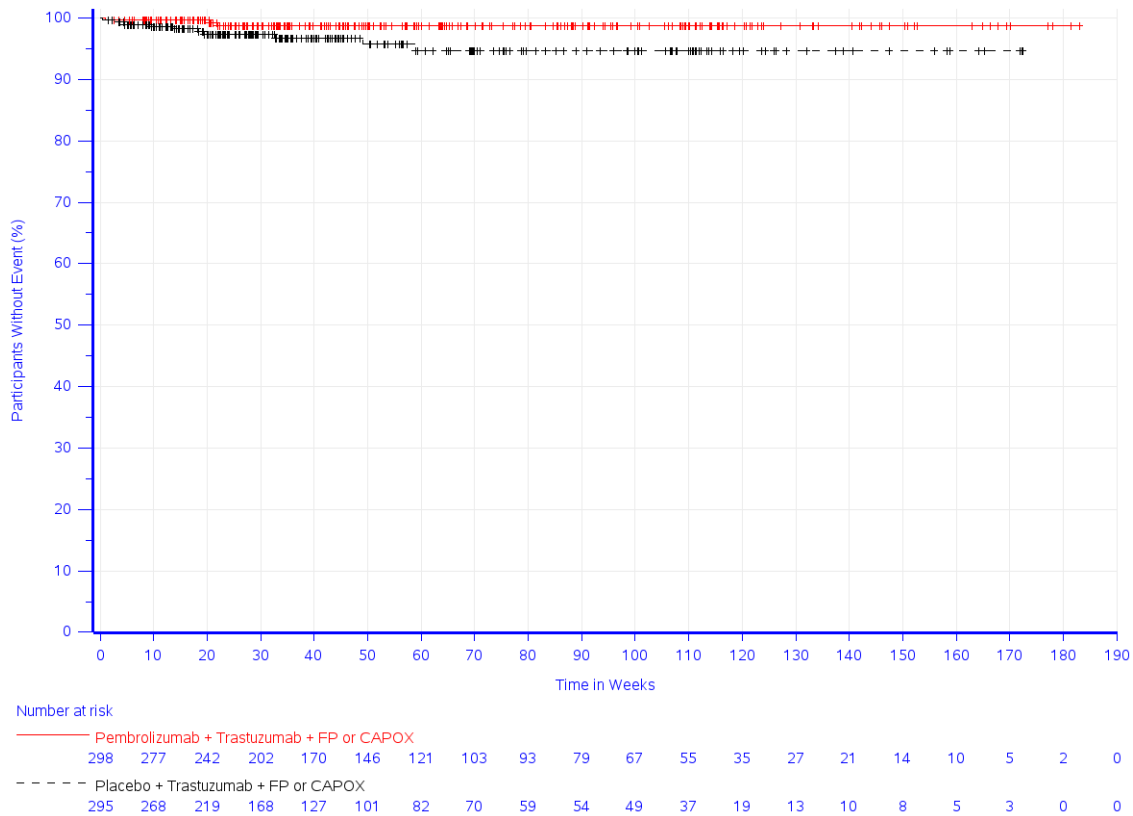
Study: KEYNOTE 811 (Database Cutoff Date: 29MAR2023)
Adverse Event - Preferred Term: Polyneuropathy

Abbildung 40: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Polyneuropathie für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 811 (PD-L1 CPS \geq 1)

CPS: Combined Positive Score; FP: 5-FU + Cisplatin; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; PT: Preferred Term; SOC: Systemorganklasse

In der Studie KEYNOTE 811 zeigt sich für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) in der SOC Psychiatrische Erkrankungen kein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,90 [0,57; 1,43]; $p = 0,657$; $p_{\text{adj}} = 0,821$) zwischen den beiden Behandlungsarmen. Innerhalb der SOC zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich folgender PT (Tabelle 4-44):

- Depression (HR [95 %-KI]: 0,27 [0,07; 0,97]; $p = 0,045$; $p_{\text{adj}} = \text{n. s.}$) (Abbildung 41)

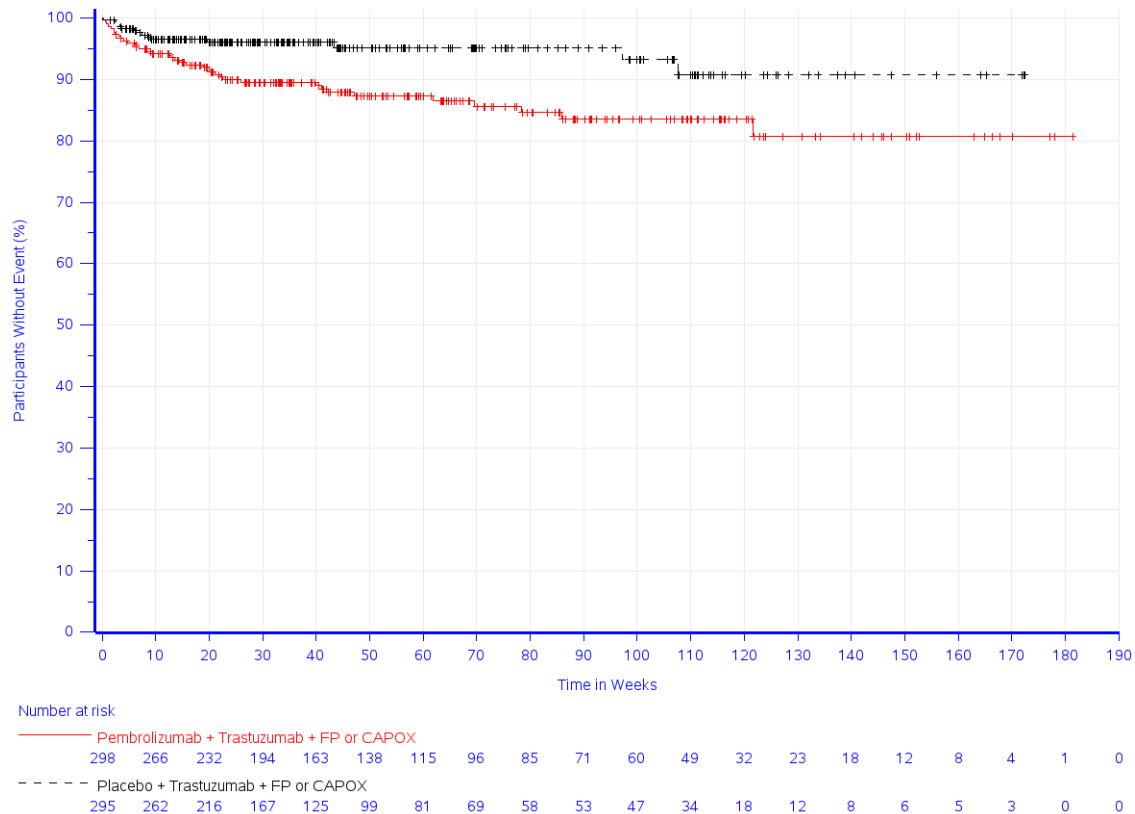


Study: KEYNOTE 811 (Database Cutoff Date: 29MAR2023)
 Adverse Event - Preferred Term: Depression

Abbildung 41: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Depression für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 811 (PD-L1 CPS ≥ 1)

CPS: Combined Positive Score; FP: 5-FU + Cisplatin; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; PT: Preferred Term; SOC: Systemorganklasse

In der Studie KEYNOTE 811 zeigt sich für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) in der SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege (Abbildung 42; Tabelle 4-44) ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 2,48 [1,34; 4,59]; $p = 0,004$; $p_{adj} = 0,026$) zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Trastuzumab und Chemotherapie.



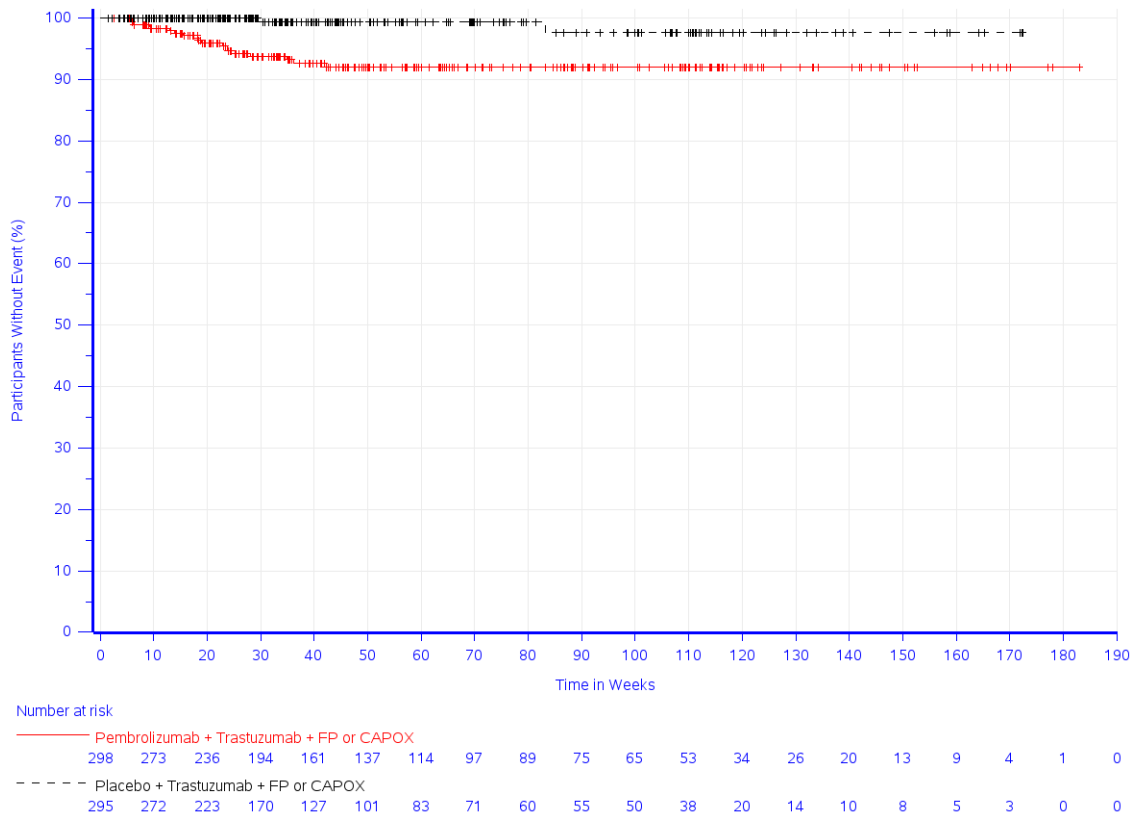
Study: KEYNOTE 811 (Database Cutoff Date: 29MAR2023)
Adverse Event - System Organ Class: Renal and urinary disorders

Abbildung 42: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 811 (PD-L1 CPS \geq 1)

CPS: Combined Positive Score; FP: 5-FU + Cisplatin; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; PT: Preferred Term; SOC: Systemorganklasse

In der Studie KEYNOTE 811 zeigt sich für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) in der SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums kein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 1,13 [0,84; 1,52]; $p = 0,435$; $p_{adj} = 0,789$) zwischen den beiden Behandlungsarmen. Innerhalb der SOC zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich folgender PT (Tabelle 4-44):

- Pneumonitis (HR [95 %-KI]: 8,67 [2,02; 37,25]; $p = 0,004$; $p_{adj} = n. s.$) (Abbildung 43)



Study: KEYNOTE 811 (Database Cutoff Date: 29MAR2023)
 Adverse Event - Preferred Term: Pneumonitis

Abbildung 43: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Pneumonitis für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 811 (PD-L1 CPS \geq 1)

CPS: Combined Positive Score; FP: 5-FU + Cisplatin; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; PT: Preferred Term; SOC: Systemorganklasse

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT)

Tabelle 4-45: Ergebnisse für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 811 ^a	Pembrolizumab + Trastuzumab + FP oder CAPOX (N ^b =298)	Placebo + Trastuzumab + FP oder CAPOX (N ^b =295)	Pembrolizumab + Trastuzumab + FP oder CAPOX vs. Placebo + Trastuzumab + FP oder CAPOX
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) ^c	Patient:innen mit Ereignis n (%) Mediane Ereigniszeit ^d in Wochen [95 %-KI]	Patient:innen mit Ereignis n (%) Mediane Ereigniszeit ^d in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio ^e [95 %-KI] p-Wert ^{e,f} Adjustierter p-Wert ^g
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	13 (4,4) Nicht erreicht [-; -]	9 (3,1) Nicht erreicht [-; -]	1,38 [0,59; 3,23] 0,459 0,918
Herzkrankungen	10 (3,4) Nicht erreicht [-; -]	8 (2,7) Nicht erreicht [-; -]	1,14 [0,45; 2,90] 0,778 0,997
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	63 (21,1) Nicht erreicht [-; -]	64 (21,7) Nicht erreicht [161,7; -]	0,91 [0,64; 1,29] 0,612 0,979
Diarrhoe	16 (5,4) Nicht erreicht [-; -]	14 (4,7) Nicht erreicht [-; -]	1,09 [0,53; 2,24] 0,806 n.s.
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	16 (5,4) Nicht erreicht [-; -]	15 (5,1) Nicht erreicht [-; -]	1,00 [0,49; 2,02] 0,997 0,997
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	41 (13,8) Nicht erreicht [-; -]	26 (8,8) Nicht erreicht [-; -]	1,43 [0,87; 2,33] 0,158 0,632
Pneumonie	16 (5,4) Nicht erreicht [-; -]	8 (2,7) Nicht erreicht [-; -]	1,83 [0,78; 4,27] 0,164 n.s.
Untersuchungen	10 (3,4) Nicht erreicht [-; -]	8 (2,7) Nicht erreicht [-; -]	1,02 [0,40; 2,59] 0,970 0,997
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	12 (4,0) Nicht erreicht [-; -]	15 (5,1) Nicht erreicht [-; -]	0,74 [0,34; 1,57] 0,429 0,918
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	26 (8,7) Nicht erreicht [-; -]	13 (4,4) Nicht erreicht [-; -]	1,86 [0,95; 3,62] 0,069 0,552

a: Datenschnitt: 29. März 2023
b: Anzahl der Patient:innen: All-Participants-as-Treated Population (CPS \geq 1)
c: Eine Systemorganklasse oder ein spezifisches unerwünschtes Ereignis werden dargestellt, wenn Ereignisse bei mindestens 5 % der Patient:innen in einem Studienarm ODER Ereignisse bei mindestens 10 Patient:innen und bei mindestens 1 % der Patient:innen in einem Studienarm auftreten
d: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten
e: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate (Wald-Konfidenzintervall)
f: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme)
g: Adjustierter p-Wert für Unerwünschte Ereignisse auf SOC-Ebene anhand der FDR Methodik, bzw. auf Ebene der PT anhand der Double FDR (dFDR) Methodik. Nicht Signifikant (n.s.) wird für PT berichtet, wenn die übergeordnete SOC das Kriterium für den p-Wert im ersten Schritt der dFDR Methode nicht erfüllt. Der adjustierte p-Wert kann Hinweise auf falsch-positive (signifikante) Ergebnisse des nominalen p-Wertes geben und kann somit den Einfluss des multiplen Testens kontrollieren
5-FU: 5-Fluorouracil; CAPOX: Capecitabin + Oxaliplatin; CPS: Combined Positive Score; FDR: False Discovery Rate; FP: 5-FU + Cisplatin; KI: Konfidenzintervall; n.s.: nicht signifikant (adjustierter p-Wert \geq 0,05); PT: Preferred Terms; SOC: Systemorganklasse

In der Studie KEYNOTE 811 zeigt sich für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) in keiner SOC und keinem PT ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen (Tabelle 4-45).

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

Tabelle 4-46: Ergebnisse für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 811 ^a	Pembrolizumab + Trastuzumab + FP oder CAPOX (N ^b =298)		Placebo + Trastuzumab + FP oder CAPOX (N ^b =295)		Pembrolizumab + Trastuzumab + FP oder CAPOX vs. Placebo + Trastuzumab + FP oder CAPOX		
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) ^c	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Wochen [95 %-KI]	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio ^e [95 %-KI]	p-Wert ^{e,f}	Adjustierter p-Wert ^g
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	63 (21,1)	Nicht erreicht [-; -]	46 (15,6)	Nicht erreicht [-; -]	1,29 [0,88; 1,89]	0,187	0,717
Anaemie	38 (12,8)	Nicht erreicht [-; -]	30 (10,2)	Nicht erreicht [-; -]	1,13 [0,70; 1,82]	0,628	n.s.
Neutropenie	23 (7,7)	Nicht erreicht [-; -]	13 (4,4)	Nicht erreicht [-; -]	1,72 [0,87; 3,40]	0,118	n.s.
Thrombozytopenie	11 (3,7)	Nicht erreicht [-; -]	8 (2,7)	Nicht erreicht [-; -]	1,28 [0,51; 3,18]	0,597	n.s.
Herzerkrankungen	10 (3,4)	Nicht erreicht [-; -]	8 (2,7)	Nicht erreicht [-; -]	1,12 [0,44; 2,84]	0,811	0,863
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	87 (29,2)	Nicht erreicht [134,7; -]	82 (27,8)	Nicht erreicht [161,7; -]	0,97 [0,72; 1,32]	0,863	0,863
Diarrhoe	32 (10,7)	Nicht erreicht [-; -]	25 (8,5)	Nicht erreicht [-; -]	1,21 [0,72; 2,05]	0,471	n.s.
Übelkeit	13 (4,4)	Nicht erreicht [-; -]	17 (5,8)	Nicht erreicht [-; -]	0,73 [0,35; 1,50]	0,386	n.s.
Erbrechen	14 (4,7)	Nicht erreicht [-; -]	11 (3,7)	Nicht erreicht [-; -]	1,23 [0,56; 2,72]	0,603	n.s.
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	38 (12,8)	Nicht erreicht [-; -]	29 (9,8)	Nicht erreicht [-; -]	1,21 [0,74; 1,96]	0,444	0,717
Asthenie	9 (3,0)	Nicht erreicht [-; -]	11 (3,7)	Nicht erreicht [-; -]	0,75 [0,31; 1,82]	0,531	n.s.
Erschöpfung	15 (5,0)	Nicht erreicht [-; -]	7 (2,4)	Nicht erreicht [-; -]	1,99 [0,81; 4,88]	0,135	n.s.
Leber- und Gallenerkrankungen	11 (3,7)	Nicht erreicht [-; -]	7 (2,4)	Nicht erreicht [-; -]	1,32 [0,51; 3,43]	0,562	0,717
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	36 (12,1)	Nicht erreicht [-; -]	24 (8,1)	Nicht erreicht [-; -]	1,30 [0,77; 2,18]	0,322	0,717
Pneumonie	11 (3,7)	Nicht erreicht [-; -]	8 (2,7)	Nicht erreicht [-; -]	1,18 [0,47; 2,94]	0,723	n.s.
Untersuchungen	76 (25,5)	Nicht erreicht [-; -]	59 (20,0)	Nicht erreicht [-; -]	1,19 [0,85; 1,67]	0,322	0,717
Neutrophilenzahl erniedrigt	25 (8,4)	Nicht erreicht [-; -]	27 (9,2)	Nicht erreicht [-; -]	0,87 [0,50; 1,49]	0,607	n.s.
Thrombozytenzahl vermindert	22 (7,4)	Nicht erreicht [-; -]	17 (5,8)	Nicht erreicht [-; -]	1,22 [0,65; 2,30]	0,538	n.s.
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	48 (16,1)	Nicht erreicht [-; -]	38 (12,9)	Nicht erreicht [-; -]	1,13 [0,74; 1,74]	0,566	0,717
Appetit vermindert	11 (3,7)	Nicht erreicht [-; -]	10 (3,4)	Nicht erreicht [-; -]	1,02 [0,43; 2,42]	0,956	n.s.
Hypokalaemie	18 (6,0)	Nicht erreicht [-; -]	13 (4,4)	Nicht erreicht [-; -]	1,28 [0,63; 2,62]	0,492	n.s.

Studie: KEYNOTE 811 ^a	Pembrolizumab + Trastuzumab + FP oder CAPOX (N ^b =298)		Placebo + Trastuzumab + FP oder CAPOX (N ^b =295)		Pembrolizumab + Trastuzumab + FP oder CAPOX vs. Placebo + Trastuzumab + FP oder CAPOX		
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) ^c	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Wochen [95 %-KI]	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio ^e [95 %-KI]	p-Wert ^{e,f}	Adjustierter p-Wert ^g
Erkrankungen des Nervensystems	31 (10,4)	Nicht erreicht [-; -]	24 (8,1)	Nicht erreicht [-; -]	1,15 [0,68; 1,97]	0,597	0,717
Periphere sensorische Neuropathie	12 (4,0)	Nicht erreicht [-; -]	7 (2,4)	Nicht erreicht [-; -]	1,53 [0,60; 3,88]	0,373	n.s.
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	24 (8,1)	Nicht erreicht [-; -]	17 (5,8)	Nicht erreicht [-; -]	1,29 [0,69; 2,40]	0,427	0,717
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	10 (3,4)	Nicht erreicht [-; -]	6 (2,0)	Nicht erreicht [-; -]	1,44 [0,52; 3,97]	0,482	0,717
Gefäßerkrankungen	12 (4,0)	Nicht erreicht [-; -]	5 (1,7)	Nicht erreicht [-; -]	2,12 [0,75; 6,05]	0,158	0,717

a: Datenschnitt: 29. März 2023

b: Anzahl der Patient:innen: All-Participants-as-Treated Population (CPS \geq 1)

c: Eine Systemorganklasse oder ein spezifisches unerwünschtes Ereignis werden dargestellt, wenn Ereignisse bei mindestens 5 % der Patient:innen in einem Studienarm ODER Ereignisse bei mindestens 10 Patient:innen und bei mindestens 1 % der Patient:innen in einem Studienarm auftreten

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

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

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

g: Adjustierter p-Wert für Unerwünschte Ereignisse auf SOC-Ebene anhand der FDR Methodik, bzw. auf Ebene der PT anhand der Double FDR (dFDR) Methodik. Nicht Signifikant (n.s.) wird für PT berichtet, wenn die übergeordnete SOC das Kriterium für den p-Wert im ersten Schritt der dFDR Methode nicht erfüllt. Der adjustierte p-Wert kann Hinweise auf falsch-positive (signifikante) Ergebnisse des nominalen p-Wertes geben und kann somit den Einfluss des multiplen Testens kontrollieren

5-FU: 5-Fluorouracil; CAPOX: Capecitabin + Oxaliplatin; CPS: Combined Positive Score; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; FDR: False Discovery Rate; FP: 5-FU + Cisplatin; KI: Konfidenzintervall; n.s.: nicht signifikant (adjustierter p-Wert \geq 0,05); PT: Preferred Terms; SOC: Systemorganklasse

In der Studie KEYNOTE 811 zeigt sich für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) in keiner SOC und keinem PT ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen (Tabelle 4-46).

Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (SOC und PT)

Tabelle 4-47: Ergebnisse für den Endpunkt Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (SOC und PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 811 ^a	Patient:innen mit Ereignis n (%)	
	Pembrolizumab + Trastuzumab + FP oder CAPOX (N ^c = 298)	Placebo + Trastuzumab + FP oder CAPOX (N ^c = 295)
Therapieabbruch wegen Unerwünschter Ereignisse (SOC und PT)^b		
Patient:innen mit mindestens einem unerwünschten Ereignis	127 (42,6)	108 (36,6)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	11 (3,7)	8 (2,7)
Anaemie	2 (0,7)	0 (0,0)
Autoimmunhaemolytische Anaemie	1 (0,3)	0 (0,0)
Disseminierte intravaskulaere Gerinnung	1 (0,3)	0 (0,0)
Granulozytopenie	1 (0,3)	0 (0,0)
Neutropenie	4 (1,3)	4 (1,4)
Thrombozytopenie	4 (1,3)	4 (1,4)
Herzkrankungen	4 (1,3)	6 (2,0)
Akuter Myokardinfarkt	1 (0,3)	0 (0,0)
Vorhofflimmern	0 (0,0)	1 (0,3)
Herzinsuffizienz	1 (0,3)	0 (0,0)
Herzinsuffizienz chronisch	1 (0,3)	0 (0,0)
Stauungsinsuffizienz	0 (0,0)	1 (0,3)
Kardiomyopathie	1 (0,3)	0 (0,0)
Kardiotoxizitaet	0 (0,0)	1 (0,3)
Myokarditis	0 (0,0)	1 (0,3)
Palpitationen	0 (0,0)	1 (0,3)
Ventrikulaere Hypokinese	0 (0,0)	1 (0,3)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	1 (0,3)	0 (0,0)
Hypakusis	1 (0,3)	0 (0,0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	22 (7,4)	17 (5,8)
Kolitis	2 (0,7)	0 (0,0)
Diarrhoe	3 (1,0)	5 (1,7)
Dysphagie	2 (0,7)	0 (0,0)
Enterokolitis	2 (0,7)	0 (0,0)
Erkrankung des Magens	0 (0,0)	1 (0,3)
Magenblutung	2 (0,7)	0 (0,0)
Gastritis	0 (0,0)	1 (0,3)
Immunvermittelte Enterokolitis	0 (0,0)	1 (0,3)
Intestinale Ischaemie	0 (0,0)	1 (0,3)
Übelkeit	4 (1,3)	3 (1,0)
Oesophagusobstruktion	0 (0,0)	1 (0,3)
Stomatitis	2 (0,7)	0 (0,0)
Blutung im oberen gastrointestinalen Bereich	0 (0,0)	1 (0,3)
Erbrechen	6 (2,0)	3 (1,0)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	8 (2,7)	10 (3,4)
Asthenie	2 (0,7)	0 (0,0)
Thrombose an der Katheterstelle	0 (0,0)	1 (0,3)
Todesfall	2 (0,7)	1 (0,3)
Erschöpfung	2 (0,7)	3 (1,0)
Entzündung	0 (0,0)	1 (0,3)
Unwohlsein	1 (0,3)	2 (0,7)
Fieber	1 (0,3)	1 (0,3)
Ploetzlicher Tod	0 (0,0)	1 (0,3)
Leber- und Gallenerkrankungen	3 (1,0)	3 (1,0)
Cholangitis	0 (0,0)	1 (0,3)
Leberfunktion anomal	1 (0,3)	0 (0,0)
Hepatitis	1 (0,3)	1 (0,3)
Hyperbilirubinaemie	1 (0,3)	0 (0,0)
Immunvermittelte Hepatitis	0 (0,0)	1 (0,3)
Erkrankungen des Immunsystems	3 (1,0)	2 (0,7)

Studie: KEYNOTE 811 ^a	Patient:innen mit Ereignis n (%)	
	Pembrolizumab + Trastuzumab + FP oder CAPOX (N ^c = 298)	Placebo + Trastuzumab + FP oder CAPOX (N ^c = 295)
Therapieabbruch wegen Unerwünschter Ereignisse (SOC und PT)^b		
Anaphylaktische Reaktion	1 (0,3)	0 (0,0)
Arzneimittelueberempfindlichkeit	1 (0,3)	1 (0,3)
Ueberempfindlichkeit	1 (0,3)	1 (0,3)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	9 (3,0)	6 (2,0)
COVID-19	1 (0,3)	0 (0,0)
COVID-19-Lungenentzündung	0 (0,0)	1 (0,3)
Divertikulitis	0 (0,0)	1 (0,3)
Herpes zoster	1 (0,3)	0 (0,0)
Peritonitis	1 (0,3)	0 (0,0)
Pneumonie	4 (1,3)	2 (0,7)
Atemwegsinfektion	0 (0,0)	1 (0,3)
Sepsis	2 (0,7)	1 (0,3)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	4 (1,3)	6 (2,0)
Kraniozerebrale Verletzung	0 (0,0)	1 (0,3)
Infusionsbedingte Reaktion	4 (1,3)	4 (1,4)
Subdurales Haematom	0 (0,0)	1 (0,3)
Untersuchungen	25 (8,4)	17 (5,8)
Alaninaminotransferase erhöht	1 (0,3)	0 (0,0)
Aspartataminotransferase erhöht	2 (0,7)	0 (0,0)
Alkalische Phosphatase im Blut erhöht	1 (0,3)	0 (0,0)
Kreatinin im Blut erhöht	5 (1,7)	0 (0,0)
Auswurfraction verkleinert	2 (0,7)	1 (0,3)
Gamma-Glutamyltransferase erhöht	1 (0,3)	0 (0,0)
Neutrophilenzahl erniedrigt	7 (2,3)	5 (1,7)
Thrombozytenzahl vermindert	10 (3,4)	9 (3,1)
Gewicht erniedrigt	0 (0,0)	2 (0,7)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	4 (1,3)	3 (1,0)
Appetit vermindert	3 (1,0)	3 (1,0)
Hypalbuminaemie	1 (0,3)	1 (0,3)
Hyponatraemie	0 (0,0)	1 (0,3)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	1 (0,3)	0 (0,0)
Rhabdomyolyse	1 (0,3)	0 (0,0)
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)	1 (0,3)	1 (0,3)
Erschoepfung bei Krebs	0 (0,0)	1 (0,3)
Plasmazellmyelom	1 (0,3)	0 (0,0)
Erkrankungen des Nervensystems	36 (12,1)	34 (11,5)
Kleinhirnblutung	0 (0,0)	1 (0,3)
Hirminfarkt	1 (0,3)	0 (0,0)
Dysaesthesie	1 (0,3)	0 (0,0)
Hypoaesthesie	1 (0,3)	1 (0,3)
Ischaemischer Schlaganfall	0 (0,0)	1 (0,3)
Periphere Neuropathie	16 (5,4)	13 (4,4)
Neurotoxizitaet	0 (0,0)	5 (1,7)
Paraesthesie	2 (0,7)	0 (0,0)
Periphere sensorische Neuropathie	14 (4,7)	12 (4,1)
Polyneuropathie	1 (0,3)	1 (0,3)
Toxische Neuropathie	0 (0,0)	1 (0,3)
Psychiatrische Erkrankungen	1 (0,3)	1 (0,3)
Vollendeter Suizid	0 (0,0)	1 (0,3)
Delirium	1 (0,3)	0 (0,0)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	3 (1,0)	1 (0,3)
Akute Nierenschaedigung	1 (0,3)	1 (0,3)
Nierenversagen	1 (0,3)	0 (0,0)
Tubulo-interstitielle Nephritis	1 (0,3)	0 (0,0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinum	15 (5,0)	5 (1,7)
Akute respiratorische Insuffizienz	1 (0,3)	1 (0,3)

Studie: KEYNOTE 811 ^a	Patient:innen mit Ereignis n (%)	
	Pembrolizumab + Trastuzumab + FP oder CAPOX (N ^c = 298)	Placebo + Trastuzumab + FP oder CAPOX (N ^c = 295)
Therapieabbruch wegen Unerwünschter Ereignisse (SOC und PT)^b		
Aspiration	0 (0,0)	2 (0,7)
Autoimmune Lungenerkrankung	1 (0,3)	0 (0,0)
Chronisch-obstruktive Lungenerkrankung	1 (0,3)	0 (0,0)
Husten	0 (0,0)	1 (0,3)
Epistaxis	1 (0,3)	0 (0,0)
Immunvermittelte Lungenerkrankung	1 (0,3)	0 (0,0)
Pneumonitis	7 (2,3)	1 (0,3)
Lungenembolie	1 (0,3)	0 (0,0)
Atemstoerung	1 (0,3)	0 (0,0)
Respiratorische Insuffizienz	1 (0,3)	0 (0,0)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	12 (4,0)	7 (2,4)
Palmar-plantares Erythrodsaesthesiesyndrom	11 (3,7)	6 (2,0)
Ausschlag	1 (0,3)	0 (0,0)
Urtikaria	0 (0,0)	1 (0,3)
Gefäßßerkrankungen	0 (0,0)	3 (1,0)
Aortenthrombose	0 (0,0)	1 (0,3)
Hypovolaemischer Schock	0 (0,0)	1 (0,3)
Vaskulitis	0 (0,0)	1 (0,3)

a: Datenschnitt: 29. März 2023
b: Eine SOC oder ein spezifisches unerwünschtes Ereignis erscheint nur, wenn die Inzidenz in einem Studienarm > 0 % ist
c: Anzahl der Patient:innen: All-Participants-as-Treated Population (CPS \geq 1)
5-FU: 5-Fluorouracil; CAPOX: Capecitabin + Oxaliplatin; CPS: Combined Positive Score; FP: 5-FU + Cisplatin; PT: Preferred Terms; SOC: Systemorganklasse

In der Studie KEYNOTE 811 zeigt sich hinsichtlich der Häufigkeit der Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse (SOC und PT) ein Unterschied. Die Inzidenzen betragen im Interventionsarm 42,6 % und im Kontrollarm 36,6 % und sind damit zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Trastuzumab und Chemotherapie. Die häufigsten SOC, auf deren Basis die Unterschiede beruhen, sind Erkrankungen des Nervensystems (12,1 % vs. 11,5 %), Untersuchungen (8,4 % vs. 5,8 %) und Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (7,4 % vs 5,8 %) (Tabelle 4-47).

Fazit zu den Nebenwirkungen

In der Gesamtschau zeigen sich, wie bei einer Placebo-kontrollierten Studie zu erwarten, Effekte bei den unerwünschten Ereignissen zuungunsten von Pembrolizumab. Insgesamt sind die beobachteten unerwünschten Ereignisse als vorübergehend einzustufen bzw. mittels präventiver und symptomlindernder Maßnahmen, die den Ärzt:innen wohlvertraut sind, gut behandelbar. Das bei Patient:innen in der Studie KEYNOTE 811 beobachtete Sicherheitsprofil von Pembrolizumab stimmt in der Gesamtschau mit dem (bereits in der Fachinformation ausgewiesenen) Sicherheitsprofil von Pembrolizumab überein und es wurden keine neuen Sicherheitssignale beobachtet. Diese abschließende Bewertung umfasst auch die Subgruppenanalysen der Endpunktkategorie Nebenwirkungen.

4.3.1.3.1.4.3 Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI) – RCT

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

Tabelle 4-48: Operationalisierung des Endpunkts Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI)

Studie	Operationalisierung
KEYNOTE 811	<p>Folgende Endpunkte werden unter dem Endpunkt Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI) zusammengefasst:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Schwerwiegende AEOSI • Schwere AEOSI (CTCAE-Grad 3-5) <p><u>Schwerwiegende AEOSI</u> Die Zeit bis zum Auftreten eines schwerwiegenden AEOSI ist definiert als die Zeit von der ersten Dosis der Studienmedikation bis zum Auftreten des ersten schwerwiegenden AEOSI.</p> <p><u>Schwere AEOSI (CTCAE-Grad 3-5)</u> Die Zeit bis zum Auftreten eines schweren AEOSI (CTCAE-Grad 3-5) ist definiert als die Zeit von der ersten Dosis der Studienmedikation bis zum Auftreten des ersten schweren AEOSI nach CTCAE-Grad 3-5 (Version 4.03).</p> <p>Patient:innen ohne unerwünschte Ereignisse werden 30 Tage bzw. ohne schwerwiegende unerwünschte Ereignisse 90 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation, oder dem Zeitpunkt des letzten Studienkontakts oder dem Zeitpunkt des Datenschnitts oder dem Todeszeitpunkt zensiert, je nachdem, was zuerst eintritt. Patient:innen ohne schwerwiegende Ereignisse, die auf eine Folgetherapie wechseln, werden 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation zensiert.</p> <p>Die AEOSI wurden anhand einer prädefinierten Liste von PT ermittelt. Diese Liste wird kontinuierlich anhand wachsender Sicherheitsdaten zu Pembrolizumab aktualisiert. Eine Auflistung dieser PT liegt dem Anhang 4-G bei. In der Studie wurde für die Auswertung der AEOSI die Version 23 der Liste verwendet.</p> <p>Für die Auswertungen wird der dritte Datenschnitt (29. März 2023) verwendet.</p> <p>Alle Auswertungen erfolgen auf Grundlage der APaT-Population mit PD-L1 CPS ≥ 1 und wurden gemäß Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA, Version 25.0) kodiert. Die MedDRA Begriffe ‚Progression einer Neubildung‘, ‚Progression einer bösartigen Neubildung‘ und ‚Progression einer Erkrankung‘ wurden ausgeschlossen.</p> <p>AEOSI: Adverse Events of Special Interest; APaT: All-Participants-as-Treated; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; PT: Preferred Term; SOC: Systemorganklasse</p>

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

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

Tabelle 4-49: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ^a	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
KEYNOTE 811						
Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI)						
Schwerwiegende AEOSI	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Schwere AEOSI (CTCAE-Grad 3-5)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
a: APaT-Population: Diese umfasst alle Patient:innen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. In der Subpopulation der Patient:innen mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS \geq 1) der Studie KEYNOTE 811 umfasst die APaT-Population im Interventionsarm 298 Patient:innen und im Kontrollarm 295 Patient:innen. Innerhalb der ITT-Population waren hingegen 298 Patient:innen dem Interventionsarm und 296 Patient:innen dem Kontrollarm zugeordnet AEOSI: Adverse Events of Special Interest; APaT: All-Participants-as-Treated; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ITT: Intention-To-Treat; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für die Studie KEYNOTE 811 als niedrig eingestuft.

Die Erhebung des Endpunkts erfolgte bei der Studie KEYNOTE 811 verblindet. Der Endpunkt Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI) wurde innerhalb der APaT-Population ausgewertet. Diese umfasst alle Patient:innen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren, liegen nicht vor. Auch gibt es keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

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

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

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

Tabelle 4-50: Ergebnisse für den Endpunkt Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 811 ^a	Pembrolizumab + Trastuzumab + FP oder CAPOX			Placebo + Trastuzumab + FP oder CAPOX			Pembrolizumab + Trastuzumab + FP oder CAPOX vs. Placebo + Trastuzumab + FP oder CAPOX	
	N ^b	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Wochen [95 %-KI]	N ^b	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] ^d	p-Wert ^{d,e}
Schwerwiegende AEOSI	298	33 (11,1)	Nicht erreicht [-; -]	295	14 (4,7)	Nicht erreicht [-; -]	2,19 [1,17; 4,10]	0,014
Schwere AEOSI (CTCAE-Grad 3-5)	298	33 (11,1)	Nicht erreicht [-; -]	295	10 (3,4)	Nicht erreicht [-; -]	3,00 [1,48; 6,09]	0,002

a: Datenschnitt: 29. März 2023

b: Anzahl der Patient:innen: All-Participants-as-Treated Population (CPS \geq 1)

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

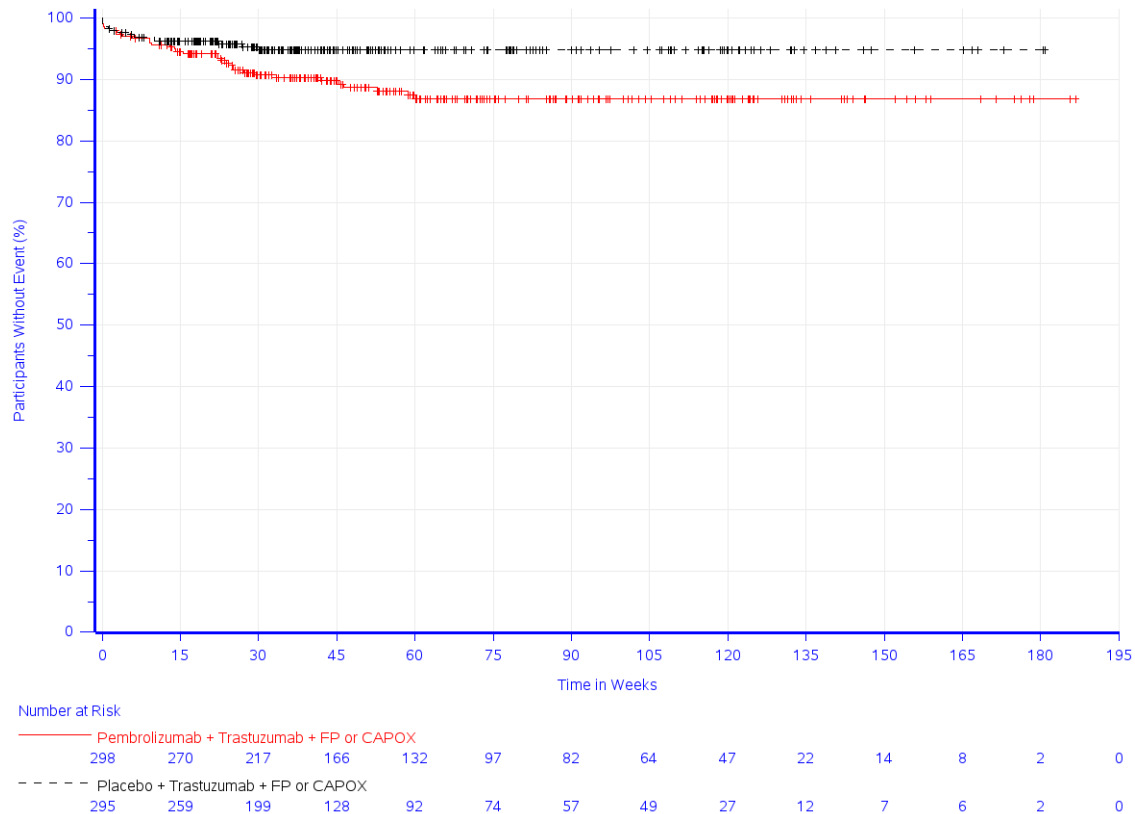
d: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate (Wald-Konfidenzintervall)

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

5-FU: 5-Fluorouracil; AEOSI: Adverse Events of Special Interest; CAPOX: Capecitabin + Oxaliplatin; CPS: Combined Positive Score; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; FP: 5-FU + Cisplatin; KI: Konfidenzintervall

Schwerwiegende AEOSI

In der Studie KEYNOTE 811 zeigt sich hinsichtlich der Zeit bis zum ersten Auftreten eines schwerwiegenden AEOSI ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 2,19 [1,17; 4,10]; $p = 0,014$) zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Trastuzumab und Chemotherapie. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wurde bei Patient:innen, die mit Pembrolizumab in Kombination mit Trastuzumab und Chemotherapie behandelt wurden, und auch bei Patient:innen, die Placebo in Kombination mit Trastuzumab und Chemotherapie erhalten haben, nicht erreicht (Tabelle 4-50; Abbildung 44).



Study: KEYNOTE 811 (Database Cutoff Date: 29MAR2023)
Serious Adverse Event of Special Interest

Abbildung 44: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schwerwiegende AEOSI der Studie KEYNOTE 811 (PD-L1 CPS ≥ 1)

AEOSI: Adverse Events of Special Interest; CPS: Combined Positive Score; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1

Schwere AEOSI (CTCAE-Grad 3-5)

In der Studie KEYNOTE 811 zeigt sich hinsichtlich der Zeit bis zum ersten Auftreten eines schweren AEOSI (CTCAE-Grad 3-5) ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 3,00 [1,48; 6,09]; $p = 0,002$) zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Trastuzumab und Chemotherapie. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wurde bei Patient:innen, die mit Pembrolizumab in Kombination mit Trastuzumab und Chemotherapie behandelt wurden, und auch bei Patient:innen, die Placebo in Kombination mit Trastuzumab und Chemotherapie erhalten haben, nicht erreicht (Tabelle 4-50; Abbildung 45).

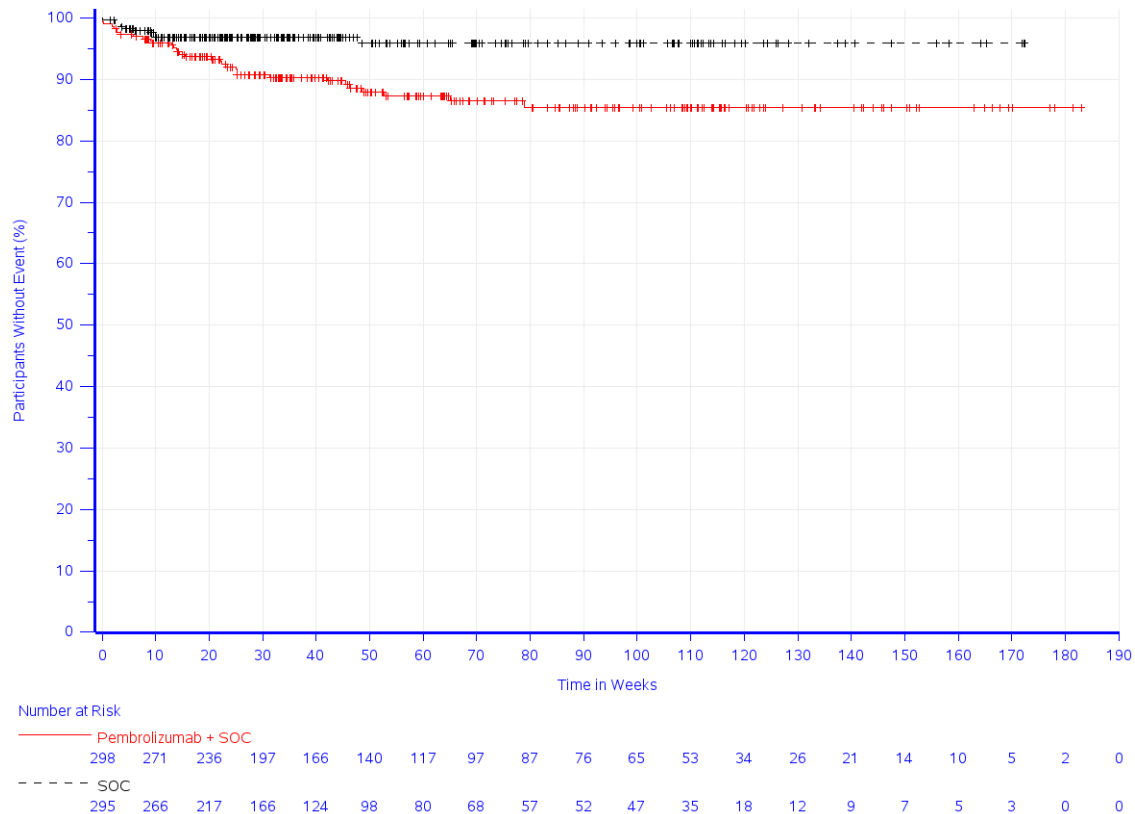


Abbildung 45: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schwere AEOSI (CTCAE-Grad 3-5) der Studie KEYNOTE 811 (PD-L1 CPS ≥ 1)

AEOSI: Adverse Events of Special Interest; CPS: Combined Positive Score; CTCAE: Common Terminology Criteria of Adverse Events; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; SOC: Systemorganklasse

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

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

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

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.¹⁶

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

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

¹⁶ unbesetzt

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

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

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

Tabelle 4-51 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

Endpunktkategorie Endpunkt	Geschlecht (Männlich vs. Weiblich)	Alter (<65 Jahre vs. ≥65 Jahre)	ECOG Leistungsstatus (0 vs. 1)	Region (West-Europa Israel/Nordamerika/ Australien vs. Asien vs. Rest der Welt)	Chemotherapie (FP vs. CAPOX)	MSI Status (MSI High vs. Nicht-MSI High)	Primäre Lokalisation (Magen vs. GEJ)	Histologischer Subtyp (Diffus vs. Dünndarm vs. Nicht Determinierbar)	Tumorlast (< Median vs. ≥ Median)	Anzahl der Metastasen (≤ 2 vs. ≥ 3)	Vorangegangene Gastrektomie (Ja vs. Nein)	Abstammung (Definition II) (Asiatisch vs. Nicht-Asiatisch)
KEYNOTE 811												
Mortalität												
Gesamtüberleben	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
Morbidität												
Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod	○	○	○	○	○	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand	○	○	○	○	○	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
Ergänzende Morbiditätsendpunkte ^a	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität												
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	○	○	○	○	○	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
Nebenwirkungen												
Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten ^b	○	○	○	○	○	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.

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

Endpunktkategorie Endpunkt	Geschlecht (Männlich vs. Weiblich)	Alter (<65 Jahre vs. ≥65 Jahre)	ECOG Leistungsstatus (0 vs. 1)	Region (West-Europa Israel/Nordamerika/ Australien vs. Asien vs. Rest der Welt)	Chemotherapie (FP vs. CAPOX)	MSI Status (MSI High vs. Nicht-MSI High)	Primäre Lokalisation (Magen vs. GEJ)	Histologischer Subtyp (Diffus vs. Dünndarm vs. Nicht Determinierbar)	Tumorlast (< Median vs. ≥ Median)	Anzahl der Metastasen (≤2 vs. ≥3)	Vorangegangene Gastrektomie (Ja vs. Nein)	Abstammung (Definition II) (Asiatisch vs. Nicht-Asiatisch)
KEYNOTE 811												
Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT) ^c	○ ^d	○ ^d	○ ^d	○ ^d	○ ^d	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI) ^e	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
<p>●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse. n. d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt</p> <p>a: Ergänzende Morbiditätsendpunkte: Progressionsfreies Überleben, Objektive Ansprechrate, Zeit bis zum Ansprechen und Dauer des Ansprechens</p> <p>b: Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten: Unerwünschte Ereignisse gesamt, Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) und Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse. Der Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt wird ergänzend dargestellt</p> <p>c: Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT): Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT), Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) und Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT). Auf eine Darstellung von Subgruppen für den Endpunkt Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (SOC und PT) wird verzichtet</p> <p>d: Für SOC/PT werden Subgruppen dargestellt, falls folgende Kriterien erfüllt sind (Subgruppen für a priori definierte Ereignisse (z. B. SMQ) werden unabhängig von den beiden Kriterien berichtet):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Jeweilige SOC/PT überschreitet Inzidenzgrenzen (siehe Abschnitt 4.2.5.5) UND - Signifikanter Unterschied der jeweiligen SOC / PT bei Betrachtung der Zielpopulation <p>e: Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI): Schwerwiegende AEOSI und Schwere AEOSI (CTCAE-Grad 3-5). Der Endpunkt wird ergänzend dargestellt, auf Subgruppenanalysen wird verzichtet</p> <p>AEOSI: Adverse Events of Special Interest; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; GEJ: Gastroesophageal Junction; n. d.: Nicht durchgeführt; PT: Preferred Terms; SMQ: Standardised MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities) Queries; SOC: Systemorganklasse</p>												

Für die Studie KEYNOTE 811 wurden umfangreiche Subgruppenanalysen durchgeführt. Eine detaillierte Übersicht über das Vorgehen zur Auswahl der Endpunkte und der zugehörigen Subgruppenmerkmale ist Tabelle 4-6 zu entnehmen. Die Matrix der Subgruppenanalysen ist in Tabelle 4-51 dargestellt.

Die Prüfung des Vorliegens einer möglichen Effektmodifikation erfolgte, wie in Abschnitt 4.2.5.5 beschrieben, innerhalb eines strukturierten, mehrstufigen Prozesses, dessen zentraler Ausgangspunkt die Durchführung eines geeigneten Interaktions- oder Homogenitätstests ist. Im vorliegenden Fall wurde hierfür ein Cox-Proportional-Hazard-Modell gewählt.

Bei der Interpretation der Ergebnisse der Interaktionstests ist das Problem der Multiplizität zu beachten. Dies bedeutet, dass bei der Testung einer größeren Anzahl statistischer Hypothesen – wie hier durch die Durchführung der Interaktionstests – eine gewisse Anzahl der Tests bereits aufgrund der angenommenen Irrtumswahrscheinlichkeit von $\alpha = 5\%$ zu einem falsch positiven Ergebnis führt.

Für dieses Dossier wurden im Rahmen der Subgruppenanalysen insgesamt 197 Testungen durchgeführt (vgl. Tabelle 4-52). Bei einer angenommenen Irrtumswahrscheinlichkeit von $\alpha = 5\%$ ist demnach statistisch mit etwa 10 falsch positiven Ergebnissen in den Interaktionstestungen zu rechnen, tatsächlich beobachtet wurden 5 positive Interaktionstests. Geht man davon aus, dass alle Testungen vollständig unabhängig sind, wäre unter den genannten Umständen und selbst bei Abwesenheit tatsächlicher Effektmodifikationen alleine aufgrund des Zufalls mit einer Wahrscheinlichkeit von 97,1 % mindestens eine solche Anzahl positiver Tests zu erwarten gewesen. Die Wahrscheinlichkeit, dass kein positiver Test beobachtet wird, beträgt unter den gleichen Bedingungen $< 0,1\%$.

Tabelle 4-52: Berechnungen zum Problem der Multiplizität im Zusammenhang mit Subgruppenanalysen

Anzahl insgesamt durchgeführter Testungen^a	197
Anzahl tatsächlich beobachteter positiver Interaktionstests ($\alpha=0,05$)	5
Anzahl statistisch zu erwartender falsch positiver Interaktionstests bei $\alpha=0,05$	10
Wahrscheinlichkeit zur Beobachtung von mindestens 27 falsch positiven Interaktionstests^b	97,1 %
Wahrscheinlichkeit zur Beobachtung von keinem falsch positiven Interaktionstest^b	$< 0,1\%$
a: Mortalität: 1 Endpunkt mit jeweils 12 Subgruppen abzüglich 1 „n. c.“ = 11 Testungen Morbidität: 19 Endpunkte mit jeweils 5 Subgruppen abzüglich 5 „n. c.“ = 90 Testungen Gesundheitsbezogene Lebensqualität: 6 Endpunkte mit jeweils 5 Subgruppen = 30 Testungen Nebenwirkungen: 14 Endpunkte mit jeweils 5 Subgruppen abzüglich 4 „n. c.“ = 66 Testungen b: Grundannahmen: Interaktionstests sind vollständig unabhängig, es besteht keine tatsächliche Effektmodifikation Quelle: eigene Berechnung durch MSD n. c.: Nicht berechnet	

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

4.3.1.3.2.1 Überblick über Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-53 bis Tabelle 4-59 die Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt in tabellarischer Form dar, und zwar für jede einzelne Studie separat. Kennzeichnen Sie dabei statistisch signifikante ($p < 0,05$) Interaktionsterme.

Die folgenden Tabellen (Tabelle 4-53 bis Tabelle 4-59) zeigen in einer Übersicht die Ergebnisse sämtlicher Interaktionstests, die für Subgruppenanalysen der Endpunkte aus der Studie KEYNOTE 811 durchgeführt wurden.

Insgesamt wurden fünf positive Interaktionstests beobachtet

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

Positiver Interaktionstest bei der Krankheitssymptomatik für die Symptomskala Reflux anhand des EORTC QLQ-STO22 ($p = 0,025$)

Positiver Interaktionstest bei der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität für die Funktionsskala Kognitive Funktion anhand des EORTC QLQ-C30 ($p = 0,005$)

Positiver Interaktionstest bei den schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad 3-5) ($p = 0,019$) und bei den Therapieabbrüchen wegen unerwünschter Ereignisse ($p = 0,016$)

- Chemotherapie (FP vs. CAPOX):

Positiver Interaktionstest bei den Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) in der PT Hypothyreose (SOC Endokrine Erkrankungen) ($p = 0,014$)

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

Mortalität

Gesamtüberleben

Tabelle 4-53: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie KEYNOTE 811 (PD-L1 CPS ≥ 1) für den Endpunkt Gesamtüberleben (Teil 1)

Studie: KEYNOTE 811 ^a	p-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe ^b					
	Geschlecht	Alter	ECOG-Leistungsstatus	Region	Chemotherapie	MSI Status
Mortalität						
Gesamtüberleben	0,073	0,070	0,759	0,064	0,890	n. c.

Tabelle 4-54: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie KEYNOTE 811 (PD-L1 CPS ≥ 1) für den Endpunkt Gesamtüberleben (Teil 2)

Studie: KEYNOTE 811 ^a	P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe ^b					
	Primäre Lokalisation	Histologischer Subtyp	Tumorlast	Anzahl der Metastasen	Vorangegangene Gastrektomie	Abstammung (Definition II)
Mortalität						
Gesamtüberleben	0,185	0,183	0,300	0,915	0,735	0,056

a: Datenschnitt: 29. März 2023

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

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; MSI: Mikrosatelliten-Instabilität; n. c.: not calculated (nicht berechnet; mindestens 10 Patient:innen in jeder Subgruppe und mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppen notwendig)

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

Morbidität

Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod

Tabelle 4-55: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie KEYNOTE 811 (PD-L1 CPS \geq 1) für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod

Studie: KEYNOTE 811 ^a	P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe ^b				
	Geschlecht	Alter	ECOG-Leistungsstatus	Region	Chemotherapie
Mortalität					
Onkologische Folgetherapie oder Tod	0,055	0,368	0,985	0,478	0,574
a: Datenschnitt: 29. März 2023					
b: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung und Subgruppe als Kovariate und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert anhand Likelihood Ratio Test)					
ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group					

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

Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand

Tabelle 4-56: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie KEYNOTE 811 (PD-L1 CPS ≥ 1) für die Endpunkte Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ C30 und EORTC QLQ-STO22) und Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Studie: KEYNOTE 811 ^a	P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe ^b				
	Geschlecht	Alter	ECOG-Leistungsstatus	Region	Chemotherapie
EORTC QLQ-C30 Symptomskalen (10 Punkte)					
Erschöpfung	0,702	0,268	0,617	0,227	0,423
Übelkeit und Erbrechen	0,553	0,295	0,525	0,879	0,899
Schmerzen	0,323	0,877	0,950	0,658	0,490
Dyspnoe	0,644	0,970	0,249	0,278	0,607
Schlaflosigkeit	0,662	0,195	0,626	0,941	0,589
Appetitverlust	0,841	0,582	0,707	0,495	0,731
Verstopfung	0,919	0,935	0,352	0,706	0,556
Diarrhö	0,685	0,682	0,410	0,125	0,236
EORTC QLQ-STO22 Symptomskalen (10 Punkte)					
Angst	0,337	0,241	0,143	0,590	0,250
Körperbild	0,649	0,540	0,359	0,568	0,204
Mundtrockenheit	0,428	0,194	0,372	0,979	0,054
Dysphagie	0,333	0,173	0,848	0,085	0,849
Einschränkungen beim Essen	0,485	0,489	0,879	0,812	0,191
Haarausfall	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.
Schmerzen	0,232	0,632	0,369	0,893	0,331
Reflux	0,566	0,025^c	0,909	0,505	0,101
Geschmacksstörungen	0,612	0,321	0,984	0,253	0,734
EQ-5D (15 Punkte)					
VAS-Wert	0,658	0,400	0,798	0,060	0,680
a: Datenschnitt: 29. März 2023 b: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung und Subgruppe als Kovariate und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert anhand Likelihood Ratio Test) c: p-Wert des Interaktionstests kleiner als 0,05 ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Core 30; EORTC QLQ-STO22: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Gastric Cancer 22 items; EQ-5D: European Quality of Life 5 Dimensions; n.c.: not calculated (nicht berechnet; mindestens 10 Patient:innen in jeder Subgruppe und mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppen notwendig); VAS: Visuelle Analogskala					

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

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Tabelle 4-57: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie KEYNOTE 811 (PD-L1 CPS ≥ 1) für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)

Studie: KEYNOTE 811 ^a	P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe ^b				
	Geschlecht	Alter	ECOG-Leistungsstatus	Region	Chemotherapie
EORTC QLQ-C30 Globaler Gesundheitsstatus (10 Punkte)					
Globaler Gesundheitsstatus	0,612	0,841	0,348	0,673	0,372
EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen (10 Punkte)					
Körperliche Funktion	0,548	0,552	0,563	0,356	0,640
Rollenfunktion	0,770	0,469	0,956	0,265	0,260
Emotionale Funktion	0,627	0,100	0,926	0,934	0,238
Kognitive Funktion	0,744	0,005^c	0,405	0,612	0,089
Soziale Funktion	0,352	0,172	0,399	0,823	0,405
a: Datenschnitt: 29. März 2023					
b: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung und Subgruppe als Kovariate und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert anhand Likelihood Ratio Test)					
c: p-Wert des Interaktionstests kleiner als 0,05					
ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Core 30; QoL: Quality of Life					

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

Nebenwirkungen

Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten

Tabelle 4-58: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie KEYNOTE 811 (PD-L1 CPS \geq 1) für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten

Studie: KEYNOTE 811 ^a	P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe ^b				
	Geschlecht	Alter	ECOG-Leistungsstatus	Region	Chemotherapie
Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten					
Unerwünschte Ereignisse	0,981	0,193	0,572	0,298	0,885
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	0,879	0,188	0,517	0,142	0,951
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)	0,950	0,019^c	0,815	0,972	0,331
Therapieabbruch wegen Unerwünschter Ereignisse	0,764	0,016^c	0,346	0,419	0,199
a: Datenschnitt: 29. März 2023					
b: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung und Subgruppe als Kovariate und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert anhand Likelihood Ratio Test)					
c: p-Wert des Interaktionstests kleiner als 0,05					
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group					

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

Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT)

Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT)

Tabelle 4-59: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie KEYNOTE 811 (PD-L1 CPS ≥ 1) für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT)

Studie: KEYNOTE 811 ^a	P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe ^b				
	Geschlecht	Alter	ECOG-Leistungsstatus	Region	Chemotherapie
Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT)^c					
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.
Leukopenie	0,356	0,455	0,443	0,365	0,623
Endokrine Erkrankungen	0,801	0,243	0,151	0,231	0,573
Hypothyreose	0,910	0,579	0,766	0,224	0,014^d
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.
Asthenie	0,957	0,756	0,428	0,899	0,941
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	0,402	0,320	0,406	0,542	0,495
Erkrankungen des Nervensystems	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.
Polyneuropathie	0,565	n.c.	0,266	0,710	0,998
Psychiatrische Erkrankungen	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.
Depression	0,051	n.c.	n.c.	n.c.	0,261
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	0,974	0,593	0,648	0,869	0,609
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.
Pneumonitis	0,651	0,143	0,208	0,603	0,531
a: Datenschnitt: 29. März 2023					
b: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung und Subgruppe als Kovariate und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert anhand Likelihood Ratio Test)					
c: Eine Systemorganklasse oder ein spezifisches unerwünschtes Ereignis werden dargestellt, wenn Ereignisse bei mindestens 10 % der Patient:innen in einem Studienarm ODER Ereignisse bei mindestens 10 Patient:innen und bei mindestens 1 % der Patient:innen in einem Studienarm auftreten und ein signifikanter Unterschied bei Betrachtung der Zielpopulation vorliegt (p < 0,05)					
d: p-Wert des Interaktionstests kleiner als 0,05					
ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; n.c: not calculated (nicht berechnet; mindestens 10 Patient:innen in jeder Subgruppe und mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppen notwendig); n.p.: not performed (nicht durchgeführt; kein signifikanter Unterschied bei Betrachtung der Zielpopulation); PT: Preferred Terms; SOC: Systemorganklasse					

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT)

Es wurden keine Subgruppenanalysen zum Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) durchgeführt, da die Analysen in der Subpopulation ($CPS \geq 1$) keine signifikanten Ergebnisse zeigten.

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

Es wurden keine Subgruppenanalysen zum Endpunkt schweren unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) durchgeführt, da die Analysen in der Subpopulation ($CPS \geq 1$) keine signifikanten Ergebnisse zeigten.

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

Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.

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

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

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

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

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

Mortalität***Gesamtüberleben***

Es traten keine positiven Interaktionstests auf.

Morbidität***Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod***

Es traten keine positiven Interaktionstests auf.

Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand

EORTC QLQ-STO22: Symptomskala Reflux

Tabelle 4-60: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) für den Endpunkt Krankheitssymptomatik für die Symptomskala Reflux des EORTC QLQ-STO22 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 811 ^a	Pembrolizumab + Trastuzumab + FP oder CAPOX			Placebo + Trastuzumab + FP oder CAPOX			Pembrolizumab + Trastuzumab + FP oder CAPOX vs. Placebo + Trastuzumab + FP oder CAPOX		p-Wert für Interaktionstest ^f
EORTC QLQ-STO22 Reflux (10 Punkte)	Patient:innen mit Ereignis N ^b n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Monaten [95 %-KI]	Patient:innen mit Ereignis N ^b n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] ^d	p-Wert ^{d,e}			
Alter									
< 65 Jahre	160 (50,6)	81 7,59 [2,89; -]	155 (54,2)	84 6,05 [3,29; 10,38]	0,92 [0,68; 1,25]	0,6021		0,025	
≥ 65 Jahre	111 (59,5)	66 2,79 [1,45; 6,24]	118 (42,4)	50 9,33 [3,42; -]	1,58 [1,09; 2,28]	0,0152			

a: Datenschnitt: 29. März 2023
b: Anzahl der Patient:innen: Full-Analysis-Set Population mit Baselineerhebung (CPS>=1)
c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten
d: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate (Wald-Konfidenzintervall)
e: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme)
f: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung und Subgruppe als Kovariate und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert anhand Likelihood Ratio Test)
5-FU: 5-Fluorouracil; CAPOX: Capecitabin + Oxaliplatin; CPS: Combined Positive Score; EORTC QLQ-STO22: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Gastric Cancer 22 items; FP: 5-FU + Cisplatin; KI: Konfidenzintervall

Für den Endpunkt Krankheitssymptomatik für die Symptomskala Reflux lässt sich eine potenzielle Effektmodifikation in der Subgruppe nach Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre) beobachten.

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von $p = 0,025$ ergibt sich in der Kategorie ≥ 65 Jahre ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 1,58 [1,09; 2,28]; $p = 0,0152$) zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Trastuzumab und Chemotherapie gegenüber Placebo in Kombination mit Trastuzumab und Chemotherapie. In der Kategorie < 65 Jahre zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,92 [0,68, 1,25]; $p = 0,6021$) zwischen den beiden Behandlungsarmen.

Im Hinblick auf die Problematik des multiplen Testens, insbesondere im Zusammenhang mit der großen Anzahl an Tests, die für die Subgruppenanalysen durchgeführt werden, wird insgesamt nur von einer scheinbaren Effektmodifikation für den Endpunkt Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand für die Symptomskala Reflux des EORTC QLQ-STO22 in der Subgruppe Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre) als Folge eines falsch positiven Interaktionstests ausgegangen.

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

Tabelle 4-61: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität für die Funktionsskala Kognitive Funktion des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 811 ^a	Pembrolizumab + Trastuzumab + FP oder CAPOX			Placebo + Trastuzumab + FP oder CAPOX			Pembrolizumab + Trastuzumab + FP oder CAPOX vs. Placebo + Trastuzumab + FP oder CAPOX		p-Wert für Interaktions test ^f
EORTC QLQ-C30 Kognitive Funktion (10 Punkte)	Patient:innen mit Ereignis N ^b	Mediane Ereigniszeit ^c in Monaten [95 %-KI]	Patient:innen mit Ereignis N ^b	Mediane Ereigniszeit ^c in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] ^d	p-Wert ^{de}			
Alter									
< 65 Jahre	160	81 (50,6)	6,21 [4,14; -]	155	90 (58,1)	4,37 [2,50; 6,97]	0,80 [0,59; 1,08]	0,1465	0,005
≥ 65 Jahre	112	70 (62,5)	4,17 [2,69; 7,33]	119	50 (42,0)	7,56 [4,70; -]	1,56 [1,08; 2,24]	0,0169	

a: Datenschnitt: 29. März 2023
b: Anzahl der Patient:innen: Full-Analysis-Set Population mit Baselineerhebung (CPS>=1)
c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten
d: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate (Wald-Konfidenzintervall)
e: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme)
f: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung und Subgruppe als Kovariate und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert anhand Likelihood Ratio Test)
5-FU: 5-Fluorouracil; CAPOX: Capecitabin + Oxaliplatin; CPS: Combined Positive Score; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Core 30; FP: 5-FU + Cisplatin; KI: Konfidenzintervall

Für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität für die Funktionsskala Kognitive Funktion lässt sich eine potenzielle Effektmodifikation in der Subgruppe nach Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre) beobachten.

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von $p = 0,005$ ergibt sich in der Kategorie ≥ 65 Jahre ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 1,56 [1,08; 2,24]; $p = 0,0169$) zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Trastuzumab und Chemotherapie gegenüber Placebo in Kombination mit Trastuzumab und Chemotherapie. In der Kategorie < 65 Jahre zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,80 [0,59; 1,08]; $p = 0,1465$) zwischen den beiden Behandlungsarmen.

Im Hinblick auf die Problematik des multiplen Testens, insbesondere im Zusammenhang mit der großen Anzahl an Tests, die für die Subgruppenanalysen durchgeführt werden, wird insgesamt nur von einer scheinbaren Effektmodifikation für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität für die Funktionsskala Kognitive Funktion des EORTC-QLQ-C30 in der Subgruppe Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre) als Folge eines falsch positiven Interaktionstests ausgegangen.

Nebenwirkungen***Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten***

Es traten keine positiven Interaktionstests auf.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Es traten keine positiven Interaktionstests auf.

Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)

Tabelle 4-62: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 811 ^a	Pembrolizumab + Trastuzumab + FP oder CAPOX			Placebo + Trastuzumab + FP oder CAPOX			Pembrolizumab + Trastuzumab + FP oder CAPOX vs. Placebo + Trastuzumab + FP oder CAPOX		p-Wert für Interaktionstest ^f	
	Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)	Patient:innen mit Ereignis N ^b n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Wochen [95 %-KI]	Patient:innen mit Ereignis N ^b n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] ^d	p-Wert ^{d,e}			
Alter										
< 65 Jahre	174	135 (77,6)	13,29 [9,71; 18,29]	164	99 (60,4)	19,00 [12,43; 38,86]	1,36 [1,05; 1,76]	0,0201		0,019
≥ 65 Jahre	124	85 (68,5)	14,43 [9,71; 23,14]	131	95 (72,5)	12,14 [8,57; 16,00]	0,86 [0,64; 1,15]	0,3076		

a: Datenschnitt: 29. März 2023
b: Anzahl der Patient:innen: All-Participants-as-Treated Population (CPS>=1)
c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten
d: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate (Wald-Konfidenzintervall)
e: Zweistufiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme)
f: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung und Subgruppe als Kovariate und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert anhand Likelihood Ratio Test)
5-FU: 5-Fluorouracil; CAPOX: Capecitabin + Oxaliplatin; CPS: Combined Positive Score; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; FP: 5-FU + Cisplatin; KI: Konfidenzintervall

Für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) lässt sich eine potenzielle Effektmodifikation in der Subgruppe nach Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre) beobachten.

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von $p = 0,019$ ergibt sich in der Kategorie < 65 Jahre ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 1,36 [1,05; 1,76]; $p = 0,0201$) zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Trastuzumab und Chemotherapie gegenüber Placebo in Kombination mit Trastuzumab und Chemotherapie. In der Subgruppe ≥ 65 Jahre zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,86 [0,64; 1,15]; $p = 0,3076$) zwischen den beiden Behandlungsarmen.

Therapieabbruch wegen Unerwünschter Ereignisse

Tabelle 4-63: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) für den Endpunkt Therapieabbruch wegen Unerwünschter Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 811 ^a	Pembrolizumab + Trastuzumab + FP oder CAPOX			Placebo + Trastuzumab + FP oder CAPOX			Pembrolizumab + Trastuzumab + FP oder CAPOX vs. Placebo + Trastuzumab + FP oder CAPOX		p-Wert für Interaktions test ^f
Therapieabbruch wegen Unerwünschter Ereignisse	Patient:innen mit Ereignis N ^b	Mediane Ereigniszeit ^c in Wochen [95 %-KI]	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Patient:innen mit Ereignis N ^b	Mediane Ereigniszeit ^c in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] ^d	p-Wert ^{d,e}		
Alter									
< 65 Jahre	174	67 (38,5)	101,57 [54,86; -]	164	42 (25,6)	Nicht erreicht [-; -]	1,47 [1,00; 2,17]	0,0486	0,016
≥ 65 Jahre	124	60 (48,4)	55,29 [28,29; 118,00]	131	66 (50,4)	30,00 [20,57; -]	0,78 [0,55; 1,11]	0,1616	

a: Datenschnitt: 29. März 2023
b: Anzahl der Patient:innen: All-Participants-as-Treated Population (CPS>=1)
c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten
d: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate (Wald-Konfidenzintervall)
e: Zweistufiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme)
f: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung und Subgruppe als Kovariate und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert anhand Likelihood Ratio Test)
5-FU: 5-Fluorouracil; CAPOX: Capecitabin + Oxaliplatin; CPS: Combined Positive Score; FP: 5-FU + Cisplatin; KI: Konfidenzintervall

Für den Endpunkt Therapieabbruch wegen Unerwünschter Ereignisse lässt sich eine potenzielle Effektmodifikation in der Subgruppe nach Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre) beobachten.

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von $p = 0,016$ ergibt sich in der Kategorie < 65 Jahre ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 1,47 [1,00; 2,17]; $p = 0,0486$) zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Trastuzumab und Chemotherapie gegenüber Placebo in Kombination mit Trastuzumab und Chemotherapie. In der Subgruppe ≥ 65 Jahre zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,78 [0,55; 1,11]; $p = 0,1616$) zwischen den beiden Behandlungsarmen.

Im Hinblick auf die Problematik des multiplen Testens, insbesondere im Zusammenhang mit der großen Anzahl an Tests, die für die Subgruppenanalysen durchgeführt werden, wird insgesamt nur von einer scheinbaren Effektmodifikation für die Endpunkte Schwere unerwünschte Ereignisse durch das Merkmal Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre) und Therapieabbruch wegen Unerwünschter Ereignisse durch das Merkmal (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre) als Folge eines falsch positiven Interaktionstests ausgegangen.

Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT)

Tabelle 4-64: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) in der PT Hypothyreose (SOC Endokrine Erkrankungen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 811 ^a	Pembrolizumab + Trastuzumab + FP oder CAPOX			Placebo + Trastuzumab + FP oder CAPOX			Pembrolizumab + Trastuzumab + FP oder CAPOX vs. Placebo + Trastuzumab + FP oder CAPOX		p-Wert für Interaktions test ^f
Unerwünschte Ereignisse	N ^b	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Wochen [95 %-KI]	N ^b	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] ^d	p-Wert ^{d,e}	
SOC: Endokrine Erkrankungen - PT*: Hypothyreose									
Chemotherapie									
CAPOX	251	32 (12,7)	Nicht erreicht [-; -]	253	9 (3,6)	Nicht erreicht [-; -]	3,22 [1,54; 6,76]	0,002	0,014
FP	47	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	42	2 (4,8)	114,4 [114,4; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0,222	
<p>a: Datenschnitt: 29. März 2023</p> <p>b: Anzahl der Patient:innen: All-Participants-as-Treated Population (CPS\geq1)</p> <p>c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten</p> <p>d: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate (Wald-Konfidenzintervall)</p> <p>e: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme)</p> <p>f: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung und Subgruppe als Kovariate und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert anhand Likelihood Ratio Test)</p> <p>g: Ein spezifisches unerwünschtes Ereignis wird dargestellt, wenn Ereignisse bei mindestens 10 % der Patient:innen in einem Studienarm ODER Ereignisse bei mindestens 10 Patient:innen und bei mindestens 1 % der Patient:innen in einem Studienarm auftreten und ein signifikanter Unterschied bei Betrachtung der Zielpopulation vorliegt ($p < 0,05$) und der p-Wert der Interaktion kleiner als 0,05 ist.</p> <p>5-FU: 5-Fluorouracil; CAPOX: Capecitabin + Oxaliplatin; CPS: Combined Positive Score; FP: 5-FU + Cisplatin; KI: Konfidenzintervall; n.a.: not applicable (nicht anwendbar); PT: Preferred Terms; SOC: Systemorganklasse</p>									

Für den Endpunkt für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) in der PT Hypothyreose (SOC Endokrine Erkrankungen) lässt sich eine potenzielle Effektmodifikation in der Subgruppe nach Chemotherapie (FP vs. CAPOX) beobachten.

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von $p = 0,014$ ergibt sich in der Kategorie CAPOX ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 3,22 [1,54; 6,76]; $p = 0,002$) zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Trastuzumab und Chemotherapie gegenüber Placebo in Kombination mit Trastuzumab und Chemotherapie. In der Subgruppe FP zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: n. a. [n. a.; n. a.]; $p = 0,222$) zwischen den beiden Behandlungsarmen.

Im Hinblick auf die Problematik des multiplen Testens, insbesondere im Zusammenhang mit der großen Anzahl an Tests, die für die Subgruppenanalysen durchgeführt werden, wird insgesamt nur von einer scheinbaren Effektmodifikation für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) in der PT Hypothyreose (SOC Endokrine Erkrankungen)

durch das Merkmal Chemotherapie (FP vs. CAPOX) als Folge eines falsch positiven Interaktionstests ausgegangen.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT)

Es wurden keine Subgruppenanalysen zum Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) durchgeführt, da die Analysen in der Subpopulation ($CPS \geq 1$) keine signifikanten Ergebnisse zeigten.

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

Es wurden keine Subgruppenanalysen zum Endpunkt schweren unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) durchgeführt, da die Analysen in der Subpopulation ($CPS \geq 1$) keine signifikanten Ergebnisse zeigten.

Fazit zu den Subgruppenanalysen

In den Endpunktkategorien Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen liegen positive Interaktionstests ohne erkennbare Tendenz vor; es ist daher davon auszugehen, dass diese quantitativer Natur sind. In der Gesamtschau besteht keine unmittelbar erkennbare medizinische, biologische oder physiologische Rationale, die eine Effektmodifikation erklären könnte. Im Hinblick auf die Problematik des multiplen Testens, insbesondere im Zusammenhang mit der großen Anzahl an Tests, die für die Subgruppenanalysen durchgeführt werden, wird daher nur von einer scheinbaren Effektmodifikation als Folge eines falsch positiven Interaktionstests ausgegangen. Da sich keine statistisch signifikanten, entgegengesetzten Effekte innerhalb der Subgruppen über die verschiedenen Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte hinweg zeigen, werden die Ergebnisse der nutzenbewertungsrelevanten Population für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – RCT

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

KEYNOTE 811

Publikationen

Chung HC, Bang Y-J, S Fuchs C, Qin S-K, Satoh T, Shitara K, et al. First-line pembrolizumab/placebo plus trastuzumab and chemotherapy in HER2-positive advanced gastric cancer: KEYNOTE-811. *Future Oncology*. 2021;17(5):491-501. (85)

Janjigian YY, Kawazoe A, Bai Y, Xu J, Lonardi S, Metges JP, 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. (76)

Studienbericht

Merck & Co. Inc., Kenilworth NJ, USA. Studienbericht KEYNOTE 811: A Phase III, Randomized, Double-blind Trial Comparing Trastuzumab Plus Chemotherapy and Pembrolizumab With Trastuzumab Plus Chemotherapy and Placebo as First-line Treatment in Participants With HER2 Positive Advanced Gastric or Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma (KEYNOTE-811). 2022. (81)

Studienregistereinträge

ClinicalTrials.gov

ClinicalTrials.gov. A Phase III, Randomized, Double-blind Trial Comparing Trastuzumab Plus Chemotherapy and Pembrolizumab With Trastuzumab Plus Chemotherapy and Placebo as First-line Treatment in Participants With HER2 Positive Advanced Gastric or Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma (KEYNOTE 811). NCT03615326. 2022. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03615326> (77).

EU Clinical Trials Register

EU-Clinical Trials Register (EU-CTR). A Phase III, Randomized, Double-blind Trial Comparing Trastuzumab Plus Chemotherapy and Pembrolizumab With Trastuzumab Plus Chemotherapy and Placebo as First-line Treatment in Participants With HER2 Positive Advanced Gastric or Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma (KEYNOTE 811). 2018-000224-34. 2018. Verfügbar unter: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-000224-34> (78).

ICTRP Search Portal

WHO International Clinical Trial Registry Platform (ICTRP). A Phase III, Randomized, Double-blind Trial Comparing Trastuzumab Plus Chemotherapy and Pembrolizumab With Trastuzumab Plus Chemotherapy and Placebo as First-line Treatment in Participants With HER2 Positive Advanced Gastric or Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma (KEYNOTE 811). EUCTR2018-000224-34-DE. 0000. Verfügbar unter: <https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-000224-34-DE>. (79)

WHO International Clinical Trial Registry Platform (ICTRP). A Phase III, Randomized, Double-blind Trial Comparing Trastuzumab Plus Chemotherapy and Pembrolizumab With Trastuzumab Plus Chemotherapy and Placebo as First-line Treatment in Participants With HER2 Positive Advanced Gastric or Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma (KEYNOTE 811). EUCTR2018-000224-34-ES. 0000. Verfügbar unter: <https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-000224-34-ES>. (79)

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn indirekte Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen. Das ist dann möglich, wenn keine direkten Vergleichsstudien für das zu bewertende Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen.

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche identifiziert wurden und bewerten Sie darüber hinaus deren Ähnlichkeit. Begründen Sie darauf basierend den Ein- bzw. Ausschluss von Studien für die von Ihnen durchgeführten indirekten Vergleiche. Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der für indirekte Vergleiche herangezogenen Studien. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.**

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus indirekten Vergleichen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-65: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
Nicht zutreffend.					

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in drei Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-66: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Intervention	<Vergleichs- therapie 1>	<Vergleichs- therapie 2>	<Vergleichs- therapie 3>
Nicht zutreffend.					

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-67: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
	Nicht zutreffend.

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

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

Tabelle 4-68: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
	Nicht zutreffend					
ITT: Intention-To-Treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-69: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)
Nicht zutreffend	
RCT: Randomisierte kontrollierte Studie	

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Meta-Analysen dar. Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere inkonsistente Ergebnisse.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie***

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

*Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.***

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

Tabelle 4-70: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient:innen	Behandelnde Personen		
Nicht zutreffend						

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus nicht randomisierten vergleichenden Studien beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-71: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

Studie	<Mortalität>	<Gesundheitsbezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
Nicht zutreffend					

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Tabell 4-72: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend	

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

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

Tabelle 4-73: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
Nicht zutreffend				
ITT: Intention-To-Treat				

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.**

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie***

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungsaspekte.

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus weiteren Untersuchungen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-74: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
Nicht zutreffend					

4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-75: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die

Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.

4.3.2.3.4 Nicht zutreffend. Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

Die Ermittlung des Ausmaßes des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens von Pembrolizumab in Kombination mit Trastuzumab und Chemotherapie wird auf Grundlage der randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten, multizentrischen Phase-III-Studie KEYNOTE 811 vorgenommen.

Die KEYNOTE 811 zielt auf die Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Pembrolizumab in Kombination mit Trastuzumab und Chemotherapie zur Erstlinienbehandlung gegenüber Placebo in Kombination mit Trastuzumab und Chemotherapie zur Erstlinienbehandlung bei erwachsenen Patient:innen mit lokal fortgeschrittenem nicht resezierbarem oder metastasiertem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS \geq 1). Neben dem Gesamtüberleben und dem progressionsfreien Überleben als primäre Endpunkte der Studie, stehen auch weitere patientenrelevante Endpunkte zur Verfügung und ermöglichen somit eine valide Beurteilung des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens von Pembrolizumab in Kombination mit Trastuzumab und Chemotherapie.

MSD folgt der Entscheidung des G-BA und wählt Placebo in Kombination mit Trastuzumab und Chemotherapie für die unter Anwendungsgebiet A betrachtete Patientenpopulation als zVT (siehe auch Abschnitt 3.1.2 im Modul 3A). Damit erbringt MSD für das Anwendungsgebiet den Nachweis des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens gegenüber der vom G-BA definierten zVT anhand eines direkten Vergleichs (siehe Abschnitt 4.3.1.3).

Gemäß der Verfo des G-BA entspricht die Studie KEYNOTE 811 der Evidenzstufe Ib (3). Das Verzerrungspotenzial der Studie wurde als niedrig eingeschätzt, sodass von einer hohen Studienqualität ausgegangen werden kann (siehe Ausführungen in Abschnitt 4.3.1.2.2). Auf Endpunktebene kann im Hinblick auf das Gesamtüberleben, die Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod, Krankheitssymptomatik, Gesundheitszustand und den Nebenwirkungen von einem niedrigen Verzerrungspotenzial und damit einer hohen Ergebnissicherheit ausgegangen werden.

Insgesamt erlaubt die Studie KEYNOTE 811 einen aussagekräftigen Nachweis über den Zusatznutzen von Pembrolizumab in Kombination mit Trastuzumab und Chemotherapie und die Aussagesicherheit der Ergebnisse ist als hoch einzustufen. Demzufolge lässt sich auf deren Basis ein Hinweis für den Zusatznutzen von Pembrolizumab in Kombination mit Trastuzumab und Chemotherapie ableiten.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie worin der Zusatznutzen besteht.

Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.

Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*

- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

Die Ableitung des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens im vorliegenden Anwendungsgebiet erfolgt auf Basis der Teilpopulation der Patient:innen mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS \geq 1) der Studie KEYNOTE 811.

Im Einzelnen begründet sich der medizinische Nutzen und medizinische Zusatznutzen von Pembrolizumab in Kombination mit Trastuzumab und Chemotherapie zur Erstlinienbehandlung bei erwachsenen Patient:innen mit lokal fortgeschrittenem nicht resezierbarem oder metastasiertem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS \geq 1) in Bezug auf die Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen wie folgt:

Mortalität

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied HR [95 %-KI]: 0,77 [0,63; 0,93]; p = 0,007) zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Trastuzumab und Chemotherapie. Das entspricht einer Verringerung des Sterberisikos für die Patient:innen im Interventionsarm im Vergleich zum Kontrollarm um 23 %. Die Überlebenszeit liegt bei Patient:innen, die mit Pembrolizumab in Kombination mit Trastuzumab und Chemotherapie behandelt wurden, im Median bei 20,0 Monaten und bei Patient:innen, die Placebo in Kombination mit Trastuzumab und Chemotherapie erhalten haben, bei 15,7 Monaten. Die Überlebensrate zu Monat 24 beträgt 42,5 % im Interventionsarm und 35,8 % im Kontrollarm, diese verdeutlicht die Überlegenheit von Pembrolizumab gegenüber Placebo in Kombination mit Trastuzumab und Chemotherapie.

Durch eine Behandlung mit Pembrolizumab kann von einer nachhaltigen und gegenüber der zVT bisher nicht erreichten großen Verbesserung des therapielevanten Nutzens ausgegangen werden. Die Überlebensdauer der Patient:innen konnte durch eine Behandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit Trastuzumab und Chemotherapie gegenüber Placebo in Kombination mit Trastuzumab und Chemotherapie beträchtlich verlängert werden und das Sterberisiko deutlich gesenkt werden.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben ist das Verzerrungspotenzial als niedrig zu bewerten und es ergibt sich somit ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** von Pembrolizumab in Kombination mit Trastuzumab und Chemotherapie gegenüber Placebo in Kombination mit Trastuzumab und Chemotherapie.

Morbidität

Zeit bis zu ersten Folgetherapie (oder Tod)

Für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,70 [0,58; 0,83]; $p = 0,001$) zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Trastuzumab und Chemotherapie gegenüber Placebo in Kombination mit Trastuzumab und Chemotherapie. Die mediane Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder dem Tod lag bei Patient:innen, die mit Pembrolizumab in Kombination mit Trastuzumab und Chemotherapie behandelt wurden, bei 12,9 Monaten und bei Patient:innen, die Placebo in Kombination mit Trastuzumab und Chemotherapie erhalten haben, bei 9,1 Monaten. Der Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie wird ergänzend dargestellt.

Für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod ist das Verzerrungspotenzial als niedrig zu bewerten und es ergibt sich somit ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** von Pembrolizumab in Kombination mit Trastuzumab und Chemotherapie gegenüber Placebo in Kombination mit Trastuzumab und Chemotherapie.

Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand

Für den Endpunkt Krankheitssymptomatik zeigt sich für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte beim European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Cancer 30 (EORTC QLQ-C30) in den Symptomskalen Diarrhö ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 1,30 [1,03; 1,63]; $p = 0,026$) zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Trastuzumab und Chemotherapie gegenüber Placebo in Kombination mit Trastuzumab und Chemotherapie. Der Unterschied spiegelt sich nicht in dem Auftreten der PT Diarrhö (SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts) wider. Der Anteil an Patient:innen mit Diarrhöen ist vergleichbar zwischen den Behandlungsarmen. Zudem ist die Diarrhö grundsätzlich eine durch den:die behandelnde:n Arzt:Ärztin gut therapierbare Nebenwirkung. Alle anderen Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 zeigen keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen.

Für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte lässt sich in den Symptomskalen des EORTC QLQ-STO22 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen feststellen.

Für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung des Gesundheitszustands bei der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D zeigt sich bei der Auswertung zur Verschlechterung um mindestens 15 Punkte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen.

Für die Endpunkte Krankheitssymptomatik (anhand des EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-STO22) und Gesundheitszustand (anhand der EQ-5D VAS) ist das Verzerrungspotenzial als niedrig zu bewerten. In der Gesamtschau ist somit ein **Zusatznutzen** von Pembrolizumab in Kombination mit Trastuzumab und Chemotherapie gegenüber Placebo in Kombination mit Trastuzumab und Chemotherapie als **nicht belegt** anzusehen.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigt sich für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte im globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigt sich für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte in der Funktionsskala Emotionale Funktion ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,75 [0,58; 0,97]; $p = 0,031$) zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Trastuzumab und Chemotherapie gegenüber Placebo in Kombination mit Trastuzumab und Chemotherapie. In der Funktionsskala Soziale Funktion zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 1,26 [1;01 1,57]; $p = 0,040$) zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Trastuzumab und Chemotherapie gegenüber Placebo in Kombination mit Trastuzumab und Chemotherapie. Alle anderen Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 zeigen keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen. Somit zeigen sich in den Funktionsskalen ein Vorteil und ein Nachteil unter der Behandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit Trastuzumab und Chemotherapie gegenüber Placebo in Kombination mit Trastuzumab und Chemotherapie, sowie keine statistisch signifikanten Unterschiede.

Für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität ist das Verzerrungspotenzial als niedrig zu bewerten und in der Gesamtschau ist somit ein **Zusatznutzen** von Pembrolizumab in Kombination mit Trastuzumab und Chemotherapie gegenüber Placebo in Kombination mit Trastuzumab und Chemotherapie als **nicht belegt** anzusehen.

Die Tatsache, dass im palliativen Setting trotz einer Hinzunahme einer aktiven Wirksubstanz während der Erstlinienbehandlung des lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierten HER2-positiven Adenokarzinoms des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs mit PD-L1-exprimierenden Tumoren ($CPS \geq 1$) die Lebensqualität von Pembrolizumab in Kombination mit Trastuzumab und Chemotherapie gegenüber Placebo in Kombination mit Trastuzumab und Chemotherapie nicht schlechter ist, ist für die Patient:innen als positiv anzusehen.

Nebenwirkungen

Bei den Gesamtraten der unerwünschten Ereignisse zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Dies ist besonders bemerkenswert, da es trotz einer Hinzunahme einer aktiven Wirksubstanz und einer längeren medianen Behandlungsdauer (10,2 Monate im Interventionsarm und 7,1 Monate im Kontrollarm) zu keiner Häufung an Schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen oder Schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad 3-5) bei Patient:innen kommt, die Pembrolizumab in Kombination mit Trastuzumab und Chemotherapie erhalten.

Für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten ist das Verzerrungspotenzial als niedrig zu bewerten und in der Gesamtschau ist somit ein **Zusatznutzen** von Pembrolizumab in Kombination mit Trastuzumab und Chemotherapie gegenüber Placebo in Kombination mit Trastuzumab und Chemotherapie als **nicht belegt** anzusehen.

Fazit

Die Ableitung des Zusatznutzens für Pembrolizumab in Kombination mit Trastuzumab und Chemotherapie zur Erstlinienbehandlung bei erwachsenen Patient:innen mit lokal fortgeschrittenem nicht resezierbarem oder metastasiertem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS \geq 1) basiert auf einer randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten, multi-zentrischen Phase-III-Studie gegenüber Placebo in Kombination mit Trastuzumab und Chemotherapie.

Durch eine Behandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit Trastuzumab und Chemotherapie kann von einer bisher nicht erreichten großen Verbesserung des therapierelevanten Nutzens gegenüber der zVT ausgegangen werden. Die Überlebensdauer der Patient:innen konnte durch eine Behandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit Trastuzumab und Chemotherapie beträchtlich verlängert und das Sterberisiko deutlich gesenkt werden.

Diese patientenrelevante Verbesserung spiegelt sich auch in der Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod wider, da die Patient:innen klinisch relevant länger vor einer Verschlechterung der Symptomatik, welche mit einer Folgetherapie einhergeht, geschützt werden.

Besonders bemerkenswert ist, dass trotz der Hinzunahme von Pembrolizumab im Vergleich zu Placebo zu Trastuzumab und Chemotherapie die Krankheitssymptomatik, Lebensqualität und Nebenwirkungen der Patient:innen nicht negativ beeinflusst werden. Dies ist als sehr positiv zu betrachten. Das Sicherheitsprofil von Pembrolizumab in Kombination mit Trastuzumab und Chemotherapie ist mit dem bekannten Sicherheitsprofil von Pembrolizumab vergleichbar.

Zusammenfassend handelt es sich bei Pembrolizumab um eine wirksame und verträgliche Therapieoption bei erwachsenen Patient:innen mit lokal fortgeschrittenem nicht resezierbarem oder metastasiertem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS \geq 1). In der Gesamtschau ergibt sich somit ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** von Pembrolizumab in Kombination mit Trastuzumab und Chemotherapie.

4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-76: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erstlinienbehandlung des lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierenden HER2-positiven Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs bei Erwachsenen mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS \geq 1)	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
CPS: Combined Positive Score; HER2: Human Epidermal Growth Factor Receptor 2; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1	

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Nicht zutreffend.

4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Nicht zutreffend.

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

Nicht zutreffend.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005¹⁷, Molenberghs 2010¹⁸). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006¹⁹) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%- Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006²⁰) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
- Untersuchungen zur Robustheit
- ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

¹⁷ Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.

¹⁸ Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. *Stat Methods Med Res* 2010; 19(3): 205-236.

¹⁹ Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. *Pharm Stat* 2006; 5(3): 173-186.

²⁰ Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. *Stat Med* 2006; 25(2): 183-203.

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Nicht zutreffend.

4.6 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge), die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Merck Sharp & Dohme B. V. NL-Haarlem. Fachinformation KEYTRUDA® (Pembrolizumab) 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Dezember 2023.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2022-B-213. Pembrolizumab zur Erstlinienbehandlung des HER2-positiven Adenokarzinoms des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs. 2023.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses. Zuletzt geändert am 20. Juli 2023. In Kraft getreten am 08. November 2023. 2023. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-3280/VerfO_2023-07-20_iK_2023-11-08.pdf. [Zugriff am: 21.12.2023]
4. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden (Version 7.0 vom 10.09.2023). 2023. Verfügbar unter: <https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden-version-7-0.pdf>. [Zugriff am: 16.10.2023]
5. Wong SS, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc. 2006;94(4):451-5.
6. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Lenvatinib (hepatozelluläres Karzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, IQWiG-Berichte – Nr. 694. 2019. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2630/2018-10-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Lenvatinib-D-379.pdf. [Zugriff am: 03.05.2022]
7. European Medicines Agency (EMA). EMA/CHMP/205/95 Rev.5 - Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. Stand: 22. September 2017.
8. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Rapid Report - Aussagekraft von Surrogatendpunkten in der Onkologie. 2011. Verfügbar unter: <https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte/anzneimittelbewertung/2010-oder-frueher/a10-05-aussagekraft-von-surrogatparametern-in-der-onkologie-rapid-report.1325.html>. [Zugriff am: 03.05.2022]
9. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. J Natl Cancer Inst. 1993;85(5):365-76.

10. Blazeby JM, Conroy T, Bottomley A, Vickery C, Arraras J, Sezer O, et al. Clinical and psychometric validation of a questionnaire module, the EORTC QLQ-STO 22, to assess quality of life in patients with gastric cancer. *Eur J Cancer*. 2004;40(15):2260-8.
11. Rabin R, de Charro F. EQ-5D: a measure of health status from the EuroQol Group. *Ann Med*. 2001;33(5):337-43.
12. Braun DP, Gupta D, Staren ED. Quality of life assessment as a predictor of survival in non-small cell lung cancer. *BMC Cancer*. 2011;11:353.
13. Hjermstad MJ, Fossa SD, Bjordal K, Kaasa S. Test/retest study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Core Quality-of-Life Questionnaire. *J Clin Oncol*. 1995;13(5):1249-54.
14. Osoba D, Aaronson N, Zee B, Sprangers M, te Velde A. Modification of the EORTC QLQ-C30 (version 2.0) based on content validity and reliability testing in large samples of patients with cancer. The Study Group on Quality of Life of the EORTC and the Symptom Control and Quality of Life Committees of the NCI of Canada Clinical Trials Group. *Qual Life Res*. 1997;6(2):103-8.
15. Osoba D, Rodrigues G, Myles J, Zee B, Pater J. Interpreting the significance of changes in health-related quality-of-life scores. *J Clin Oncol*. 1998;16(1):139-44.
16. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO). Onkopedia Leitlinie Erschöpfung (Fatigue). Stand: Juni 2017. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia-p/guidelines/erschoepfung-fatigue/@@guideline/html/index.html>. [Zugriff am: 24.02.2021]
17. Gupta D, Lis CG, Grutsch JF. The relationship between cancer-related fatigue and patient satisfaction with quality of life in cancer. *J Pain Symptom Manage*. 2007;34(1):40-7.
18. Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ). Fatigue bei Krebspatienten: Was tun bei Müdigkeit und Erschöpfung - Stand: Oktober 2017. Verfügbar unter: <https://www.krebsinformationsdienst.de/leben/fatigue/fatigue-index.php>. [Zugriff am: 29.04.2021]
19. Berger AM, Mooney K, Alvarez-Perez A, Breitbart WS, Carpenter KM, Cella D, et al. Cancer-Related Fatigue, Version 2.2015. *J Natl Compr Canc Netw*. 2015;13(8):1012-39.
20. Ray M, Rogers LQ, Trammell RA, Toth LA. Fatigue and sleep during cancer and chemotherapy: translational rodent models. *Comp Med*. 2008;58(3):234-45.
21. Smets EM, Garssen B, Schuster-Uitterhoeve AL, de Haes JC. Fatigue in cancer patients. *Br J Cancer*. 1993;68(2):220-4.
22. Leitlinienprogramm Onkologie. S3-Leitlinie Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen Langversion 1.3. AWMF-Registernummer: 032/054OL. Stand: Februar 2020. Verfügbar unter: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Supportivtherapie/LL_Supportiv_Langversion_1.3.pdf. [Zugriff am: 24.11.2023]
23. Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ). Übelkeit und Erbrechen während der Krebsbehandlung - Stand: März 2017. Verfügbar unter: <https://www.krebsinformationsdienst.de/leben/uebelkeit/uebelkeit-index.php>. [Zugriff am: 29.04.2021]
24. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO). Onkopedia Leitlinie Übelkeit (Nausea). Stand: Juni 2017. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia-p/guidelines/uebelkeit-nausea/@@guideline/html/index.html>. [Zugriff am: 30.05.2021]

25. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO). Onkopedia Leitlinie Schmerz. Stand: Juni 2017. 2017. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia-p/guidelines/schmerz/@@view/html/index.html>. [Zugriff am: 30.05.2021]
26. Leitlinienprogramm Onkologie. S3-Leitlinie Psychoonkologische Diagnostik, Beratung und Behandlung von erwachsenen Krebspatienten Langversion 1.1. AWMF-Registernummer: 032/051OL. Stand: Januar 2014. Verfügbar unter: https://register.awmf.org/assets/guidelines/032-051OL1_S3_Psychoonkologische_Beratung_Behandlung_2014-01_abgelaufen.pdf. [Zugriff am: 13.11.2023]
27. Krebsinformationsdienst des deutschen Krebsforschungszentrums (dkfz). Schmerztherapie bei Krebspatienten. 2017. Verfügbar unter: <https://www.krebsinformationsdienst.de/leben/schmerzen/schmerzen-index.php>. [Zugriff am: 29.04.2021]
28. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO). Onkopedia Leitlinie Atemvorgang, unwirksamer (Atemnot, Dyspnoe). Stand: Juni 2017. 2017. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia-p/guidelines/atemvorgang-unwirksamer-atemnot-dyspnoe/@@view/pdf/index.pdf>. [Zugriff am: 30.05.2021]
29. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO). Onkopedia Leitlinie Schlafstörung (Insomnia). Stand: Juni 2017. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia-p/guidelines/schlafstoerung-insomnia/@@view/pdf/index.pdf>. [Zugriff am: 30.05.2021]
30. Savard J, Ivers H, Savard MH, Morin CM. Cancer treatments and their side effects are associated with aggravation of insomnia: Results of a longitudinal study. *Cancer*. 2015;121(10):1703-11.
31. Berger AM, Matthews EE, Kenkel AM. Management of Sleep-Wake Disturbances Comorbid With Cancer. *Oncology (Williston Park)*. 2017;31(8):610-7.
32. Schmidt-Hieber M, Bierwirth J, Buchheidt D, Cornely OA, Hentrich M, Maschmeyer G, et al. Diagnosis and management of gastrointestinal complications in adult cancer patients: 2017 updated evidence-based guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Medical Oncology (DGHO). *Ann Hematol*. 2018;97(1):31-49.
33. Deutsche Gesellschaft für Palliativmedizin (DGP). Leitlinien der DGP Sektion Pflege: Obstipation in der Palliativpflege - Stand: September 2015. Verfügbar unter: https://www.dgpalliativmedizin.de/images/stories/Leitlinie_-_Obstipation_V_1.1_09.2015.pdf. [Zugriff am: 30.05.2021]
34. Leitlinienprogramm Onkologie. Erweiterte S3-Leitlinie Palliativmedizin für Patienten mit einer nicht heilbaren Krebserkrankung Langversion 2.2. AWMF-Registernummer: 128/001OL. Stand: September 2020. Verfügbar unter: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Palliativmedizin/Version_2/LL_Palliativmedizin_Langversion_2.2.pdf. [Zugriff am: 28.06.2021]
35. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 Verfo - Wirkstoff: Ramucirumab. 2015.

36. Vickery CW, Blazeby JM, Conroy T, Arraras J, Sezer O, Koller M, et al. Development of an EORTC disease-specific quality of life module for use in patients with gastric cancer. *Eur J Cancer*. 2001;37(8):966-71.
37. Halpern AL, McCarter MD. Palliative Management of Gastric and Esophageal Cancer. *Surg Clin North Am*. 2019;99(3):555-69.
38. Layke JC, Lopez PP. Esophageal cancer: a review and update. *Am Fam Physician*. 2006;73(12):2187-94.
39. Mercadante S. Options for Treating Pain in Cancer Patients with Dysphagia. *Drugs*. 2017;77(6):629-35.
40. Siersema PD, Dees J, van Blankenstein M. Palliation of malignant dysphagia from oesophageal cancer. Rotterdam Oesophageal Tumor Study Group. *Scand J Gastroenterol Suppl*. 1998;225:75-84.
41. Moayyedi P, Talley NJ. Gastro-oesophageal reflux disease. *Lancet*. 2006;367(9528):2086-100.
42. Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS). S2k-Leitlinie 021/013 Gastroösophageale Refluxkrankheit. 2014. Verfügbar unter: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/021-0131_S2k_Refluxkrankheit_2014-05-abgelaufen.pdf. [Zugriff am: 09.02.2021]
43. Ravasco P. Aspects of taste and compliance in patients with cancer. *Eur J Oncol Nurs*. 2005;9 Suppl 2:S84-91.
44. Vahid F, Faghfoori Z, Davoodi SH. The Impact of the Disease Trend on the Macro and Micro-Nutrients Intake in Patients with Gastric Cancer. *Nutr Cancer*. 2020;72(6):1036-42.
45. Koshimoto S, Arimoto M, Saitou K, Uchibori M, Hashizume A, Honda A, et al. Need and demand for nutritional counselling and their association with quality of life, nutritional status and eating-related distress among patients with cancer receiving outpatient chemotherapy: a cross-sectional study. *Support Care Cancer*. 2019;27(9):3385-94.
46. Stiftung gegen Krebs. Krebs und die Angst, sein Leben zu verlieren. 2019.
47. Trojan A, Borelli S. Mukokutane Reaktionen unter Chemotherapie - Klinik und Management. *Onkologie*. 2007;1:40-4.
48. Mercadante S, Aielli F, Adile C, Ferrera P, Valle A, Fusco F, et al. Prevalence of oral mucositis, dry mouth, and dysphagia in advanced cancer patients. *Support Care Cancer*. 2015;23(11):3249-55.
49. Van Cutsem E, Arends J. The causes and consequences of cancer-associated malnutrition. *Eur J Oncol Nurs*. 2005;9 Suppl 2:S51-63.
50. Hutton JL, Baracos VE, Wismer WV. Chemosensory dysfunction is a primary factor in the evolution of declining nutritional status and quality of life in patients with advanced cancer. *J Pain Symptom Manage*. 2007;33(2):156-65.
51. Cohen J, Wakefield CE, Laing DG. Smell and Taste Disorders Resulting from Cancer and Chemotherapy. *Curr Pharm Des*. 2016;22(15):2253-63.
52. Epstein JB, Barasch A. Taste disorders in cancer patients: pathogenesis, and approach to assessment and management. *Oral Oncol*. 2010;46(2):77-81.
53. Fingeret MC, Teo I, Epner DE. Managing body image difficulties of adult cancer patients: lessons from available research. *Cancer*. 2014;120(5):633-41.
54. Dua P, Heiland MF, Kracen AC, Deshields TL. Cancer-related hair loss: a selective review of the alopecia research literature. *Psychooncology*. 2017;26(4):438-43.

55. Pickard AS, Wilke CT, Lin HW, Lloyd A. Health utilities using the EQ-5D in studies of cancer. *Pharmacoeconomics*. 2007;25(5):365-84.
56. The EuroQol Research Foundation. EQ-5D Terminology (Version 11 JAN 2022). 2022. Verfügbar unter: <https://euroqol.org/support/terminology/>. [Zugriff am: 09.05.2022]
57. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Nivolumab (neues Anwendungsgebiet: Adenokarzinom des Magens, des gastroösophagealen Übergangs oder des Ösophagus, CPS \geq 5, HER2-negativ, Erstlinie, Kombination mit fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie). 2022.
58. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Pembrolizumab (Neues Anwendungsgebiet: Karzinom des Ösophagus oder gastroösophagealen Übergangs, PD-L1-Expression \geq 10 (CPS), Erstlinie, Kombination mit Platin- und Fluoropyrimidin-basierter Chemotherapie). 2022.
59. Pickard AS, Neary MP, Cella D. Estimation of minimally important differences in EQ-5D utility and VAS scores in cancer. *Health Qual Life Outcomes*. 2007;5:70.
60. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Verfahrensordnung: Änderung der Modulvorlage in der Anlage II zum 5. Kapitel. 2021. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5217/2021-12-16_VerfO_Aenderung-Modulvorlage-Anlage-II-Kap-5.pdf. [Zugriff am: 23.05.2022]
61. Food and Drug Administration. Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics - Guidance for Industry. Stand: Dezember. 2018.
62. Chang VT, Hwang SS, Feuerman M, Kasimis BS. Symptom and quality of life survey of medical oncology patients at a veterans affairs medical center: a role for symptom assessment. *Cancer*. 2000;88(5):1175-83.
63. Holland JC, Breitbart WS, Jacobsen PB, Lederberg MS, Loscalzo MJ, McCorkle R. *Psycho-Oncology*. 2nd Edition: Oxford University Press, Inc.; 2010.
64. Roth AJ, R. WT. Psychiatric Emergencies, In: Holland JC, Breitbart WS, Jacobsen PB, Lederberg MS, Loscalzo MJ, McCorkle R, Herausgeber. *Psycho-Oncology*. Oxford University Press. 2010:297–302.
65. Mehnert A, Brahler E, Faller H, Harter M, Keller M, Schulz H, et al. Four-week prevalence of mental disorders in patients with cancer across major tumor entities. *J Clin Oncol*. 2014;32(31):3540-6.
66. Janelsins MC, Kesler SR, Ahles TA, Morrow GR. Prevalence, mechanisms, and management of cancer-related cognitive impairment. *Int Rev Psychiatry*. 2014;26(1):102-13.
67. Pendergrass JC, Targum SD, Harrison JE. Cognitive Impairment Associated with Cancer: A Brief Review. *Innov Clin Neurosci*. 2018;15(1-2):36-44.
68. Reid-Arndt SA, Yee A, Perry MC, Hsieh C. Cognitive and psychological factors associated with early posttreatment functional outcomes in breast cancer survivors. *J Psychosoc Oncol*. 2009;27(4):415-34.
69. Myers JS. Chemotherapy-related cognitive impairment: the breast cancer experience. *Oncol Nurs Forum*. 2012;39(1):E31-40.

70. Miettinen O, Nurminen M. Comparative analysis of two rates. *Stat Med.* 1985;4(2):213-26.
71. Benjamini Y, Hochberg Y. Controlling the False Discovery Rate: a Practical and Powerful Approach to Multiple Testing. *J R Statist Soc B.* 1995;57(1):289-300.
72. Mehrotra DV, Adewale AJ. Flagging clinical adverse experiences: reducing false discoveries without materially compromising power for detecting true signals. *Stat Med.* 2012;31(18):1918-30.
73. Medizinischer Dienst der Spitzenverbände der Krankenkassen e.V. (MDS). G-2 Gutachten: Aussagekraft von Subgruppenanalysen. 2004. (20.10.2017) Verfügbar unter: https://www.mds-ev.de/fileadmin/dokumente/Publicationen/GKV/Begutachtungsgrundlagen_GKV/subgruppen-gutachten.pdf. [Zugriff am: 30.05.2021]
74. European Medicines Agency (EMA). EMA/CHMP/539146/2013 - Guideline on the investigation of subgroups in confirmatory clinical trials. Stand: 31. Januar 2019.
75. Janjigian YY, Kawazoe A, Yanez P, Li N, Lonardi S, Kolesnik O, et al. The KEYNOTE-811 trial of dual PD-1 and HER2 blockade in HER2-positive gastric cancer. *Nature* 2021;7890(600).
76. Janjigian YY, Kawazoe A, Bai Y, Xu J, Lonardi S, Metges JP, 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.
77. ClinicalTrials.gov. A Phase III, Randomized, Double-blind Trial Comparing Trastuzumab Plus Chemotherapy and Pembrolizumab With Trastuzumab Plus Chemotherapy and Placebo as First-line Treatment in Participants With HER2 Positive Advanced Gastric or Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma (KEYNOTE 811). NCT03615326. 2022. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03615326>. [Zugriff am: 11.11.2023]
78. EU-Clinical Trials Register (EU-CTR). A Phase III, Randomized, Double-blind Trial Comparing Trastuzumab Plus Chemotherapy and Pembrolizumab With Trastuzumab Plus Chemotherapy and Placebo as First-line Treatment in Participants With HER2 Positive Advanced Gastric or Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma (KEYNOTE 811). 2018-000224-34. 2018. Verfügbar unter: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-000224-34>. [Zugriff am: 11.11.2023]
79. WHO International Clinical Trial Registry Platform (ICTRP). A Phase III, Randomized, Double-blind Trial Comparing Trastuzumab Plus Chemotherapy and Pembrolizumab With Trastuzumab Plus Chemotherapy and Placebo as First-line Treatment in Participants With HER2 Positive Advanced Gastric or Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma (KEYNOTE 811). EUCTR2018-000224-34-DE. 2022. Verfügbar unter: <https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-000224-34-DE>. [Zugriff am: 11.11.2023]
80. WHO International Clinical Trial Registry Platform (ICTRP). A Phase III, Randomized, Double-blind Trial Comparing Trastuzumab Plus Chemotherapy and Pembrolizumab With Trastuzumab Plus Chemotherapy and Placebo as First-line Treatment in Participants With HER2 Positive Advanced Gastric or Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma (KEYNOTE 811). EUCTR2018-000224-34-ES. 2018. Verfügbar unter: <https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-000224-34-ES>. [Zugriff am: 11.11.2023]

81. Merck & Co. Inc., Kenilworth NJ, USA. Studienbericht KEYNOTE 811: A Phase III, Randomized, Double-blind Trial Comparing Trastuzumab Plus Chemotherapy and Pembrolizumab With Trastuzumab Plus Chemotherapy and Placebo as First-line Treatment in Participants With HER2 Positive Advanced Gastric or Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma (KEYNOTE-811). 2022.
82. Fayers PM, Aaronson NK, Bjordal K, Groenvold M, Curran D, Bottomley A, on behalf of the EORTC Quality of Life Group. The EORTC QLQ-C30 Scoring Manual (3rd Edition). Publiziert durch: European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC). 2001.
83. EuroQol Research Foundation. EQ-5D-3L User Guide (Version 6.0). Stand: Dezember 2018. Verfügbar unter: <https://euroqol.org/publications/user-guides/>. [Zugriff am: 03.11.2023]
84. EuroQol Research Foundation. EQ-5D-3L User Guide - Basic information on how to use the EQ-5D-3L instrument (Version 5.1). 2015. Verfügbar unter: https://euroqol.org/wp-content/uploads/2016/09/EQ-5D-3L_UserGuide_2015.pdf. [Zugriff am: 20.11.2023]
85. Chung HC, Bang Y-J, S Fuchs C, Qin S-K, Satoh T, Shitara K, et al. First-line pembrolizumab/placebo plus trastuzumab and chemotherapy in HER2-positive advanced gastric cancer: KEYNOTE-811. *Future Oncology*. 2021;17(5):491-501.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	07.11.2016	
Zeitsegment	1974 to 2016 November 04	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ²¹] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Diabetes Mellitus/	552986
2	Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus/	195234
3	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	714228
4	or/1-3	847068
5	linagliptin*.mp.	1562
6	(random* or double-blind*).tw.	1193849
7	placebo*.mp.	388057
8	or/6-7	1382838
9	and/4,5,8	633

²¹ Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Datenbankname	Embase Classic+Embase 1947 to 2023 November 10 [emczd];	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	11.11.2023	
Zeitsegment	1947 to 2023 November 10	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp stomach tumor/ or exp stomach cancer/ or exp stomach carcinoma/ or exp stomach adenocarcinoma/ or exp lower esophagus sphincter/ or exp gastroesophageal junction/ or exp esophagus carcinoma/	259955
2	(Gastric* or Stomach* or Gastro?esophageal* or Esophagogastri* or Oesophagogastri* or Gastro-oesophageal* or Gastro-esophageal*).mp.	800124
3	(cancer* or carcinom* or tumo?* or neoplas* or malig* or Adenocarcino* or Adenom*).mp. or exp Neoplasms/	7799665
4	2 and 3	342140
5	1 or 4	391433
6	exp pembrolizumab/	37809
7	(Pembrolizumab* or Lambrolizumab* or Keytruda* or MK-3475* or MK3475* or SCH-900475* SCH900475*).mp. or 1374853-91-4.rn.	39688
8	6 or 7	39688
9	(random* or double-blind*).tw. or placebo*.mp.	2299208
10	5 and 8 and 9	492

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

Datenbankname	Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions 1946 to November 10, 2023 [ppezv];	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	11.11.2023	
Zeitsegment	1946 to November 10, 2023	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Stomach Neoplasms/ or exp Esophageal Neoplasms/ or exp Esophagogastric Junction/ or exp Adenocarcinoma/	581113
2	(Gastric* or Stomach* or Gastro?esophageal* or Esophagogastr* or Oesophagogastr* or Gastro-oesophageal* or Gastro-esophageal*).mp.	483270
3	(cancer* or carcinom* or tumo?* or neoplas* or malig* or Adenocarcino* or Adenom*).mp. or exp Neoplasms/	5364554
4	2 and 3	198590
5	1 or 4	654348
6	(Pembrolizumab* or Lambrolizumab* or Keytruda* or MK-3475* or MK3475* or SCH-900475* or SCH900475* or 1374853-91-4).mp.	9408
7	randomi#ed controlled trial.pt. or randomi#ed.mp. or placebo.mp.	1155392
8	5 and 6 and 7	174

Datenbankname	EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials October 2023 [cctz]; EBM Reviews - Cochrane Database of Systematic Reviews 2005 to November 8, 2023 [cocz]; EBM Reviews - Database of Abstracts of Reviews of Effects 1st Quarter 2016 [dare]; EBM Reviews - Health Technology Assessment 4th Quarter 2016 [clhta]; EBM Reviews - NHS Economic Evaluation Database 1st Quarter 2016 [cleed];	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	11.11.2023	
Zeitsegment	October 2023; 2005 to November 8, 2023; 1st Quarter 2016; 4th Quarter 2016; 1st Quarter 2016	
Suchfilter	Kein Suchfilter verwendet	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Stomach Neoplasms/ or exp Esophageal Neoplasms/ or exp Esophagogastric Junction/ or exp Adenocarcinoma/	15609
2	(Gastric* or Stomach* or Gastro?esophageal* or Esophagogastri* or Oesophagogastri* or Gastro-oesophageal* or Gastro-esophageal*).mp.	45982
3	(cancer* or carcinom* or tumo?* or neoplas* or malig* or Adenocarcino* or Adenom*).mp. or exp Neoplasms/	285691
4	2 and 3	13712
5	1 or 4	24994
6	(Pembrolizumab* or Lambrolizumab* or Keytruda* or MK-3475* or MK3475* or SCH-900475* or SCH900475* or 1374853-91-4).mp.	2949
7	5 and 6	265

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jede/s durchsuchte Studienregister/Studienergebnisdatenbank ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters/ Studienergebnisdatenbank (z. B. [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)), die Internetadresse, unter der das/die Studienregister/ Studienergebnisdatenbank erreichbar ist (z. B. <http://www.clinicaltrials.gov>), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	07.11.2016
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	linagliptin OR BI 1356
Treffer	169

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienregister	ClinicalTrials.gov	
Internetadresse	https://clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced	
Datum der Suche	11.11.2023	
Eingabeoberfläche	Advanced Search	
Suchstrategie	Condition or disease:	(gastric OR stomach OR esophagogastric OR oesophagogastric OR gastroesophageal OR gastrooesophageal OR junction) AND (cancer OR adenocarcinoma OR tumor OR neoplasm)
	Intervention/treatment:	Pembrolizumab OR Lambrolizumab OR Keytruda OR MK-3475 OR MK 3475 OR MK3475 OR SCH-900475 OR SCH 900475 OR SCH900475
	Other terms	
Treffer	157	

Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	11.11.2023
Suchstrategie	(gastric* OR stomach* OR gastro* OR gastroesophag* OR esophagogastric OR oesophagogastric OR junction) AND (Pembrolizumab OR Lambrolizumab OR Keytruda OR MK-3475 OR (MK 3475) OR MK3475 OR SCH-900475 OR (SCH 900475) OR SCH900475)
Treffer	35

Studienregister	WHO International Clinical Trial Registry Platform	
Internetadresse	https://trialsearch.who.int/AdvSearch.aspx	
Datum der Suche	11.11.2023	
Eingabeoberfläche	Advanced Search	
Suchstrategie	Condition:	gastric* OR stomach* OR gastro* OR gastroesophageal OR esophagogastric OR oesophagogastric OR junction
	Intervention:	Pembrolizumab OR Lambrolizumab OR Keytruda OR MK-3475 OR MK 3475 OR MK3475 OR SCH-900475 OR SCH 900475 OR SCH900475
	Recruitment status:	All
Treffer	147	

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der /den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nr.	Quelle	Ausschlussgrund
1.	Chung H, Bang Y, Fuchs C, Qin S, Satoh T, Shitara K, Tabernero J, Van Cutsem E, Cao Z, Chen X, Kang S, Shih C, Janjigian Y, (et al.), 2019, KEYNOTE-811 pembrolizumab plus trastuzumab and chemotherapy for HER2+ metastatic gastric or gastroesophageal junction cancer: a double-blind, randomized, placebo-controlled phase 3 study, Annals of Oncology, 30(Supplement 4) (pp iv25)	A7 anderer Publikationstyp
2.	Chung H.C, Bang Y.-J, S Fuchs C, Qin S.-K, Satoh T, Shitara K, Tabernero J, Cutsem E.V, Alsina M, Cao Z.A, Lu J, Bhagia P, Shih C.-S, Janjigian Y.Y, (et al.), 2021, First-line pembrolizumab/placebo plus trastuzumab and chemotherapy in HER2-positive advanced gastric cancer: KEYNOTE-811, Future Oncology, 17(5) (pp 491-501)	A4 andere Endpunkte

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n)/ Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträge auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Register	Trefferzahl	Ausgeschlossene Registereinträge	Eingeschlossene Registereinträge
CT.gov	157	156 (Nr. 1 – 156)	1
EU-CTR	35	34 (Nr. 157 – 190)	1
ICTRP	147	145 (Nr. 191 – 335)	2
Summe	339	335	4

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
ClinicalTrials.gov (CT.gov)			
1.	NCT02013154	A Multi-part, Phase 1, Multi-center, Open-label Study of DKN-01 as a Monotherapy or in Combination With Paclitaxel or Pembrolizumab in Patients With Relapsed or Refractory Esophagogastric Malignancies. ClinicalTrials.gov. 2014. [Zugriffsdatum: 11.11.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02013154	A2 andere Intervention
2.	NCT02178722	A Phase 1/2 Study Exploring the Safety, Tolerability, and Efficacy of MK-3475 in Combination With INCB024360 in Subjects With Selected Cancers (ECHO-202/KEYNOTE-037). ClinicalTrials.gov. 2014. [Zugriffsdatum: 11.11.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02178722	A2 andere Intervention
3.	NCT02268825	A Phase I Study of MK-3475 in Combination With Chemotherapy and Supplemental Celecoxib in Patients With Advanced GI Cancers (Colorectal/Appendiceal Adenocarcinoma, Gastroesophageal, Pancreatic and Biliary). ClinicalTrials.gov. 2015. [Zugriffsdatum: 11.11.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02268825	A7 anderer Publikationstyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
4.	NCT02318901	A Phase Ib/II Study of Pembrolizumab and Monoclonal Antibody Therapy in Patients With Advanced Cancer (PembroMab. ClinicalTrials.gov. 2014. [Zugriffsdatum: 11.11.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02318901	A2 andere Intervention
5.	NCT02335411	A Phase II Clinical Trial of Pembrolizumab as Monotherapy and in Combination With Cisplatin+5-Fluorouracil in Subjects With Recurrent or Metastatic Gastric or Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma (KEYNOTE-059). ClinicalTrials.gov. 2015. [Zugriffsdatum: 11.11.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02335411	A7 anderer Publikationstyp
6.	NCT02346955	A Phase 1, Open-Label, Multicenter, Multi-Dose Escalation Study of CM-24 (MK-6018) as Monotherapy and In Combination With Pembrolizumab (MK-3475) in Subjects With Selected Advanced or Recurrent Malignancies. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 11.11.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02346955	A2 andere Intervention
7.	NCT02370498	A Phase III, Randomized, Open-label Clinical Trial of Pembrolizumab (MK-3475) Versus Paclitaxel in Subjects With Advanced Gastric or Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma Who Progressed After First-Line Therapy With Platinum and Fluoropyrimidine. ClinicalTrials.gov. 2015. [Zugriffsdatum: 11.11.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02370498	A2 andere Intervention
8.	NCT02393248	A Phase 1/2, Open-Label, Dose-Escalation, Safety and Tolerability Study of INCB054828 in Subjects With Advanced Malignancies (FIGHT-101). ClinicalTrials.gov. 2015. [Zugriffsdatum: 11.11.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02393248	A2 andere Intervention
9.	NCT02443324	An Open-Label, Multicenter, Phase 1 Study of Ramucirumab Plus Pembrolizumab in Patients With Locally Advanced and Unresectable or Metastatic Gastric or Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma, Non-Small Cell Lung Cancer, Transitional Cell Carcinoma of the Urothelium, or Biliary Tract Cancer. ClinicalTrials.gov. 2015. [Zugriffsdatum: 11.11.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02443324	A2 andere Intervention
10.	NCT02494583	A Randomized, Active-Controlled, Partially Blinded, Biomarker Select, Phase III Clinical Trial of Pembrolizumab as Monotherapy and in Combination With Cisplatin+5-Fluorouracil Versus Placebo+Cisplatin+5-Fluorouracil as First-Line Treatment in Subjects With Advanced Gastric or Gastroesophageal Junction (GEJ)	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgr und
		Adenocarcinoma. ClinicalTrials.gov. 2015. [Zugriffsdatum: 11.11.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02494583	
11.	NCT02559687	A Phase II Study of Pembrolizumab Monotherapy in Third Line Previously Treated Subjects With Advanced/Metastatic Adenocarcinoma or Squamous Cell Carcinoma of the Esophagus or Advanced/Metastatic Siewert Type I Adenocarcinoma of the Esophagogastric Junction (KEYNOTE-180). ClinicalTrials.gov. 2015. [Zugriffsdatum: 11.11.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02559687	A1 andere Population
12.	NCT02563548	A Phase 1B Open-Label Study of PEGylated Recombinant Human Hyaluronidase (PEGPH20) Combined With Pembrolizumab in Subjects With Selected Hyaluronan-High Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2015. [Zugriffsdatum: 11.11.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02563548	A1 andere Population
13.	NCT02564263	A Phase III Randomized Open-Label Study of Single Agent Pembrolizumab vs Physicians' Choice of Single Agent Docetaxel, Paclitaxel, or Irinotecan in Subjects With Advanced/Metastatic Adenocarcinoma and Squamous Cell Carcinoma of the Esophagus That Have Progressed After First-Line Standard Therapy (KEYNOTE-181). ClinicalTrials.gov. 2015. [Zugriffsdatum: 11.11.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02564263	A1 andere Population
14.	NCT02589496	Phase II Study of Pembrolizumab in Subjects With Advanced Gastric or Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma Who Progressed After First-Line Therapy With Platinum and Fluoropyrimidine: Integration of Molecular Subtypes Through Integrative Genomic Analysis. ClinicalTrials.gov. 2016. [Zugriffsdatum: 11.11.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02589496	A1 andere Population
15.	NCT02599324	A Phase 1b/2 Study of Ibrutinib Combination Therapy in Selected Advanced Gastrointestinal and Genitourinary Tumors. ClinicalTrials.gov. 2015. [Zugriffsdatum: 11.11.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02599324	A2 andere Intervention
16.	NCT02635672	An Open-label, Multicenter Phase I Dose Escalation Study to Characterize Safety, Tolerability, Preliminary Anti-tumor Activity, Pharmacokinetics and Maximum Tolerated Dose of VIP152 (BAY 1251152) as Monotherapy or Combination Therapy in Subjects With Advanced Cancer. ClinicalTrials.gov. 2016. [Zugriffsdatum: 11.11.2023]. Verfügbar unter:	A2 andere Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgr und
		https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02635672	
17.	NCT02689284	A Phase 1b/2, Open Label, Dose Escalation Study of Margetuximab in Combination With Pembrolizumab in Patients With Relapsed/Refractory Advanced HER2+ Gastroesophageal Junction or Gastric Cancer. ClinicalTrials.gov. 2016. [Zugriffsdatum: 11.11.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02689284	A2 andere Intervention
18.	NCT02730546	Phase 1b/2 Clinical Trial of Neoadjuvant Pembrolizumab Plus Concurrent Chemoradiotherapy With Weekly Carboplatin and Paclitaxel in Adult Patients With Resectable, Locally Advanced Adenocarcinoma of the Gastroesophageal Junction or Gastric Cardia. ClinicalTrials.gov. 2016. [Zugriffsdatum: 11.11.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02730546	A1 andere Population
19.	NCT02757391	Pilot Study of Feasibility and Safety of Personalized Autologous CD8+ T Cell Therapy Plus Anti-PD1 Antibody in Advanced Solid Malignancies. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 11.11.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02757391	A2 andere Intervention
20.	NCT02830594	Combining Pembrolizumab and Palliative Radiotherapy in Gastroesophageal Cancer to Enhance Anti-Tumor T Cell Response and Augment the Abscopal Effect. ClinicalTrials.gov. 2016. [Zugriffsdatum: 11.11.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02830594	A2 andere Intervention
21.	NCT02901301	A Phase Ib/II Study of First Line Pembrolizumab in Combination With Trastuzumab, Capecitabine, and Cisplatin in HER2 Positive Gastric Cancer. ClinicalTrials.gov. 2017. [Zugriffsdatum: 11.11.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02901301	A6 anderer Studientyp
22.	NCT02903914	Safety, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Escalating Oral Doses of the Arginase Inhibitor INCB001158 (Formerly Known as CB1158) as a Single Agent and in Combination With Immune Checkpoint Therapy in Patients With Advanced/Metastatic Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2016. [Zugriffsdatum: 11.11.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02903914	A2 andere Intervention
23.	NCT02918162	A Phase II Study of Chemotherapy and Immune Checkpoint Blockade With Pembrolizumab in the Perioperative and Maintenance Treatment of Locoregional Gastric or GE Junction Adenocarcinoma. ClinicalTrials.gov. 2017. [Zugriffsdatum: 11.11.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02918162	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgr und
24.	NCT02943603	A Phase II Study of Perioperative mFOLFOX6 Chemotherapy Plus Pembrolizumab(MK-3475) Combination in Patients With Potentially Resectable Adenocarcinoma of the Gastroesophageal Junction (GEJ) and Stomach. ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 11.11.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02943603	A1 andere Population
25.	NCT02952989	A Phase 1, Multicenter, Open-label, Dose-escalation Study of SGN-2FF in Patients With Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2017. [Zugriffsdatum: 11.11.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02952989	A2 andere Intervention
26.	NCT02954536	Phase II Trial of Pembrolizumab in Combination With Trastuzumab, Fluoropyrimidine, and Platinum Chemotherapy in First Line Stage IV HER2-positive Metastatic Esophagogastric (EG) Cancer. ClinicalTrials.gov. 2016. [Zugriffsdatum: 11.11.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02954536	A6 anderer Studientyp
27.	NCT03019588	A Phase III, Randomized, Open-label Clinical Trial of Pembrolizumab (MK-3475) Versus Paclitaxel in Asian Subjects With Advanced Gastric or Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma Who Progressed After First-Line Therapy With Platinum and Fluoropyrimidine. ClinicalTrials.gov. 2017. [Zugriffsdatum: 11.11.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03019588	A1 andere Population
28.	NCT03043664	Phase Ib/II Study of Pembrolizumab With Lanreotide Depot for Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors. ClinicalTrials.gov. 2017. [Zugriffsdatum: 11.11.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03043664	A1 andere Population
29.	NCT03064490	Pembrolizumab, Radiotherapy, and Chemotherapy in Neoadjuvant Treatment of Malignant Esophago-gastric Diseases (PROCEED). ClinicalTrials.gov. 2017. [Zugriffsdatum: 11.11.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03064490	A1 andere Population
30.	NCT03122548	A Phase 2, Open-label Evaluation of CRS-207 and Pembrolizumab in Adults With Recurrent or Metastatic Gastric, Gastroesophageal Junction, or Esophageal Adenocarcinomas. ClinicalTrials.gov. 2017. [Zugriffsdatum: 11.11.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03122548	A2 andere Intervention
31.	NCT03196232	Phase 2 Study of Epcadostat (INCB024360) With Pembrolizumab (MK3475) in Metastatic or Unresectable Gastroesophageal Junction and Gastric Adenocarcinoma Requiring Paired Biopsies. ClinicalTrials.gov. 2017. [Zugriffsdatum: 11.11.2023].	A2 andere Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgr und
		Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03196232	
32.	NCT03221426	A Phase III, Randomized, Double-Blind, Clinical Trial of Pembrolizumab (MK-3475) Plus Chemotherapy (XP or FP) Versus Placebo Plus Chemotherapy (XP or FP) as Neoadjuvant/Adjuvant Treatment for Subjects With Gastric and Gastroesophageal Junction (GEJ) Adenocarcinoma (KEYNOTE-585). ClinicalTrials.gov. 2017. [Zugriffsdatum: 11.11.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03221426	A1 andere Population
33.	NCT03228667	QUILT-3.055: A Phase IIb, Multicohort, Open-Label Study of Combination Immunotherapies in Patients Who Have Previously Received Treatment With PD-1/PD-L1 Immune Checkpoint Inhibitors. ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 11.11.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03228667	A1 andere Population
34.	NCT03236935	Phase Ib Trial of L-NMMA in Combination With Pembrolizumab in Patients With Melanoma, Non-Small Cell Lung Cancer, Head and Neck Squamous Cell Carcinoma, Classical Hodgkin Lymphoma, Urothelial Carcinoma, Cervical Cancer, Esophageal Cancer, Gastric Cancer, Hepatocellular Carcinoma, Merkel Cell Carcinoma, Primary Mediastinal Large B-cell Lymphoma, Renal Cell Carcinoma, Small Cell Lung Cancer, Microsatellite Instability-High/Mismatch Repair Deficient Cancer, or for the Treatment of Adult Patients With Unresectable or Metastatic Tumor Mutational Burden-High Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 11.11.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03236935	A2 andere Intervention
35.	NCT03257163	A Phase II Study of Preoperative Pembrolizumab for Mismatch-Repair Deficient and Epstein-Barr Virus Positive Gastric Cancer Followed by Chemotherapy and Chemoradiation With Pembrolizumab. ClinicalTrials.gov. 2017. [Zugriffsdatum: 11.11.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03257163	A1 andere Population
36.	NCT03277352	A Phase 1/2 Safety and Efficacy Study of INCAGN01876 in Combination With Immune Therapies in Subjects With Advanced or Metastatic Malignancies. ClinicalTrials.gov. 2017. [Zugriffsdatum: 11.11.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03277352	A2 andere Intervention
37.	NCT03321630	A Phase II Study of Lenvatinib, a Multi-targeted Tyrosine Kinase Inhibitor, Combined With Pembrolizumab (PD-1 Inhibitor) for the Treatment of Metastatic Gastroesophageal Cancer Patients Who Have Progressed on First or Subsequent Line Therapies. ClinicalTrials.gov. 2017.	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgr und
		[Zugriffsdatum: 11.11.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03321630	
38.	NCT03329950	A Phase 1 Study of CDX-1140 as Monotherapy or in Combination in Patients With Advanced Malignancies. ClinicalTrials.gov. 2017. [Zugriffsdatum: 11.11.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03329950	A2 andere Intervention
39.	NCT03342937	A Single Arm, Phase II Study of Pembrolizumab, Oxaliplatin, and Capecitabine in the First Line Treatment of Patients With Gastro-esophageal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 11.11.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03342937	A6 anderer Studientyp
40.	NCT03382600	A Phase IIb, Clinical Trial to Study the Safety and Efficacy of Pembrolizumab (MK-3475) in Combination With TS-1+Cisplatin or TS-1+Oxaliplatin as a First Line Chemotherapy in Participants With Advanced or Recurrent Gastric Cancer (KEYNOTE-659). ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 11.11.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03382600	A2 andere Intervention
41.	NCT03395847	A Pilot Study of Pembrolizumab Monotherapy in Patients With Previously Treated Advanced Gastroesophageal Adenocarcinoma. ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 11.11.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03395847	A2 andere Intervention
42.	NCT03407976	A Phase I/II Open Label Study of the Safety and Efficacy of Apatinib Administered to Patients With Advanced Malignancies to Improve Sensitivity to Pembrolizumab in the Second- or Later-line Setting (APPEASE). ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 11.11.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03407976	A1 andere Population
43.	NCT03488667	A Phase II Study of Perioperative mFOLFOX (Fluorouracil, Leucovorin, and Oxaliplatin) Chemotherapy Plus Pembrolizumab(MK-3475) Combination in Patients With Potentially Resectable Adenocarcinoma of the Gastroesophageal Junction (GEJ) and Stomach (MISP #52216). ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 11.11.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03488667	A1 andere Population
44.	NCT03505320	A Phase 2 Study of Zolbetuximab (IMAB362) as Monotherapy, in Combination With mFOLFOX6 (With or Without Nivolumab) and in Combination With Pembrolizumab in Subjects With Metastatic or Locally Advanced Unresectable Gastric or Gastroesophageal Junction (GEJ) Adenocarcinoma Whose Tumors Have High or Intermediate Claudin (CLDN) 18.2 Expression.	A2 andere Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgr und
		ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 11.11.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03505320	
45.	NCT03511222	A Phase IB Trial of Vorolanib (X-82) Combined With Checkpoint Inhibitors in Patients With Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 11.11.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03511222	A2 andere Intervention
46.	NCT03544723	A Phase 2, Multi-Center, Open Label Study to Evaluate Adenoviral p53 (Ad-p53) in Combination With Immune Checkpoint Inhibitor Therapy in Patients With Recurrent or Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma and Other Tumors Approved for Anti-PD-1 or Anti-PD-L1 Therapy. ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 11.11.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03544723	A2 andere Intervention
47.	NCT03592407	A Phase 2 Trial of Neoadjuvant Pembrolizumab in Combination With Epcadostat (INCB024360) in Patients With Non-Metastatic Esophageal/Gastroesophageal Squamous Cell and Adenocarcinomas Treated With Neoadjuvant Chemoradiation: A Window-Of-Opportunity Study. ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 11.11.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03592407	A1 andere Population
48.	NCT03609359	An Open Label Phase 2 Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Lenvatinib With Pembrolizumab in Patients With Advanced Gastric Cancer. ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 11.11.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03609359	A2 andere Intervention
49.	NCT03621982	A Phase 1b, Open-label, Dose-escalation and Dose-expansion Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Antitumor Activity of Camidanlumab Tesirine (ADCT-301) as Monotherapy or in Combination in Patients With Selected Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 11.11.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03621982	A2 andere Intervention
50.	NCT03675737	A Phase 3, Randomized, Double-blind Clinical Study of Pembrolizumab (MK-3475) Plus Chemotherapy Versus Placebo Plus Chemotherapy as First-line Treatment in Participants With HER2 Negative, Previously Untreated, Unresectable or Metastatic Gastric Orgastroesophageal Junction Adenocarcinoma (KEYNOTE-859). ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 11.11.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03675737	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
51.	NCT04859582	A Phase 3, Randomized, Double-blind Clinical Study of Pembrolizumab (MK-3475) Plus Chemotherapy Versus Placebo Plus Chemotherapy as First-line Treatment in Participants With HER2 Negative, Previously Untreated, Unresectable or Metastatic Gastric Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma (KEYNOTE-859). ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 11.11.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04859582	A1 andere Population
52.	NCT03724851	A Phase 1b/2a Study to Assess the Safety, Tolerability, PK, and Antitumor Activity of Vactosertib in Combination With Pembrolizumab in Patients With Metastatic Colorectal or Gastric Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma. ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 11.11.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03724851	A2 andere Intervention
53.	NCT03735290	A Randomized, Open-label, Multi-center, Phase 1b/2 Trial Evaluating the Safety and Efficacy of Intratumorally-administered Ilixadencel in Combination With Checkpoint Inhibitor (CPI) in Advanced Cancer Subjects Who Are Candidates for CPI Therapy. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 11.11.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03735290	A2 andere Intervention
54.	NCT03775850	A Phase I Open-label Study of EDP1503 Alone and in Combination With Pembrolizumab in Patients With Advanced Metastatic Colorectal Carcinoma, Triple-negative Breast Cancer, and Checkpoint Inhibitor Relapsed Tumors. ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 11.11.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03775850	A2 andere Intervention
55.	NCT03797326	A Multicenter, Open-label Phase 2 Study of Lenvatinib (E7080/MK-7902) Plus Pembrolizumab (MK-3475) in Previously Treated Subjects With Selected Solid Tumors (LEAP-005). ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 11.11.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03797326	A1 andere Population
56.	NCT03809624	An Open-Label, Multicenter, First-in-Human, Dose-Escalation, Phase 1 / 2 Study of INBRX-105 and INBRX-105 in Combination With Pembrolizumab in Patients With Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 11.11.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03809624	A2 andere Intervention
57.	NCT03841110	FT500 as Monotherapy and in Combination With Immune Checkpoint Inhibitors in Subjects With Advanced Solid Tumors (Phase 1). ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 11.11.2023].	A2 andere Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03841110	
58.	NCT03849469	A Phase 1 Multiple-Dose Study to Evaluate the Safety and Tolerability of XmAb®22841 Monotherapy and in Combination With Pembrolizumab in Subjects With Selected Advanced Solid Tumors (DUET-4). ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 11.11.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03849469	A2 andere Intervention
59.	NCT03861793	A Phase 1/2 Study of ALKS 4230 Administered Subcutaneously as Monotherapy and in Combination With Pembrolizumab in Subjects With Advanced Solid Tumors - ARTISTRY-2 (001). ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 11.11.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03861793	A2 andere Intervention
60.	NCT03872947	A Phase 1b, Multicenter Study to Determine the Dose, Safety, Efficacy and Pharmacokinetics of TRK-950 When Used in Combinations With Selected Anti-Cancer Treatment Regimens in Patients With Selected Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 11.11.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03872947	A2 andere Intervention
61.	NCT03918499	A Phase 1b/2 Trial of the IRX-2 Regimen and Pembrolizumab in Patients With Advanced Gastric and Gastroesophageal Junction (GEJ) Adenocarcinoma. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 11.11.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03918499	A2 andere Intervention
62.	NCT03921021	Phase 2 Study of Telomelysin (OBP-301) in Combination With Pembrolizumab in Esophagogastric Adenocarcinoma. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 11.11.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03921021	A2 andere Intervention
63.	NCT03933449	A Phase III Randomized Open-Label Study of Single Agent Pembrolizumab vs Physicians' Choice of Single Agent Docetaxel, Paclitaxel, or Irinotecan in Subjects With Advanced/Metastatic Adenocarcinoma and Squamous Cell Carcinoma of the Esophagus That Have Progressed After First-Line Standard Therapy (KEYNOTE-181). ClinicalTrials.gov. 2016. [Zugriffsdatum: 11.11.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03933449	A1 andere Population
64.	NCT03997448	Phase II Study of the Combination of Abemaciclib and Pembrolizumab in Locally Advanced Unresectable or Metastatic Gastroesophageal Adenocarcinoma: Big Ten Cancer Research Consortium BTCRC-GI18-149. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 11.11.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03997448	A2 andere Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgr und
65.	NCT04007744	Phase I Trial of Sonidegib and Pembrolizumab in Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 11.11.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04007744	A2 andere Intervention
66.	NCT04032704	Open-Label Phase 2 Study of Ladiratuzumab Vedotin (LV) for Unresectable Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 11.11.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04032704	A2 andere Intervention
67.	NCT04044859	A Phase 1 Dose Escalation Study To Assess Safety And Efficacy Of ADP-A2M4CD8 As Monotherapy Or In Combination With Either Nivolumab Or Pembrolizumab In HLA-A2+ Subjects With MAGE-A4 Positive Tumors (SURPASS). ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 11.11.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04044859	A2 andere Intervention
68.	NCT04060342	A Phase 1/2, First-in-Human, Open-label, Dose Escalation Study of GB1275 Monotherapy and in Combination With an Anti-PD-1 Antibody in Patients With Specified Advanced Solid Tumors or in Combination With Standard of Care in Patients With Metastatic Pancreatic Adenocarcinoma, Followed by Basket Expansion of GB1275 With Standard of Care or in Combination With an Anti-PD-1 Antibody in Patients With Specified Metastatic Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 11.11.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04060342	A2 andere Intervention
69.	NCT04069273	Phase 2 Study of Novel SEQUENCED Immunotherapy (Pembrolizumab) With Anti-angiogenesis and Chemotherapy in Advanced Gastric and gastroesophageal Junction (GEJ) Adenocarcinoma. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 11.11.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04069273	A2 andere Intervention
70.	NCT04089904	A Phase II Trial of Neoadjuvant Pembrolizumab for Resectable Early Stage Gastroesophageal Adenocarcinoma. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 11.11.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04089904	A1 andere Population
71.	NCT04099277	A Phase 1a/1b Study of LY3435151 Administered to Patients With Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 11.11.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04099277	A2 andere Intervention
72.	NCT04099641	A Phase 2, Multicenter Open-label, Non-randomized Study of Bavituximab Plus Pembrolizumab in Patients With Advanced Gastric or Gastroesophageal Cancer Who Have	A2 andere Intervention

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

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		Progressed on or After at Least One Prior Standard Therapy. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 11.11.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04099641	
73.	NCT04114136	A Phase II Clinical Trial of Anti-PD-1 mAb Therapy Alone or With Metabolic Modulators to Reverse Tumor Hypoxia and Immune Dysfunction in Solid Tumor Malignancies. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 11.11.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04114136	A2 andere Intervention
74.	NCT04116320	Pilot Evaluation of Focused Ultrasound Ablation and Focused Ultrasound Ablation Plus PD-1 Antibody Blockade in Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 11.11.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04116320	A2 andere Intervention
75.	NCT04130516	A Multicenter Phase 1-2A Study to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Antitumor Activity of LNS8801 in Patients With Advanced Cancer With and Without Pembrolizumab. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 11.11.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04130516	A6 anderer Studientyp
76.	NCT04140526	Safety, Pharmacokinetics (PK), and Efficacy of ONC-392 as a Single Agent and in Combination With Pembrolizumab in Advanced Solid Tumors and NSCLC: An Open Label Phase IA/IB Study. Preserve CTLA4 Checkpoint Function (PRESERVE-001). ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 11.11.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04140526	A2 andere Intervention
77.	NCT04150640	Phase 2 Trial of 5-Fluorouracil, Oxaliplatin and Liposomal Irinotecan and Immunotherapy (Plus Trastuzumab for HER2-positive Disease) During 1st Line Treatment of Advanced Esophageal and Gastric Adenocarcinoma. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 11.11.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04150640	A2 andere Intervention
78.	NCT04157985	Evaluating Length of Treatment With PD-1/PD-L1 Inhibitor in Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 11.11.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04157985	A2 andere Intervention
79.	NCT04164979	Phase 2 Study of Cabozantinib Combined With Pembrolizumab in Metastatic or Recurrent Gastric and Gastroesophageal Adenocarcinoma (mGC). ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 11.11.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04164979	A2 andere Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgr und
80.	NCT04187872	Recurrent Brain Metastasis Immune Effects and RespOnse to Laser Interstitial ThermoTherapy (LITT) and Pembrolizumab in Combination (TORCH). ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 11.11.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04187872	A2 andere Intervention
81.	NCT04198766	An Open-Label, Multicenter, First-in-Human, Dose-Escalation, Multicohort, Phase 1/2 Study of INBRX-106 and INBRX-106 in Combination With Pembrolizumab in Subjects With Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 11.11.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04198766	A2 andere Intervention
82.	NCT04209686	Phase 2 Study of Paclitaxel, Pembrolizumab and Olaparib in Previously Treated Advanced Gastric Adenocarcinoma. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 11.11.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04209686	A1 andere Population
83.	NCT04210115	A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Phase 3 Trial of Pembrolizumab (MK-3475) Versus Placebo in Participants With Esophageal Carcinoma Receiving Concurrent Definitive Chemoradiotherapy (KEYNOTE 975). ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 11.11.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04210115	A2 andere Intervention
84.	NCT04225117	An Open-label, Multicenter, Multicohort, Phase 2 Study to Evaluate Enfortumab Vedotin in Subjects With Locally Advanced or Metastatic Malignant Solid Tumors (EV-202). ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 11.11.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04225117	A2 andere Intervention
85.	NCT04234113	A Multicenter Open-label Phase 1/1b Study to Evaluate the Safety and Preliminary Efficacy of SO-C101 as Monotherapy and in Combination With Pembrolizumab in Patients With Selected Advanced/Metastatic Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 11.11.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04234113	A2 andere Intervention
86.	NCT04249739	Phase II Study of Pembrolizumab + Capecitabine/ Oxaliplatin (CapeOx)(HER2 Negative ARM) or Pembrolizumab + Trastuzumab+ Capecitabine/ Cisplatin (HER2 Positive ARM) in Metastatic GC as First-line Treatment. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 11.11.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04249739	A6 anderer Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
87.	NCT04306900	Phase 1/1b Study to Evaluate the Safety and Activity of TTX-030 (Anti-CD39) in Combination With Pembrolizumab or Budigalimab and/or Chemotherapy in Subjects With Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 11.11.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04306900	A2 andere Intervention
88.	NCT04336098	A Phase 1 Study of SRF617 in Patients With Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 11.11.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04336098	A2 andere Intervention
89.	NCT04344795	Phase 1a/1b Open Label Dose-escalation and Expansion Study of TPST-1495 as a Single Agent and in Combination With Pembrolizumab in Subjects With Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 11.11.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04344795	A2 andere Intervention
90.	NCT04379596	A Phase 1b/2 Multicenter, Open-label, Dose-escalation and Dose-expansion Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, Immunogenicity, and Antitumor Activity of Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd) Monotherapy and Combinations in Adult Participants With HER2-expressing Gastric Cancer (DESTINY-Gastric-03). ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 11.11.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04379596	A2 andere Intervention
91.	NCT04383938	Study of APR-246 in Combination With Pembrolizumab in Subjects With Solid Tumor Malignancies. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 11.11.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04383938	A2 andere Intervention
92.	NCT04389632	A Phase 1 Study of SGN-B6A in Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 11.11.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04389632	A6 anderer Studientyp
93.	NCT04430738	A Phase 1b/2 Dose Escalation and Expansion Study of Tucatinib in Combination With Trastuzumab and Oxaliplatin-based Chemotherapy or Pembrolizumab-containing Combinations for HER2+ Gastrointestinal Cancers. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 11.11.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04430738	A2 andere Intervention
94.	NCT04460456	A Phase 1/1B, Open-Label, Dose Escalation and Expansion Study of SBT6050 Alone and in Combination With PD-1 Inhibitors in Subjects With Advanced Solid Tumors Expressing HER2. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 11.11.2023]. Verfügbar unter:	A2 andere Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04460456	
95.	NCT04485013	A Phase 1a/1b Dose Escalation/Expansion Study of TTX-080, an HLA-G Antagonist, as Monotherapy and in Combination With Pembrolizumab or Cetuximab in Patients With Advanced Solid Refractory/Resistant Malignancies. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 11.11.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04485013	A2 andere Intervention
96.	NCT04508140	Phase IIa Open-label Clinical Study of Intratumoural Administration of BO-112 in Combination With Pembrolizumab in Subjects With Liver Metastasis From Colorectal Cancer or Gastric/Gastro-oesophageal Junction Cancer. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 11.11.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04508140	A2 andere Intervention
97.	NCT04510285	A Single-Arm Pilot Study of Adjuvant Pembrolizumab Plus Trastuzumab in HER2+ Esophagogastric Tumors With Persistent Circulating Tumor DNA Following Curative Resection. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 11.11.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04510285	A1 andere Population
98.	NCT04519151	A Phase II, Open Label, Single Arm, Trial to Determine Efficacy and Safety of Lenvatinib in Combination With Pembrolizumab for Platinum- Sensitive Recurrent Ovarian Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 11.11.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04519151	A1 andere Population
99.	NCT04522336	A Pilot Trial of Pembrolizumab Plus Chemoradiotherapy in Participants With Unresectable Gastroesophageal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 11.11.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04522336	A6 anderer Studientyp
100.	NCT04592211	An Open Label, Single-Arm, Multi-center Phase Ib/II Study to Evaluate the Efficacy of Paclitaxel in Combination With Pembrolizumab and Olaparib as a Second Line Treatment in Recurrent/Advanced Gastric and Gastro-esophageal Junction(GEJ) Cancer With Homologous Recombination Repair (HRR) Mutation and Microsatellite Stable (MSS). ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 11.11.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04592211	A1 andere Population
101.	NCT04631731	Risk Factors of Immune-Checkpoint Inhibitors Mediated Liver, Gastrointestinal, Endocrine and Skin Toxicity. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 11.11.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04631731	A4 andere Endpunkte

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgr und
102.	NCT04632459	Phase II Study of Pembrolizumab Plus Ramucirumab in Metastatic Gastric or GEJ Adenocarcinoma as Salvage Treatment. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 11.11.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04632459	A2 andere Intervention
103.	NCT04660929	A Phase 1, First in Human Study of Adenovirally Transduced Autologous Macrophages Engineered to Contain an Anti-HER2 Chimeric Antigen Receptor in Subjects With HER2 Overexpressing Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 11.11.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04660929	A6 anderer Studientyp
104.	NCT04682431	A Phase 1a/1b Open-Label Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of PY159 as a Single Agent and In Combination With Pembrolizumab in Subjects With Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 11.11.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04682431	A2 andere Intervention
105.	NCT04727151	A Phase 1/2 Trial Investigating the Safety and Efficacy of Autologous TAC T Cell Monotherapy, and TAC T Cells in Combination With Pembrolizumab, in Relapsed HER2-Positive Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 11.11.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04727151	A2 andere Intervention
106.	NCT04745988	An Open Label Phase 2 Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Lenvatinib With Pembrolizumab or Lenvatinib, Pembrolizumab and FLOT in the Neoadjuvant / Adjuvant Treatment for Patients With Gastric Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 11.11.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04745988	A1 andere Population
107.	NCT04768686	A Phase 2 Study to Assess the Safety, Efficacy of FLX475 Combined With Pembrolizumab in Patients With Advanced or Metastatic Gastric Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 11.11.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04768686	A2 andere Intervention
108.	NCT04795661	Immunotherapy in MSI/dMMR Tumors in Perioperative Setting. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 11.11.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04795661	A6 anderer Studientyp
109.	NCT04798781	A Phase II Study Evaluating Safety and Efficacy of Telatinib in Combination With Keytruda in Subjects With Advanced Stomach and Gastroesophageal Junction Cancers or Hepatocellular Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 11.11.2023]. Verfügbar unter:	A2 andere Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgr und
		https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04798781	
110.	NCT04813523	Efficacy and Safety of Pembrolizumab Plus Neoadjuvant Chemotherapy With Cisplatin and 5-Fluorouracil Followed by Surgery in Patients With Locally Advanced Adenocarcinoma of Esophagogastric Junction. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 11.11.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04813523	A1 andere Population
111.	NCT04847466	A Phase II Study of Immunotherapy Combination: Irradiated PD-L1 CAR-NK Cells Plus Pembrolizumab Plus N-803 for Subjects With Recurrent/Metastatic Gastric or Head and Neck Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 11.11.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04847466	A2 andere Intervention
112.	NCT04882241	A Phase III, Randomized, Double-Blind, Clinical Trial of Pembrolizumab (MK-3475) Plus Chemotherapy (XP or FP) Versus Placebo Plus Chemotherapy (XP or FP) as Neoadjuvant/Adjuvant Treatment for Subjects With Gastric and Gastroesophageal Junction (GEJ) Adenocarcinoma (KEYNOTE-585). ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 11.11.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04882241	A1 andere Population
113.	NCT04913337	A Phase 1/2 Dose Escalation/Expansion Study of NGM707 as Monotherapy and in Combination With Pembrolizumab in Advanced or Metastatic Solid Tumor Malignancies. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 11.11.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04913337	A2 andere Intervention
114.	NCT04929392	A Phase 2 Trial of Neoadjuvant Chemoradiation With Pembrolizumab Followed by Pembrolizumab With Lenvatinib in Esophageal/Gastroesophageal Junction Squamous Cell and Adenocarcinomas. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 11.11.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04929392	A2 andere Intervention
115.	NCT04997837	A Multicenter, Randomized, Controlled Phase III Study of Chemotherapy With or Without PD-1 Inhibitors and Chemoradiotherapy as Adjuvant Regimen for D2/R0 Resected pN3 Gastric (G) or Gastroesophageal Junction (GEJ) Adenocarcinoma. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 11.11.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04997837	A1 andere Population
116.	NCT05007106	A Multicenter, Open-label, Phase 2 Basket Study of MK-7684A, a Co-formation of Vibostolimab (MK-7684) With Pembrolizumab (MK-3475), With or Without Other Anticancer Therapies in Participants With Selected Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 11.11.2023].	A2 andere Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgr und
		Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05007106	
117.	NCT05041153	A Pilot Study of Pembrolizumab and Lenvatinib Combination Therapy in Patients With Previously Treated Advanced Gastroesophageal Adenocarcinoma. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 11.11.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05041153	A2 andere Intervention
118.	NCT05069935	A Phase I, Open-Label, Multicenter Study of FT538 in Combination With Monoclonal Antibodies in Subjects With Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 11.11.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05069935	A2 andere Intervention
119.	NCT05070247	An Open-label, Dose Escalation and Expansion, Phase 1a/1b Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of TAK-500, a Novel Stimulator of Interferon Genes Agonist, as a Single Agent and in Combination With Pembrolizumab in Adult Patients With Select Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 11.11.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05070247	A2 andere Intervention
120.	NCT05086692	A Phase 1/2 Open Label, Dose Escalation and Expansion Study of MDNA11, IL-2 Superkine, Administered Alone or in Combination With Immune Checkpoint Inhibitor in Patients With Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 11.11.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05086692	A2 andere Intervention
121.	NCT05098132	A Phase 1a/1b Study to Evaluate the Safety and Tolerability of STK-012 Monotherapy and in Combination With Pembrolizumab in Patients With Selected Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 11.11.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05098132	A2 andere Intervention
122.	NCT05104567	A Phase 2 Non-randomized, Open-label, Multi-cohort, Multi-center Study Assessing the Clinical Benefit of SAR444245 (THOR-707) Combined With Other Anticancer Therapies for the Treatment of Participants With Advanced and Metastatic Gastrointestinal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 11.11.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05104567	A2 andere Intervention
123.	NCT05128487	A Phase 1/2, Open-label Study to Investigate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Preliminary Antitumor Activity of NDI-101150 Administered as Monotherapy or in Combination With Pembrolizumab in Patients With Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum:	A2 andere Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		11.11.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05128487	
124.	NCT05166577	An Open-Label, Multicenter Phase 1b/2 Study of Nanatinostat and Valganciclovir in Patients With Advanced Epstein-Barr Virus-Positive (EBV+) Solid Tumors and in Combination With Pembrolizumab in Patients With Recurrent/Metastatic Nasopharyngeal Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 11.11.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05166577	A2 andere Intervention
125.	NCT05187182	Phase I Trial of CA-4948 in Combination With FOLFOX/PD-1 Inhibitor +/- Trastuzumab for Untreated Unresectable Gastric and Esophageal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 11.11.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05187182	A2 andere Intervention
126.	NCT05187338	Triplex CTLA4/PD1/PDL1 Checkpoint Inhibitors Combination Therapy for Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 11.11.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05187338	A2 andere Intervention
127.	NCT05207722	A Phase I/IIa Open Label, Non-Randomized, Multicenter Study of CYNK-101 in Combination With Trastuzumab and Pembrolizumab in Patients With Locally Advanced Unresectable or Metastatic HER2-Positive Gastric or Gastroesophageal Junction (G/GEJ) Adenocarcinoma. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 11.11.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05207722	A6 anderer Studientyp
128.	NCT05215574	A Phase 1/1b Dose Escalation/Expansion Study of NGM831 as Monotherapy and in Combination With Pembrolizumab in Advanced or Metastatic Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 11.11.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05215574	A2 andere Intervention
129.	NCT05268510	Phase IIA Trial of Short-term Chemotherapy and Pembrolizumab, Followed by Pembrolizumab and Olaparib as Firstline Therapy in Her-2 Negative Gastric/Gastroesophageal-junction (GEJ) Adenocarcinoma. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 11.11.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05268510	A2 andere Intervention
130.	NCT05269381	A Phase I Pilot Study of Personalized Neoantigen Peptide-Based Vaccine in Combination With Pembrolizumab in Advanced Solid Tumors (PNeoVCA). ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 11.11.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05269381	A2 andere Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
131.	NCT05311176	nextHERIZON: An Open-Label, Signal Generating, Phase 2 Study of HER-Vaxx in Combination With Chemotherapy or Pembrolizumab in Patients With Metastatic HER2/Neu Over-Expressing Gastric or Gastroesophageal Junction (GEJ) Adenocarcinomas Who Have Previously Received Trastuzumab and Progressed on This Treatment. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 11.11.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05311176	A2 andere Intervention
132.	NCT05311618	A Phase 1/1b Dose Escalation/Expansion Study of NGM438 as Monotherapy and in Combination With Pembrolizumab in Advanced or Metastatic Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 11.11.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05311618	A2 andere Intervention
133.	NCT05379972	Study of Induction SBRT and Olaparib Followed by Combination Pembrolizumab/Olaparib in Gastric and Gastroesophageal Junction (GEJ) Cancers. ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 11.11.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05379972	A2 andere Intervention
134.	NCT05385900	An Exploratory Study of Pembrolizumab Combined With Anlotinib and Chemotherapy Neoadjuvant Therapy of Locally Advanced Gastric Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 11.11.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05385900	A2 andere Intervention
135.	NCT05395052	A Phase I, Open-Label, Multicenter Study of FT536 as Monotherapy and in Combination With Monoclonal Antibodies in Subjects With Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 11.11.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05395052	A2 andere Intervention
136.	NCT05438420	A Phase 1B/2, Open-label Study of Q702 in Combination With Intravenous Pembrolizumab in Patients With Selected Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 11.11.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05438420	A2 andere Intervention
137.	NCT05438459	Clinical Trial of Repeated Intraperitoneal Administration of GAIA-102 in Patients With Advanced Gastrointestinal Cancer (Gastric Cancer / Pancreatic Cancer) of Microsatellite Stable (MSS) With Malignant Ascites (Phase I / II Investigator-initiated Clinical Trial) (GAIA-102-PD Clinical Trial). ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 11.11.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05438459	A2 andere Intervention
138.	NCT05504720	Pembrolizumab and Trastuzumab in Combination With FLOT in the Perioperative Treatment of HER2-positive, Localized Esophagogastric Adenocarcinoma - A Phase II	A2 andere Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgr und
		Trial of the AIO Study Group - PHERFLOT -. ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 11.11.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05504720	
139.	NCT05508737	Open-label Phase II Study With Lead-in Safety Cohort of Pembrolizumab (Keytruda®) and Trifluridine/Tipiracil (Lonsurf®) Combination Treatment in Patients With Previously Treated Advanced Gastric Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 11.11.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05508737	A2 andere Intervention
140.	NCT05512182	An Open Label, Single-Arm, Multi-Center Phase II Study to Evaluate the Efficacy of Triplet Combination With Pembrolizumab, Neratinib, and Paclitaxel as a Second Line Treatment in Recurrent/Advanced Gastric Cancer Having Somatic Human Epidermal Growth Factor Receptor Family (EGFR, HER2, HER3, HER4) Mutations or HER2 Amplification/Overexpression. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 11.11.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05512182	A2 andere Intervention
141.	NCT05540145	Neoadjuvant Chemotherapy and Sequential Immunotherapy for HER2-negative MMR-proficient Locally Advanced Esophagogastric Junction and Gastric Adenocarcinoma : a Open-label, Phase 2 Trial. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 11.11.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05540145	A2 andere Intervention
142.	NCT05572684	A Phase 1b/2, Open-Label, Safety, Tolerability and Efficacy Study of NC410 Plus Pembrolizumab for Participants With Advanced Unresectable and/or Metastatic Immune Checkpoint Inhibitor (ICI) Refractory Solid Tumors or ICI Naïve MSS/MSI-Low Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 11.11.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05572684	A2 andere Intervention
143.	NCT05614102	An Open-label, Phase 1, First-in-human, Dose Escalation and Expansion Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Maximum Tolerated or Administered Dose, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Tumor Response Profile of the Diacylglycerol Kinase Zeta Inhibitor (DGKzi) BAY 2965501 as Monotherapy, and in Combination, in Participants With Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 11.11.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05614102	A2 andere Intervention
144.	NCT05651594	A Phase 2 Trial of Chemotherapy, Pembrolizumab, and Propranolol in Advanced Esophageal/Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma Patients. ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 11.11.2023].	A6 anderer Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgr und
		Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05651594	
145.	NCT05708950	A Phase 1/2 Open-label Trial of KVA12123 Alone and in Combination With Pembrolizumab in Patients With Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 11.11.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05708950	A2 andere Intervention
146.	NCT05714553	A Phase Ib/II Open Label, Multi-arm, Parallel Cohort Dose Finding and Expansion Study to Assess the Safety, Pharmacokinetics and Efficacy of NUC-3373, a Nucleotide Analogue, Given in Combination With Standard Approved Agents in Patients With Advanced Solid Tumours. ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 11.11.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05714553	A6 anderer Studientyp
147.	NCT05733689	Response Adapted Neoadjuvant Therapy in Gastroesophageal Cancers (RANT-GC Trial) - a Phase Ib Feasibility Trial. ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 11.11.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05733689	A6 anderer Studientyp
148.	NCT05745233	The Effect of Intraperitoneal Immune Checkpoint Inhibitor on Malignant Ascites of Patients With Gastric, Pancreatic or Biliary Tract Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 11.11.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05745233	A6 anderer Studientyp
149.	NCT05993234	A Prospective Non-interventional Study (NIS) of Trastuzumab DeRuxtecan (T-DXd) for Adult Patients With Advanced HER2-pOstive GaStric or GastroesoPhageal Junction (GEJ) AdEnocarcinoma Who Have Received a Prlor Trastuzumab-based Regimen, Accompanied by a Disease Registry of Patients Treated With Conventional Therapies in a Real-world Setting in Europe (PROSPERITY). ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 11.11.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05993234	A2 andere Intervention
150.	NCT06036745	An Exploratory Single-Arm, Single-Center Study of Pembrolizumab in Combination With SOX Regimen for Adjuvant Treatment of Stage IIIB-IIIC Gastric Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 11.11.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06036745	A6 anderer Studientyp
151.	NCT06047379	An Open-label Phase 1/2 Dose Finding, Safety and Efficacy Study of Oral NEO212 in Patients With Astrocytoma IDH-mutant, Glioblastoma IDH-wildtype or Uncontrolled Brain Metastasis in Patients With Select Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 11.11.2023].	A6 anderer Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06047379	
152.	NCT06109467	A Phase II Study Of Neratinib In Combination With Chemotherapy/Trastuzumab/Pembrolizumab In HER2 Overexpressing Gastroesophageal Cancers. ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 11.11.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06109467	A2 andere Intervention
153.	NCT06116136	Open Label, Non-randomized, Phase 1b/2 Trial Investigating the Safety, Tolerability, and Antitumor Activity of S095029 (Anti-NKG2A Antibody) as a Part of Combination Therapy in Participants With Locally Advanced and Unresectable or Metastatic MSI-H/dMMR Gastro-esophageal Junction /Gastric Cancer. ClinicalTrials.gov. 2024. [Zugriffsdatum: 11.11.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06116136	A2 andere Intervention
154.	NCT06121700	Radiotherapy, Chemotherapy and Anti-PD-1 Immunotherapy Followed by Surgical Resection in Patients With Limited Metastatic Gastric or Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma: A Prospective, Single Arm, Phase II Trial. ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 11.11.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06121700	A5 andere Studiendauer
155.	NCT06123338	A Single-Arm, Multicenter Phase 2 Study of Neoadjuvant Pembrolizumab With Trastuzumab and Chemotherapy in Resectable HER2+ Esophagogastric Tumors. ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 11.11.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06123338	A5 andere Studiendauer
156.	NCT04662710	Phase 3, Randomized Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Lenvatinib (E7080/MK-7902) Plus Pembrolizumab (MK-3475) Plus Chemotherapy Compared With Standard of Care Therapy as First-line Intervention in Participants With Advanced/Metastatic Gastroesophageal Adenocarcinoma (LEAP-015). ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 11.11.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04662710	A2 andere Intervention
EU-Clinical Trials Register (EU-CTR)			
157.	2014-003574-16	A Phase II Clinical Trial of Pembrolizumab as Monotherapy and in Combination with Cisplatin+5-Fluorouracil in Subjects with Recurrent or Metastatic Gastric or Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma (KEYNOTE-059). EU-CTR. 2015. [Zugriffsdatum: 11.11.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2014-003574-16	A7 anderer Publikationstyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgr und
158.	2014-005241-45	A Phase III, Randomized, Open-label Clinical Trial of Pembrolizumab (MK-3475) versus Paclitaxel in Subjects with Advanced Gastric or Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma who Progressed after First-Line Therapy with Platinum and Fluoropyrimidine. EU-CTR. 2015. [Zugriffsdatum: 11.11.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2014-005241-45	A2 andere Intervention
159.	2015-000972-88	A Randomized, Active-Controlled, Partially Blinded, Biomarker Select, Phase III Clinical Trial of Pembrolizumab as Monotherapy and in Combination with Cisplatin+5-Fluorouracil versus Placebo+Cisplatin+5-Fluorouracil as First-Line Treatment in Subjects with Advanced Gastric or Gastroesophageal Junction (GEJ) Adenocarcinoma. EU-CTR. 2015. [Zugriffsdatum: 11.11.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2015-000972-88	A1 andere Population
160.	2015-002427-26	A Phase II Study of Pembrolizumab Monotherapy in Third-Line Previously Treated Subjects with Advanced/Metastatic Adenocarcinoma or Squamous Cell Carcinoma of the Esophagus or Advanced/Metastatic Siewert Type I Adenocarcinoma of the Esophagogastric Junction (KEYNOTE -180). EU-CTR. 2015. [Zugriffsdatum: 11.11.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2015-002427-26	A1 andere Population
161.	2016-004408-76	A Phase III, Randomized, Double-blind, Clinical Trial of Pembrolizumab (MK-3475) plus Chemotherapy (XP or FP) versus Placebo plus Chemotherapy (XP or FP) as Neoadjuvant/Adjuvant Treatment for Subjects with Gastric and Gastroesophageal Junction (GEJ) Adenocarcinoma (KEYNOTE-585). EU-CTR. 2017. [Zugriffsdatum: 11.11.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2016-004408-76	A1 andere Population
162.	2018-001757-27	A Phase 3, randomized, double-blind clinical study of pembrolizumab (MK-3475) plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy as first-line treatment in participants with HER2 negative, previously untreated, unresectable or metastatic gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma (KEYNOTE-859). EU-CTR. 2018. [Zugriffsdatum: 11.11.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-001757-27	A1 andere Population
163.	2018-003747-37	A Multicenter, Open-label Phase 2 Study of Lenvatinib (E7080/MK-7902) Plus Pembrolizumab (MK-3475) in	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		Previously Treated Subjects with Selected Solid Tumors (LEAP-005). EU-CTR. 2018. [Zugriffsdatum: 11.11.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-003747-37	
164.	2019-002013-20	A Phase 1/2 Study of ALKS 4230 Administered Subcutaneously as Monotherapy and in Combination With Pembrolizumab in Subjects With Advanced Solid Tumors (ARTISTRY-2). EU-CTR. 2019. [Zugriffsdatum: 11.11.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-002013-20	A2 andere Intervention
165.	2019-001879-37	A Phase 1/2, First-in-Human, Open-label, Dose Escalation Study of GB1275 Monotherapy and in Combination with an Anti-PD-1 Antibody in Patients with Specified Advanced Solid Tumors or in Combination with Standard of Care in Patients with Metastatic Pancreatic Adenocarcinoma, Followed by Basket Expansion of GB1275 with Standard of Care or in Combination with an Anti-PD-1 Antibody in Patients with Specified Metastatic Solid Tumors. EU-CTR. 2019. [Zugriffsdatum: 11.11.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-001879-37	A2 andere Intervention
166.	2019-000949-13	A Phase 2, multicenter open-label, non-randomized study of bavituximab plus pembrolizumab in patients with advanced gastric or gastroesophageal cancer who have progressed on or after at least one prior standard therapy. EU-CTR. 2019. [Zugriffsdatum: 11.11.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-000949-13	A2 andere Intervention
167.	2019-004483-22	A Phase 1b/2 Multicenter, Open-label, Dose-escalation and Dose expansion Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, Immunogenicity, and Antitumor Activity of Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd) Monotherapy and Combinations in Adult Participants with HER2-expressing Gastric Cancer (DESTINY-Gastric03). EU-CTR. 2020. [Zugriffsdatum: 11.11.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-004483-22	A2 andere Intervention
168.	2019-004624-38	Phase IIa open-label clinical study of intratumoural administration of BO-112 in combination with pembrolizumab in subjects with liver metastasis from colorectal cancer or gastric/gastro-oesophageal junction cancer. EU-CTR. 2020. [Zugriffsdatum: 11.11.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-004624-38	A2 andere Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgr und
169.	2021-001009-56	A Multicenter, Open-label, Phase 2 Basket Study of MK-7684A, a Coformation of Vibostolimab (MK-7684) with Pembrolizumab (MK-3475), With or Without Other Anticancer Therapies in Participants with Selected Solid Tumors. EU-CTR. 2021. [Zugriffsdatum: 11.11.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-001009-56	A2 andere Intervention
170.	2021-002181-41	A Phase 2 non-randomized, open-label, multi-cohort, multi-center study assessing the clinical benefit of SAR444245 (THOR-707) combined with other anticancer therapies for the treatment of participants with advanced and metastatic gastrointestinal cancer (Pegasus Gastrointestinal 203). EU-CTR. 2021. [Zugriffsdatum: 11.11.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-002181-41	A2 andere Intervention
171.	2021-006512-87	Pembrolizumab and trastuzumab in combination with FLOT in the perioperative treatment of HER2-positive, localized esophagogastric adenocarcinoma - A phase II trial of the AIO study group – PHERFLOT –. EU-CTR. 2022. [Zugriffsdatum: 11.11.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-006512-87	A2 andere Intervention
172.	2015-000681-55	A Phase I/II Study to Assess the Safety and Efficacy of MK-3475 in Combination with Trametinib and Dabrafenib in Subjects with Advanced Melanoma. EU-CTR. 2015. [Zugriffsdatum: 11.11.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2015-000681-55	A1 andere Population
173.	2016-003984-20	A Prospective, Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled, Multinational, Multicenter, Parallel-group, Phase III Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Apatinib plus Best Supportive Care (BSC) compared to Placebo plus BSC in Patients with Advanced or Metastatic Gastric Cancer (GC). EU-CTR. 2017. [Zugriffsdatum: 11.11.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2016-003984-20	A2 andere Intervention
174.	2017-000958-19	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase III Clinical Trial of Pembrolizumab (MK-3475) in Combination with Cisplatin and 5-Fluorouracil versus Placebo in Combination with Cisplatin and 5-Fluorouracil as First-Line Treatment in Subjects with Advanced/Metastatic Esophageal Carcinoma (KEYNOTE-590). EU-CTR. 2017. [Zugriffsdatum: 11.11.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-	A2 andere Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		search/search?query=2017-000958-19	
175.	2017-003323-30	Open-label first line, single-arm phase II study of CisGem combined with pembrolizumab in patients with advanced or metastatic biliary tract cancer. EU-CTR. 2019. [Zugriffsdatum: 11.11.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-003323-30	A1 andere Population
176.	2018-000187-28	Pembrolizumab in Marginal Zone Lymphoma - a multicenter open label single-arm phase II study. EU-CTR. 2020. [Zugriffsdatum: 11.11.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-000187-28	A1 andere Population
177.	2018-000995-14	A Phase 1/2a Study in 3 Parts (Phase 1a and Phase 1b - Dose Escalations and Phase 2a Expansion Cohorts) to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Preliminary Antitumor Activity of MIV-818 in Patients with Liver Cancer Manifestations. EU-CTR. 2018. [Zugriffsdatum: 11.11.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-000995-14	A1 andere Population
178.	2018-004003-39	A stratified dual-arm open-label two-stage phase 2 trial of trametinib in patients with advanced pretreated BRAFV600 wild-type melanoma. EU-CTR. 2018. [Zugriffsdatum: 11.11.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-004003-39	A1 andere Population
179.	2019-003296-19	A Phase 1/2a Open Label, Multicenter Study to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Preliminary Efficacy of AFM24 in Patients with Advanced Solid Cancers. EU-CTR. 2020. [Zugriffsdatum: 11.11.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-003296-19	A2 andere Intervention
180.	2019-003847-31	A first-in-human, two-part, open-label, clinical study to assess the safety, tolerability and activity of intravenous doses of ICT01 as monotherapy and in combination with an immune checkpoint inhibitor, in patients with advanced-stage, relapsed/refractory cancer (EVICTON Study). EU-CTR. 2019. [Zugriffsdatum: 11.11.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-003847-31	A2 andere Intervention
181.	2019-004706-10	A Phase I/II, First-In-Human, Multi-Part, Open-Label, Multiple-Ascending Dose Study to Investigate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, Biological, and Clinical Activity of DF1001 in Patients With Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors, and Expansion in Selected	A2 andere Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgr und
		Indications. EU-CTR. 2020. [Zugriffsdatum: 11.11.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-004706-10	
182.	2020-005007-40	An Open-label, Multicenter, Phase 2 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Pembrolizumab Plus Lenvatinib in Combination With Belzutifan in Multiple Solid Tumors. EU-CTR. 2021. [Zugriffsdatum: 11.11.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-005007-40	A2 andere Intervention
183.	2020-005027-37	A Phase 3, Randomized, Double-Blind Study of Pembrolizumab versus Placebo in Combination With Paclitaxel With or Without Bevacizumab for the Treatment of Platinum-resistant Recurrent Ovarian Cancer (KEYNOTE-B96 / ENGOT-ov65). EU-CTR. 2021. [Zugriffsdatum: 11.11.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-005027-37	A1 andere Population
184.	2021-000150-26	Phase IIA trial of short-term chemotherapy and pembrolizumab, followed by Pembrolizumab and Olaparib as firstline therapy in Her-2 negative gastric/gastroesophageal-junction (GEJ) Adenocarcinoma – POLESTAR –. EU-CTR. 2021. [Zugriffsdatum: 11.11.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-000150-26	A2 andere Intervention
185.	2021-001309-60	A Phase 3 study of MK-4280A (coformulated favezelimab [MK-4280] plus pembrolizumab [MK-3475]) Versus Standard of Care in Previously Treated Metastatic PD-L1 positive Colorectal Cancer. EU-CTR. 2021. [Zugriffsdatum: 11.11.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-001309-60	A1 andere Population
186.	2021-005731-23	Pembrolizumab for locally advanced, irresectable, non-metastatic dMMR colorectal cancers. The PUMA study. EU-CTR. 2022. [Zugriffsdatum: 11.11.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-005731-23	A1 andere Population
187.	2021-006331-26	Phase 2, randomised trial testing the addition of upfront stereotactic radiosurgery to binimetinib, encorafenib plus pembrolizumab in comparison with binimetinib, encorafenib plus pembrolizumab alone in patients with BRAFV600 mutation-positive melanoma with brain metastasis. EU-CTR. 2023. [Zugriffsdatum: 11.11.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		search/search?query=2021-006331-26	
188.	2022-001077-30	Efficacy of PERioperative PEmbrolizumab treatment in patients with resectable metastases from kidney cancer. The PE-PE study. EU-CTR. 2022. [Zugriffsdatum: 11.11.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2022-001077-30	A1 andere Population
189.	2022-003662-21	Clinical and Immunologic Activity of Nemvaleukin Alfa With a Less Frequent IV Dosing Schedule as Monotherapy and in Combination With Pembrolizumab and Impact on Tumor Microenvironment in Solid Tumor Patients (ARTISTRY-3). EU-CTR. 2023. [Zugriffsdatum: 11.11.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2022-003662-21	A2 andere Intervention
190.	2020-001990-53	A Phase 3, Randomized Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Lenvatinib (E7080/MK-7902) plus Pembrolizumab (MK-3475) plus Chemotherapy Compared with Standard of Care Therapy as First-line Intervention in Participants with Advanced/Metastatic Gastroesophageal Adenocarcinoma (LEAP-015). EU-CTR. 2020. [Zugriffsdatum: 11.11.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-001990-53	A2 andere Intervention
WHO International Clinical Trial Registry Platform (ICTRP)			
191.	NCT02013154	A Multi-part, Phase 1, Multi-center, Open-label Study of DKN-01 as a Monotherapy or in Combination With Paclitaxel or Pembrolizumab in Patients With Relapsed or Refractory Esophagogastric Malignancies. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 11.11.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02013154	A2 andere Intervention
192.	NCT02178722	A Phase 1/2 Study Exploring the Safety, Tolerability, and Efficacy of MK-3475 in Combination With INCB024360 in Subjects With Selected Cancers (ECHO-202/KEYNOTE-037). ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 11.11.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02178722	A2 andere Intervention
193.	NCT02318901	A Phase Ib/II Study of Pembrolizumab and Monoclonal Antibody Therapy in Patients With Advanced Cancer (PembroMab. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 11.11.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02318901	A2 andere Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgr und
194.	NCT02335411	A Phase II Clinical Trial of Pembrolizumab as Monotherapy and in Combination With Cisplatin+5-Fluorouracil in Subjects With Recurrent or Metastatic Gastric or Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma (KEYNOTE-059). ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 11.11.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02335411	A7 anderer Publikationstyp
195.	NCT02346955	A Phase 1, Open-Label, Multicenter, Multi-Dose Escalation Study of CM-24 (MK-6018) as Monotherapy and In Combination With Pembrolizumab (MK-3475) in Subjects With Selected Advanced or Recurrent Malignancies. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 11.11.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02346955	A2 andere Intervention
196.	EUCTR2014-005241-45-FI	A Phase III, Randomized, Open-label Clinical Trial of Pembrolizumab (MK-3475) versus Paclitaxel in Subjects with Advanced Gastric or Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma who Progressed after First-Line Therapy with Platinum and Fluoropyrimidine - Pembrolizumab (MK-3475) vs Paclitaxel in 2L Subjects with Advanced Gastric Adenocarcinoma. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 11.11.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-005241-45-FI	A2 andere Intervention
197.	NCT02393248	A Phase 1/2, Open-Label, Dose-Escalation, Safety and Tolerability Study of INCB054828 in Subjects With Advanced Malignancies (FIGHT-101). ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 11.11.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02393248	A2 andere Intervention
198.	EUCTR2015-000972-88-LT	A Randomized, Active-Controlled, Partially Blinded, Biomarker Select, Phase III Clinical Trial of Pembrolizumab as Monotherapy and in Combination with Cisplatin+5-Fluorouracil versus Placebo+Cisplatin+5-Fluorouracil as First-Line Treatment in Subjects with Advanced Gastric or Gastroesophageal Junction (GEJ) Adenocarcinoma - Pembrolizumab+FP/XP vs. Placebo+FP/XP in Biomarker Select, Advanced Gastric or GEJ Adenocarcinoma. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 11.11.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-000972-88-LT	A1 andere Population
199.	EUCTR2015-000972-88-LV	A Randomized, Active-Controlled, Partially Blinded, Biomarker Select, Phase III Clinical Trial of Pembrolizumab as Monotherapy and in Combination with Cisplatin+5-Fluorouracil versus Placebo+Cisplatin+5-	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgr und
		Fluorouracil as First-Line Treatment in Subjects with Advanced Gastric or Gastroesophageal Junction (GEJ) Adenocarcinoma - Pembrolizumab+FP/XP vs. Placebo+FP/XP in Biomarker Select, Advanced Gastric or GEJ Adenocarcinoma. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 11.11.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-000972-88-LV	
200.	NCT02559687	A Phase II Study of Pembrolizumab Monotherapy in Third Line Previously Treated Subjects With Advanced/Metastatic Adenocarcinoma or Squamous Cell Carcinoma of the Esophagus or Advanced/Metastatic Siewert Type I Adenocarcinoma of the Esophagogastric Junction (KEYNOTE-180). ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 11.11.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02559687	A1 andere Population
201.	NCT02563548	A Phase 1B Open-Label Study of PEGylated Recombinant Human Hyaluronidase (PEGPH20) Combined With Pembrolizumab in Subjects With Selected Hyaluronan-High Solid Tumors. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 11.11.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02563548	A1 andere Population
202.	NCT02564263	A Phase III Randomized Open-Label Study of Single Agent Pembrolizumab vs Physicians' Choice of Single Agent Docetaxel, Paclitaxel, or Irinotecan in Subjects With Advanced/Metastatic Adenocarcinoma and Squamous Cell Carcinoma of the Esophagus That Have Progressed After First-Line Standard Therapy (KEYNOTE-181). ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 11.11.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02564263	A1 andere Population
203.	NCT02589496	Phase II Study of Pembrolizumab in Subjects With Advanced Gastric or Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma Who Progressed After First-Line Therapy With Platinum and Fluoropyrimidine: Integration of Molecular Subtypes Through Integrative Genomic Analysis. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 11.11.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02589496	A1 andere Population
204.	NCT02599324	A Phase 1b/2 Study of Ibrutinib Combination Therapy in Selected Advanced Gastrointestinal And Genitourinary Tumors. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 11.11.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02599324	A2 andere Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
205.	NCT02689284	A Phase 1b/2, Open Label, Dose Escalation Study of Margetuximab in Combination With Pembrolizumab in Patients With Relapsed/Refractory Advanced HER2+ Gastroesophageal Junction or Gastric Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 11.11.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02689284	A2 andere Intervention
206.	NCT02730546	Phase 1b/2 Clinical Trial of Neoadjuvant Pembrolizumab Plus Concurrent Chemoradiotherapy With Weekly Carboplatin and Paclitaxel in Adult Patients With Resectable, Locally Advanced Adenocarcinoma of the Gastroesophageal Junction or Gastric Cardia. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 11.11.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02730546	A1 andere Population
207.	NCT02757391	Pilot Study of Feasibility and Safety of Personalized Autologous CD8+ T Cell Therapy Plus Anti-PD1 Antibody in Advanced Solid Malignancies. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 11.11.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02757391	A2 andere Intervention
208.	NCT02830594	Combining Pembrolizumab and Palliative Radiotherapy in Gastroesophageal Cancer to Enhance Anti-Tumor T Cell Response and Augment the Abscopal Effect. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 11.11.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02830594	A2 andere Intervention
209.	NCT02901301	A Phase Ib/II Study of First Line Pembrolizumab in Combination With Trastuzumab, Capecitabine, and Cisplatin in HER2 Positive Gastric Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 11.11.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02901301	A6 anderer Studientyp
210.	NCT02903914	Safety, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Escalating Oral Doses of the Arginase Inhibitor INCB001158 (Formerly Known as CB1158) as a Single Agent and in Combination With Immune Checkpoint Therapy in Patients With Advanced/Metastatic Solid Tumors. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 11.11.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02903914	A2 andere Intervention
211.	NCT02918162	A Phase II Study of Chemotherapy and Immune Checkpoint Blockade With Pembrolizumab in the Perioperative and Maintenance Treatment of Locoregional Gastric or GE Junction Adenocarcinoma. ICTRP. 2023.	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgr und
		[Zugriffsdatum: 11.11.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02918162	
212.	NCT02943603	A Phase II Study of Perioperative mFOLFOX6 Chemotherapy Plus Pembrolizumab(MK-3475) Combination in Patients With Potentially Resectable Adenocarcinoma of the Gastroesophageal Junction (GEJ) and Stomach. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 11.11.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02943603	A1 andere Population
213.	NCT02952989	A Phase 1, Multicenter, Open-label, Dose-escalation Study of SGN-2FF in Patients With Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 11.11.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02952989	A2 andere Intervention
214.	NCT02954536	Phase II Trial of Pembrolizumab in Combination With Trastuzumab, Fluoropyrimidine, and Platinum Chemotherapy in First Line Stage IV HER2-positive Metastatic Esophagogastric (EG) Cancer. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 11.11.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02954536	A6 anderer Studientyp
215.	NCT03019588	A Phase III, Randomized, Open-label Clinical Trial of Pembrolizumab (MK-3475) Versus Paclitaxel in Asian Subjects With Advanced Gastric or Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma Who Progressed After First-Line Therapy With Platinum and Fluoropyrimidine. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 11.11.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03019588	A1 andere Population
216.	NCT03043664	Phase Ib/II Study of Pembrolizumab With Lanreotide Depot for Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 11.11.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03043664	A1 andere Population
217.	NCT03064490	Pembrolizumab, Radiotherapy, and Chemotherapy in Neoadjuvant Treatment of Malignant Esophago-gastric Diseases (PROCEED). ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 11.11.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03064490	A1 andere Population
218.	NCT03122548	A Phase 2, Open-label Evaluation of CRS-207 and Pembrolizumab in Adults With Recurrent or Metastatic Gastric, Gastroesophageal Junction, or Esophageal	A2 andere Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgr und
		Adenocarcinomas. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 11.11.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03122548	
219.	NCT03196232	Phase 2 Study of Epacadostat (INCB024360) With Pembrolizumab (MK3475) in Metastatic or Unresectable Gastroesophageal Junction and Gastric Adenocarcinoma Requiring Paired Biopsies. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 11.11.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03196232	A2 andere Intervention
220.	NCT03221426	A Phase III, Randomized, Double-Blind, Clinical Trial of Pembrolizumab (MK-3475) Plus Chemotherapy (XP or FP) Versus Placebo Plus Chemotherapy (XP or FP) as Neoadjuvant/Adjuvant Treatment for Subjects With Gastric and Gastroesophageal Junction (GEJ) Adenocarcinoma (KEYNOTE-585). ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 11.11.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03221426	A1 andere Population
221.	EUCTR2016-004408-76-DE	A Phase III, Randomized, Double-blind, Clinical Trial of Pembrolizumab (MK-3475) plus Chemotherapy (XP or FP) versus Placebo plus Chemotherapy (XP or FP) as Neoadjuvant/Adjuvant Treatment for Subjects with Gastric and Gastroesophageal Junction (GEJ) Adenocarcinoma (KEYNOTE-585) - Phase III Trial of Pembrolizumab + Chemotherapy in Participants with Gastric or GEJ Adenocarcinoma. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 11.11.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-004408-76-DE	A1 andere Population
222.	NCT03228667	QUILT-3.055: A Phase IIb, Multicohort, Open-Label Study of Combination Immunotherapies in Patients Who Have Previously Received Treatment With PD-1/PD-L1 Immune Checkpoint Inhibitors. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 11.11.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03228667	A1 andere Population
223.	NCT03257163	A Phase II Study of Preoperative Pembrolizumab for Mismatch-Repair Deficient and Epstein-Barr Virus Positive Gastric Cancer Followed by Chemotherapy and Chemoradiation With Pembrolizumab. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 11.11.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03257163	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgr und
224.	NCT03321630	A Phase II Study of Lenvatinib, a Multi-targeted Tyrosine Kinase Inhibitor, Combined With Pembrolizumab (PD-1 Inhibitor) for the Treatment of Metastatic Gastroesophageal Cancer Patients Who Have Progressed on First or Subsequent Line Therapies. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 11.11.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03321630	A1 andere Population
225.	NCT03329950	A Phase 1 Study of CDX-1140 as Monotherapy or in Combination in Patients With Advanced Malignancies. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 11.11.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03329950	A2 andere Intervention
226.	NCT03342937	A Single Arm, Phase II Study of Pembrolizumab, Oxaliplatin, and Capecitabine in the First Line Treatment of Patients With Gastro-esophageal Cancer. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 11.11.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03342937	A6 anderer Studientyp
227.	NCT03382600	A Phase IIb, Clinical Trial to Study the Safety and Efficacy of Pembrolizumab (MK-3475) in Combination With TS-1+Cisplatin or TS-1+Oxaliplatin as a First Line Chemotherapy in Participants With Advanced or Recurrent Gastric Cancer (KEYNOTE-659). ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 11.11.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03382600	A2 andere Intervention
228.	NCT03395847	A Pilot Study of Pembrolizumab Monotherapy in Patients With Previously Treated Advanced Gastroesophageal Adenocarcinoma. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 11.11.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03395847	A2 andere Intervention
229.	NCT03407976	A Phase I/II Open Label Study of the Safety and Efficacy of Apatinib Administered to Patients With Advanced Malignancies to Improve Sensitivity to Pembrolizumab in the Second- or Later-line Setting (APPEASE). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 11.11.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03407976	A1 andere Population
230.	NCT03488667	A Phase II Study of Perioperative mFOLFOX (Fluorouracil, Leucovorin, and Oxaliplatin) Chemotherapy Plus Pembrolizumab(MK-3475) Combination in Patients With Potentially Resectable Adenocarcinoma of the Gastroesophageal Junction (GEJ) and Stomach (MISP	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgr und
		#52216). ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 11.11.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03488667	
231.	NCT03505320	A Phase 2 Study of Zolbetuximab (IMAB362) as Monotherapy, in Combination With mFOLFOX6 (With or Without Nivolumab) and in Combination With Pembrolizumab in Subjects With Metastatic or Locally Advanced Unresectable Gastric or Gastroesophageal Junction (GEJ) Adenocarcinoma Whose Tumors Have High or Intermediate Claudin (CLDN) 18.2 Expression. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 11.11.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03505320	A2 andere Intervention
232.	NCT03511222	A Phase IB Trial of Vorolanib (X-82) Combined With Checkpoint Inhibitors in Patients With Solid Tumors. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 11.11.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03511222	A2 andere Intervention
233.	NCT03592407	A Phase 2 Trial of Neoadjuvant Pembrolizumab in Combination With Epcadostat (INCB024360) in Patients With Non-Metastatic Esophageal/Gastroesophageal Squamous Cell and Adenocarcinomas Treated With Neoadjuvant Chemoradiation: A Window-Of-Opportunity Study. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 11.11.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03592407	A1 andere Population
234.	NCT03609359	An Open Label Phase 2 Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Lenvatinib With Pembrolizumab in Patients With Advanced Gastric Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 11.11.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03609359	A2 andere Intervention
235.	NCT03621982	A Phase 1b, Open-label, Dose-escalation and Dose-expansion Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Antitumor Activity of Camidanlumab Tesirine (ADCT-301) as Monotherapy or in Combination in Patients With Selected Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 11.11.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03621982	A2 andere Intervention
236.	NCT03675737	A Phase 3, Randomized, Double-blind Clinical Study of Pembrolizumab (MK-3475) Plus Chemotherapy Versus Placebo Plus Chemotherapy as First-line Treatment in Participants With HER2 Negative, Previously Untreated, Unresectable or Metastatic Gastric Orgastroesophageal	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgr und
		Junction Adenocarcinoma (KEYNOTE-859). ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 11.11.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03675737	
237.	EUCTR2018-001757-27-GB	A Phase 3, randomized, double-blind clinical study of pembrolizumab (MK-3475) plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy as first-line treatment in participants with HER2 negative, previously untreated, unresectable or metastatic gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma (KEYNOTE-859) - Pembrolizumab/placebo plus chemo as 1L therapy in HER2- Gastric/GEJ. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 11.11.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-001757-27-GB	A1 andere Population
238.	NCT04859582	A Phase 3, Randomized, Double-blind Clinical Study of Pembrolizumab (MK-3475) Plus Chemotherapy Versus Placebo Plus Chemotherapy as First-line Treatment in Participants With HER2 Negative, Previously Untreated, Unresectable or Metastatic Gastric Orgastroesophageal Junction Adenocarcinoma (KEYNOTE-859). ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 11.11.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04859582	A1 andere Population
239.	NCT03735290	A Randomized, Open-label, Multi-center, Phase 1b/2 Trial Evaluating the Safety and Efficacy of Intratumorally-administered Ilixadencel in Combination With Checkpoint Inhibitor (CPI) in Advanced Cancer Subjects Who Are Candidates for CPI Therapy. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 11.11.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03735290	A2 andere Intervention
240.	NCT03775850	A Phase I Open-label Study of EDP1503 Alone and in Combination With Pembrolizumab in Patients With Advanced Metastatic Colorectal Carcinoma, Triple-negative Breast Cancer, and Checkpoint Inhibitor Relapsed Tumors. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 11.11.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03775850	A2 andere Intervention
241.	NCT03797326	A Multicenter, Open-label Phase 2 Study of Lenvatinib (E7080/MK-7902) Plus Pembrolizumab (MK-3475) in Previously Treated Subjects With Selected Solid Tumors (LEAP-005). ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 11.11.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03797326	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
242.	EUCTR2018-003747-37-DE	A Multicenter, Open-label Phase 2 Study of Lenvatinib (E7080/MK-7902) Plus Pembrolizumab (MK-3475) in Previously Treated Subjects with Selected Solid Tumors (LEAP-005) - Pembrolizumab plus lenvatinib as second-line plus intervention for select solid tumors. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 11.11.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-003747-37-DE	A1 andere Population
243.	EUCTR2018-003747-37-FR	A Multicenter, Open-label Phase 2 Study of Lenvatinib (E7080/MK-7902) Plus Pembrolizumab (MK-3475) in Previously Treated Subjects with Selected Solid Tumors (LEAP-005) - Pembrolizumab plus lenvatinib as second-line plus intervention for select solid tumors. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 11.11.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-003747-37-FR	A1 andere Population
244.	NCT03809624	An Open-Label, Multicenter, First-in-Human, Dose-Escalation, Phase 1 / 2 Study of INBRX-105 and INBRX-105 in Combination With Pembrolizumab in Patients With Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 11.11.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03809624	A2 andere Intervention
245.	NCT03841110	FT500 as Monotherapy and in Combination With Immune Checkpoint Inhibitors in Subjects With Advanced Solid Tumors (Phase 1). ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 11.11.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03841110	A2 andere Intervention
246.	NCT03849469	A Phase 1 Multiple-Dose Study to Evaluate the Safety and Tolerability of XmAb®22841 Monotherapy and in Combination With Pembrolizumab in Subjects With Selected Advanced Solid Tumors (DUET-4). ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 11.11.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03849469	A2 andere Intervention
247.	EUCTR2019-002013-20-GB	A Phase 1/2 Study of ALKS 4230 Administered Subcutaneously as Monotherapy and in Combination With Pembrolizumab in Subjects With Advanced Solid Tumors (ARTISTRY-2) - ARTISTRY-2. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 11.11.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-002013-20-GB	A2 andere Intervention
248.	NCT03872947	A Phase 1b, Multicenter Study to Determine the Dose, Safety, Efficacy and Pharmacokinetics of TRK-950 When	A2 andere Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgr und
		Used in Combinations With Selected Anti-Cancer Treatment Regimens in Patients With Selected Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 11.11.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03872947	
249.	NCT03918499	A Phase 1b/2 Trial of the IRX-2 Regimen and Pembrolizumab in Patients With Advanced Gastric and Gastroesophageal Junction (GEJ) Adenocarcinoma. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 11.11.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03918499	A2 andere Intervention
250.	NCT03933449	A Phase III Randomized Open-Label Study of Single Agent Pembrolizumab vs Physicians' Choice of Single Agent Docetaxel, Paclitaxel, or Irinotecan in Subjects With Advanced/Metastatic Adenocarcinoma and Squamous Cell Carcinoma of the Esophagus That Have Progressed After First-Line Standard Therapy (KEYNOTE-181). ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 11.11.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03933449	A1 andere Population
251.	NCT03997448	Phase II Study of the Combination of Abemaciclib and Pembrolizumab in Locally Advanced Unresectable or Metastatic Gastroesophageal Adenocarcinoma: Big Ten Cancer Research Consortium BTCRC-GI18-149. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 11.11.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03997448	A2 andere Intervention
252.	NCT04007744	Phase I Trial of Sonidegib and Pembrolizumab in Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 11.11.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04007744	A2 andere Intervention
253.	NCT04032704	Open-Label Phase 2 Study of Ladiratuzumab Vedotin (LV) for Unresectable Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 11.11.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04032704	A2 andere Intervention
254.	NCT04044859	A Phase 1 Dose Escalation Study To Assess Safety And Efficacy Of ADP-A2M4CD8 As Monotherapy Or In Combination With Either Nivolumab Or Pembrolizumab In HLA-A2+ Subjects With MAGE-A4 Positive Tumors (SURPASS). ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 11.11.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04044859	A2 andere Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgr und
255.	NCT04069273	Phase 2 Study of Novel SEQUENCED Immunotherapy (Pembrolizumab) With Anti-angiogenesis and Chemotherapy in Advanced Gastric and gastroesophageal Junction (GEJ) Adenocarcinoma. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 11.11.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04069273	A2 andere Intervention
256.	NCT04089904	A Phase II Trial of Neoadjuvant Pembrolizumab for Resectable Early Stage Gastroesophageal Adenocarcinoma. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 11.11.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04089904	A1 andere Population
257.	NCT04099277	A Phase 1a/1b Study of LY3435151 Administered to Patients With Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 11.11.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04099277	A2 andere Intervention
258.	NCT04099641	A Phase 2, Multicenter Open-label, Non-randomized Study of Bavituximab Plus Pembrolizumab in Patients With Advanced Gastric or Gastroesophageal Cancer Who Have Progressed on or After at Least One Prior Standard Therapy. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 11.11.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04099641	A2 andere Intervention
259.	NCT04114136	A Phase II Clinical Trial of Anti-PD-1 mAb Therapy Alone or With Metabolic Modulators to Reverse Tumor Hypoxia and Immune Dysfunction in Solid Tumor Malignancies. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 11.11.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04114136	A2 andere Intervention
260.	NCT04140526	Safety, Pharmacokinetics (PK), and Efficacy of ONC-392 as a Single Agent and in Combination With Pembrolizumab in Advanced Solid Tumors and NSCLC: An Open Label Phase IA/IB Study. Preserve CTLA4 Checkpoint Function (PRESERVE-001). ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 11.11.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04140526	A2 andere Intervention
261.	NCT04150640	Phase 2 Trial of 5-Fluorouracil, Oxaliplatin and Liposomal Irinotecan and Immunotherapy (Plus Trastuzumab for HER2-positive Disease) During 1st Line Treatment of Advanced Esophageal and Gastric Adenocarcinoma. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 11.11.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04150640	A2 andere Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgr und
		4150640	
262.	NCT04164979	Phase 2 Study of Cabozantinib Combined With Pembrolizumab in Metastatic or Recurrent Gastric and Gastroesophageal Adenocarcinoma (mGC). ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 11.11.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04164979	A2 andere Intervention
263.	NCT04187872	Recurrent Brain Metastasis Immune Effects and RespOnse to Laser Interstitial ThermoTherapy (LITT) and Pembrolizumab in Combination (TORCH). ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 11.11.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04187872	A2 andere Intervention
264.	NCT04198766	An Open-Label, Multicenter, First-in-Human, Dose-Escalation, Multicohort, Phase 1/2 Study of INBRX-106 and INBRX-106 in Combination With Pembrolizumab in Subjects With Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 11.11.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04198766	A2 andere Intervention
265.	NCT04209686	Phase 2 Study of Paclitaxel, Pembrolizumab and Olaparib in Previously Treated Advanced Gastric Adenocarcinoma. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 11.11.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04209686	A1 andere Population
266.	NCT04210115	A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Phase 3 Trial of Pembrolizumab (MK-3475) Versus Placebo in Participants With Esophageal Carcinoma Receiving Concurrent Definitive Chemoradiotherapy (KEYNOTE 975). ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 11.11.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04210115	A2 andere Intervention
267.	NCT04234113	A Multicenter Open-label Phase 1/1b Study to Evaluate the Safety and Preliminary Efficacy of SO-C101 as Monotherapy and in Combination With Pembrolizumab in Patients With Selected Advanced/Metastatic Solid Tumors. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 11.11.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04234113	A2 andere Intervention
268.	NCT04249739	Phase II Study of Pembrolizumab + Capecitabine/Oxaliplatin (CapeOx)(HER2 Negative ARM) or Pembrolizumab + Trastuzumab+ Capecitabine/Cisplatin (HER2 Positive ARM) in Metastatic GC as First-line Treatment. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 11.11.2023]. Verfügbar unter:	A6 anderer Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgr und
		https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04249739	
269.	NCT04344795	Phase 1a/1b Open Label Dose-escalation and Expansion Study of TPST-1495 as a Single Agent and in Combination With Pembrolizumab in Subjects With Solid Tumors. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 11.11.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04344795	A2 andere Intervention
270.	NCT04379596	A Phase 1b/2 Multicenter, Open-label, Dose-escalation and Dose-expansion Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, Immunogenicity, and Antitumor Activity of Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd) Monotherapy and Combinations in Adult Participants With HER2-expressing Gastric Cancer (DESTINY-Gastric-03). ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 11.11.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04379596	A2 andere Intervention
271.	NCT04383938	Study of APR-246 in Combination With Pembrolizumab in Subjects With Solid Tumor Malignancies. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 11.11.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04383938	A2 andere Intervention
272.	NCT04389632	A Phase 1 Study of SGN-B6A in Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 11.11.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04389632	A6 anderer Studientyp
273.	NCT04430738	A Phase 1b/2 Dose Escalation and Expansion Study of Tucatinib in Combination With Trastuzumab and Oxaliplatin-based Chemotherapy or Pembrolizumab-containing Combinations for HER2+ Gastrointestinal Cancers. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 11.11.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04430738	A2 andere Intervention
274.	NCT04508140	Phase IIa Open-label Clinical Study of Intratumoural Administration of BO-112 in Combination With Pembrolizumab in Subjects With Liver Metastasis From Colorectal Cancer or Gastric/Gastro-oesophageal Junction Cancer. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 11.11.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04508140	A2 andere Intervention
275.	NCT04510285	A Single-Arm Pilot Study of Adjuvant Pembrolizumab Plus Trastuzumab in HER2+ Esophagogastric Tumors With Persistent Circulating Tumor DNA Following Curative Resection. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 11.11.2023].	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04510285	
276.	NCT04519151	A Phase II, Open Label, Single Arm, Trial to Determine Efficacy and Safety of Lenvatinib in Combination With Pembrolizumab for Platinum- Sensitive Recurrent Ovarian Cancer. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 11.11.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04519151	A1 andere Population
277.	NCT04522336	A Pilot Trial of Pembrolizumab Plus Chemoradiotherapy in Participants With Unresectable Gastroesophageal Cancer. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 11.11.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04522336	A6 anderer Studientyp
278.	NCT04592211	An Open Label, Single-Arm, Multi-center Phase Ib/II Study to Evaluate the Efficacy of Paclitaxel in Combination With Pembrolizumab and Olaparib as a Second Line Treatment in Recurrent/Advanced Gastric and Gastro-esophageal Junction(GEJ) Cancer With Homologous Recombination Repair (HRR) Mutation and Microsatellite Stable (MSS). ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 11.11.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04592211	A1 andere Population
279.	NCT04632459	Phase II Study of Pembrolizumab Plus Ramucirumab in Metastatic Gastric or GEJ Adenocarcinoma as Salvage Treatment. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 11.11.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04632459	A2 andere Intervention
280.	NCT04660929	A Phase 1, First in Human Study of Adenovirally Transduced Autologous Macrophages Engineered to Contain an Anti-HER2 Chimeric Antigen Receptor in Subjects With HER2 Overexpressing Solid Tumors. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 11.11.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04660929	A6 anderer Studientyp
281.	NCT04682431	A Phase 1a/1b Open-Label Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of PY159 as a Single Agent and In Combination With Pembrolizumab in Subjects With Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 11.11.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04682431	A2 andere Intervention
282.	NCT04727151	A Phase 1/2 Trial Investigating the Safety and Efficacy of Autologous TAC T Cell Monotherapy, and TAC T Cells in	A2 andere Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		Combination With Pembrolizumab, in Relapsed HER2-Positive Solid Tumors. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 11.11.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04727151	
283.	NCT04745988	An Open Label Phase 2 Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Lenvatinib With Pembrolizumab or Lenvatinib, Pembrolizumab and FLOT in the Neoadjuvant / Adjuvant Treatment for Patients With Gastric Cancer. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 11.11.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04745988	A1 andere Population
284.	NCT04768686	A Phase 2 Study to Assess the Safety, Efficacy of FLX475 Combined With Pembrolizumab in Patients With Advanced or Metastatic Gastric Cancer. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 11.11.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04768686	A2 andere Intervention
285.	NCT04795661	Immunotherapy in MSI/dMMR Tumors in Perioperative Setting. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 11.11.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04795661	A6 anderer Studientyp
286.	NCT04798781	A Phase II Study Evaluating Safety and Efficacy of Telatinib in Combination With Keytruda in Subjects With Advanced Stomach and Gastroesophageal Junction Cancers or Hepatocellular Carcinoma. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 11.11.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04798781	A2 andere Intervention
287.	NCT04813523	Efficacy and Safety of Pembrolizumab Plus Neoadjuvant Chemotherapy With Cisplatin and 5-Fluorouracil Followed by Surgery in Patients With Locally Advanced Adenocarcinoma of Esophagogastric Junction. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 11.11.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04813523	A1 andere Population
288.	NCT04847466	A Phase II Study of Immunotherapy Combination: Irradiated PD-L1 CAR-NK Cells Plus Pembrolizumab Plus N-803 for Subjects With Recurrent/Metastatic Gastric or Head and Neck Cancer. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 11.11.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04847466	A2 andere Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgr und
289.	NCT04882241	A Phase III, Randomized, Double-Blind, Clinical Trial of Pembrolizumab (MK-3475) Plus Chemotherapy (XP or FP) Versus Placebo Plus Chemotherapy (XP or FP) as Neoadjuvant/Adjuvant Treatment for Subjects With Gastric and Gastroesophageal Junction (GEJ) Adenocarcinoma (KEYNOTE-585). ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 11.11.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04882241	A1 andere Population
290.	NCT04913337	A Phase 1/2 Dose Escalation/Expansion Study of NGM707 as Monotherapy and in Combination With Pembrolizumab in Advanced or Metastatic Solid Tumor Malignancies. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 11.11.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04913337	A2 andere Intervention
291.	NCT04929392	A Phase 2 Trial of Neoadjuvant Chemoradiation With Pembrolizumab Followed by Pembrolizumab With Lenvatinib in Esophageal/Gastroesophageal Junction Squamous Cell and Adenocarcinomas. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 11.11.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04929392	A2 andere Intervention
292.	EUCTR2021-001009-56-PL	A Multicenter, Open-label, Phase 2 Basket Study of MK-7684A, a Coformation of Vibostolimab (MK-7684) with Pembrolizumab (MK-3475), With or Without Other Anticancer Therapies in Participants with Selected Solid Tumors - MK-7684A With or Without Other Anticancer Therapies in Participants with Selected Solid Tumors. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 11.11.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-001009-56-PL	A2 andere Intervention
293.	NCT05041153	A Pilot Study of Pembrolizumab and Lenvatinib Combination Therapy in Patients With Previously Treated Advanced Gastroesophageal Adenocarcinoma. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 11.11.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05041153	A2 andere Intervention
294.	NCT05070247	An Open-label, Dose Escalation and Expansion, Phase 1a/1b Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of TAK-500, a Novel Stimulator of Interferon Genes Agonist, as a Single Agent and in Combination With Pembrolizumab in Adult Patients With Select Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 11.11.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05070247	A2 andere Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
295.	NCT05086692	A Phase 1/2 Open Label, Dose Escalation and Expansion Study of MDNA11, IL-2 Superkine, Administered Alone or in Combination With Immune Checkpoint Inhibitor in Patients With Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 11.11.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05086692	A2 andere Intervention
296.	NCT05098132	A Phase 1a/1b Study to Evaluate the Safety and Tolerability of STK-012 Monotherapy and in Combination With Pembrolizumab in Patients With Selected Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 11.11.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05098132	A2 andere Intervention
297.	NCT05104567	A Phase 2 Non-randomized, Open-label, Multi-cohort, Multi-center Study Assessing the Clinical Benefit of SAR444245 (THOR-707) Combined With Other Anticancer Therapies for the Treatment of Participants With Advanced and Metastatic Gastrointestinal Cancer. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 11.11.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05104567	A2 andere Intervention
298.	EUCTR2021-002181-41-DE	A Phase 2 non-randomized, open-label, multi-cohort, multi-center study assessing the clinical benefit of SAR444245 (THOR-707) combined with other anticancer therapies for the treatment of participants with advanced and metastatic gastrointestinal cancer (Pegasus Gastrointestinal 203). ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 11.11.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-002181-41-DE	A2 andere Intervention
299.	EUCTR2021-002181-41-IT	A Phase 2 non-randomized, open-label, multi-cohort, multi-center study assessing the clinical benefit of SAR444245 (THOR-707) combined with other anticancer therapies for the treatment of participants with advanced and metastatic gastrointestinal cancer (Pegasus Gastrointestinal 203) - . ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 11.11.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-002181-41-IT	A2 andere Intervention
300.	NCT05166577	An Open-Label, Multicenter Phase 1b/2 Study of Nanatinostat and Valganciclovir in Patients With Advanced Epstein-Barr Virus-Positive (EBV+) Solid Tumors and in Combination With Pembrolizumab in Patients With Recurrent/Metastatic Nasopharyngeal Carcinoma. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 11.11.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05166577	A2 andere Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgr und
		5166577	
301.	NCT05187182	Phase I Trial of CA-4948 in Combination With FOLFOX/PD-1 Inhibitor +/- Trastuzumab for Untreated Unresectable Gastric and Esophageal Cancer. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 11.11.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05187182	A2 andere Intervention
302.	NCT05187338	Triplex CTLA4/PD1/PDL1 Checkpoint Inhibitors Combination Therapy for Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 11.11.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05187338	A2 andere Intervention
303.	NCT05207722	A Phase I/IIa Open Label, Non-Randomized, Multicenter Study of CYNK-101 in Combination With Trastuzumab and Pembrolizumab in Patients With Locally Advanced Unresectable or Metastatic HER2-Positive Gastric or Gastroesophageal Junction (G/GEJ) Adenocarcinoma. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 11.11.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05207722	A6 anderer Studientyp
304.	NCT05215574	A Phase 1/1b Dose Escalation/Expansion Study of NGM831 as Monotherapy and in Combination With Pembrolizumab in Advanced or Metastatic Solid Tumors. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 11.11.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05215574	A2 andere Intervention
305.	NCT05268510	Phase IIA Trial of Short-term Chemotherapy and Pembrolizumab, Followed by Pembrolizumab and Olaparib as Firstline Therapy in Her-2 Negative Gastric/Gastroesophageal-junction (GEJ) Adenocarcinoma. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 11.11.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05268510	A2 andere Intervention
306.	NCT05269381	A Phase I Pilot Study of Personalized Neoantigen Peptide-Based Vaccine in Combination With Pembrolizumab in Advanced Solid Tumors (PNeoVCA). ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 11.11.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05269381	A2 andere Intervention
307.	NCT05311176	nextHERIZON: An Open-Label, Signal Generating, Phase 2 Study of HER-Vaxx in Combination With Chemotherapy or Pembrolizumab in Patients With Metastatic HER2/Neu Over-Expressing Gastric or Gastroesophageal Junction (GEJ) Adenocarcinomas Who Have Previously Received Trastuzumab and Progressed on This Treatment. ICTRP.	A2 andere Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		2023. [Zugriffsdatum: 11.11.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05311176	
308.	NCT05311618	A Phase 1/1b Dose Escalation/Expansion Study of NGM438 as Monotherapy and in Combination With Pembrolizumab in Advanced or Metastatic Solid Tumors. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 11.11.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05311618	A2 andere Intervention
309.	NCT05379972	Study of Induction SBRT and Olaparib Followed by Combination Pembrolizumab/Olaparib in Gastric and Gastroesophageal Junction (GEJ) Cancers. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 11.11.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05379972	A2 andere Intervention
310.	NCT05395052	A Phase I, Open-Label, Multicenter Study of FT536 as Monotherapy and in Combination With Monoclonal Antibodies in Subjects With Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 11.11.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05395052	A2 andere Intervention
311.	NCT05438420	A Phase 1B/2, Open-label Study of Q702 in Combination With Intravenous Pembrolizumab in Patients With Selected Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 11.11.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05438420	A2 andere Intervention
312.	EUCTR2021-006512-87-DE	Pembrolizumab and trastuzumab in combination with FLOT in the perioperative treatment of HER2-positive, localized esophagogastric adenocarcinoma - A phase II trial of the AIO study group – PHERFLOT – - PHERFLOT. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 11.11.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-006512-87-DE	A2 andere Intervention
313.	NCT05572684	A Phase 1b/2, Open-Label, Safety, Tolerability and Efficacy Study of NC410 Plus Pembrolizumab for Participants With Advanced Unresectable and/or Metastatic Immune Checkpoint Inhibitor (ICI) Refractory Solid Tumors or ICI Naïve MSS/MSI-Low Solid Tumors. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 11.11.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05572684	A2 andere Intervention
314.	NCT05651594	A Phase 2 Trial of Chemotherapy, Pembrolizumab, and Propranolol in Advanced Esophageal/Gastroesophageal	A6 anderer Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgr und
		Junction Adenocarcinoma Patients. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 11.11.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05651594	
315.	NCT05708950	A Phase 1/2 Open-label Trial of KVA12123 Alone and in Combination With Pembrolizumab in Patients With Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 11.11.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05708950	A2 andere Intervention
316.	NCT05714553	A Phase Ib/II Open Label, Multi-arm, Parallel Cohort Dose Finding and Expansion Study to Assess the Safety, Pharmacokinetics and Efficacy of NUC-3373, a Nucleotide Analogue, Given in Combination With Standard Approved Agents in Patients With Advanced Solid Tumours. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 11.11.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05714553	A6 anderer Studientyp
317.	NCT05733689	Response Adapted Neoadjuvant Therapy in Gastroesophageal Cancers (RANT-GC Trial) - a Phase Ib Feasibility Trial. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 11.11.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05733689	A6 anderer Studientyp
318.	NCT06036745	An Exploratory Single-Arm, Single-Center Study of Pembrolizumab in Combination With SOX Regimen for Adjuvant Treatment of Stage IIIB-IIIC Gastric Cancer. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 11.11.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT06036745	A6 anderer Studientyp
319.	NCT06047379	An Open-label Phase 1/2 Dose Finding, Safety and Efficacy Study of Oral NEO212 in Patients With Astrocytoma IDH-mutant, Glioblastoma IDH-wildtype or Uncontrolled Brain Metastasis in Patients With Select Solid Tumors. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 11.11.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT06047379	A6 anderer Studientyp
320.	NCT06109467	A Phase II Study Of Neratinib In Combination With Chemotherapy/Trastuzumab/Pembrolizumab In HER2 Overexpressing Gastroesophageal Cancers. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 11.11.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT06109467	A2 andere Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
321.	NCT06116136	Open Label, Non-randomized, Phase 1b/2 Trial Investigating the Safety, Tolerability, and Antitumor Activity of S095029 (Anti-NKG2A Antibody) as a Part of Combination Therapy in Participants With Locally Advanced and Unresectable or Metastatic MSI-H/dMMR Gastro-esophageal Junction /Gastric Cancer. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 11.11.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT06116136	A2 andere Intervention
322.	EUCTR2017-000958-19-DE	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase III Clinical Trial of Pembrolizumab (MK-3475) in Combination with Cisplatin and 5-Fluorouracil versus Placebo in Combination with Cisplatin and 5-Fluorouracil as First-Line Treatment in Subjects with Advanced/Metastatic Esophageal Carcinoma (KEYNOTE-590) - First-line Esophageal Carcinoma Study with Chemo vs. Chemo + Pembrolizumab. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 11.11.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-000958-19-DE	A2 andere Intervention
323.	EUCTR2021-000150-26-DE	Phase IIA trial of short-term chemotherapy and pembrolizumab, followed by Pembrolizumab and Olaparib as firstline therapy in Her-2 negative gastric/gastroesophageal-junction (GEJ) Adenocarcinoma – POLESTAR – - POLESTAR. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 11.11.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-000150-26-DE	A2 andere Intervention
324.	JPRN-jRCT2031210174	An Open label Phase 2 Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Lenvatinib with Pembrolizumab or Lenvatinib, Pembrolizumab and FLOT in the neoadjuvant / adjuvant treatment for Patients with Gastric Cancer. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 11.11.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2031210174	A1 andere Population
325.	JPRN-jRCT2051210120	An investigator-initiated phase II trial of IMMune checkpoint inhibitor And niraparib for patients with homologous recombination repair GENE-mutated unresectable/recurrent advanced solid tumor - IMAGENE-01. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 11.11.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2051210120	A2 andere Intervention
326.	JPRN-jRCT2073220017	Clinical trial of repeated intraperitoneal administration of GAIA-102 in patients with advanced gastrointestinal cancer (gastric cancer / pancreatic cancer) of microsatellite stable (MSS) with malignant ascites (Phase I / II Investigator-initiated clinical trial) - GAIA-102_PD clinical	A2 andere Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgr und
		trial. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 11.11.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2073220017	
327.	JPRN-jRCT2080223773	A phase IIb, clinical trial to study the safety and efficacy of Pembrolizumab (MK-3475) in combination with TS-1+Cisplatin or TS-1+Oxaliplatin as a First Line Chemotherapy in participants with Advanced or Recurrent Gastric Cancer (KEYNOTE-659). ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 11.11.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2080223773	A1 andere Population
328.	NCT02452424	Phase 1/2a Study of Double-Immune Suppression Blockade By Combining a CSF1R Inhibitor (PLX3397) With An Anti-PD-1 Antibody (Pembrolizumab) To Treat Advanced Melanoma And Other Solid Tumors. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 11.11.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02452424	A2 andere Intervention
329.	NCT03291054	A Phase II Study of Epcadostat and Pembrolizumab in Patients With Imatinib Refractory Advanced Gastrointestinal Stromal Tumors. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 11.11.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03291054	A2 andere Intervention
330.	NCT03412877	A Phase II Study Using the Administration of Autologous T-Cells Genetically Engineered to Express T-Cell Receptors Reactive Against Neoantigens in Patients With Metastatic Cancer. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 11.11.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03412877	A2 andere Intervention
331.	NCT03413397	A Phase II Study of Lenvatinib, a Multi-Targeted Tyrosine Kinase Inhibitor, Combined With Pembrolizumab for the Treatment of Metastatic Gastroesophageal Cancer Patients Who Have Progressed on First or Subsequent Line Therapies. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 11.11.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03413397	A2 andere Intervention
332.	NCT03519997	A Phase II Study of Pembrolizumab and Bavituximab in Patients With Advanced Hepatocellular Carcinoma. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 11.11.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03519997	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
333.	PER-017-15	A PHASE II CLINICAL TRIAL OF PEMBROLIZUMAB AS MONOTHERAPY AND IN COMBINATION WITH CISPLATIN+5-FLUOROURACIL IN SUBJECTS WITH RECURRENT OR METASTATIC GASTRIC OR GASTROESOPHAGEAL JUNCTION ADENOCARCINOMA (KEYNOTE-059). ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 11.11.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-017-15	A6 anderer Studientyp
334.	PER-089-20	A PHASE 3, RANDOMIZED STUDY TO EVALUATE THE EFFICACY AND SAFETY OF PEMBROLIZUMAB (MK-3475) PLUS LENVATINIB (E7080/MK-7902) PLUS CHEMOTHERAPY COMPARED WITH STANDARD OF CARE THERAPY AS FIRST-LINE INTERVENTION IN PARTICIPANTS WITH ADVANCED/METASTATIC HER2 NEGATIVE GASTRIC/GASTROESOPHAGEAL JUNCTION ADENOCARCINOMA (LEAP-015). ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 11.11.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-089-20	A2 andere Intervention
335.	EUCTR2020-001990-53-FR	A Phase 3, Randomized Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Pembrolizumab (MK-3475) plus Lenvatinib (E7080/MK-7902) plus Chemotherapy Compared with Standard of Care Therapy as First-line Intervention in Participants with Advanced/Metastatic HER2 Negative Gastric/Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma (LEAP-015). ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 11.11.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-001990-53-FR	A2 andere Intervention

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-77 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-77 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-77 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie KEYNOTE 811

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Die primären Studienziele der Studie sind der Vergleich des Gesamtüberlebens (Overall Survival, OS) sowie des Progressionsfreien Überlebens (Progression-Free Survival, PFS) bei Patient:innen, die mit Pembrolizumab behandelt wurden, gegenüber denen, die Placebo erhielten, jeweils in Kombination mit einer Chemotherapie, bei Patient:innen mit lokal fortgeschrittenem nicht resezierbarem oder metastasierendem HER2-positiven Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte, multizentrische Phase-III Studie Geeignete Patient:innen wurden mit Zuteilungsverhältnis 1 : 1 in folgende Behandlungsgruppen randomisiert <ul style="list-style-type: none"> • Interventionsarm: <ul style="list-style-type: none"> ○ Trastuzumab und Pembrolizumab + entweder Cisplatin plus 5-FU (FP) oder Oxaliplatin plus Capecitabin (CAPOX) • Kontrollarm: <ul style="list-style-type: none"> ○ Trastuzumab und Placebo plus FP and CAPOX
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Amendment 5 vom 20.05.2020: Primäre Zensierungsregeln für PFS-Analyse modifiziert, Entfernen der Objektiven Ansprechrate (Objective Response Rate, ORR), Futility Analyse in der ersten Interimsanalyse und Ergänzen einer PFS-Analyse für die erste Interimsanalyse Amendment 6 vom 07.07.2020: Analyse des PFS aus der ersten Interimsanalyse entfernt
4	Proband:innen/Patient:innen	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Proband:innen/Patient:innen	Einschlusskriterien (Key-Kriterien): <ul style="list-style-type: none"> • Histologisch oder zytologisch bestätigte Diagnose eines zuvor unbehandelten, lokal fortgeschrittenen inoperablen oder metastasierten Adenokarzinom des Magens oder GEJ • HER2-positiver Krebs, definiert als entweder IHC 3+ oder IHC 2+ in Kombination mit ISH + (oder

		<p>Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung [FISH]), wie durch zentrale Überprüfung des primären oder metastasierten Tumors festgestellt.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Messbare Erkrankung gemäß der Definition von RECIST 1.1 • ECOG-Leistungsstatus (Performance Status, PS) von 0 oder 1 durchgeführt innerhalb von 3 Tagen vor Beginn der Behandlung • Lebenserwartung von mehr als 6 Monaten • 12-Kanal-Elektrokardiogramm (EKG) und ein ECHO oder eine MUGA-Untersuchung durch den Prüfarzt oder anderes oder anderes qualifiziertes Personal zur Beurteilung der Herzfunktion durchgeführt wurde. <p>Ausschlusskriterien (Key-Kriterien):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vorangegangene Behandlung von lokal fortgeschrittenem inoperablem oder metastasiertem Magen- oder GEJ-Karzinom • Größerer chirurgischer Eingriff, offene Biopsie oder erhebliche traumatische Verletzung innerhalb von 28 Tagen vor der Randomisierung oder die Notwendigkeit eines größeren chirurgischen Eingriffs im Verlauf der Studienbehandlung • Strahlentherapie innerhalb von 14 Tagen vor Randomisierung • Zusätzliche bekannte maligne Erkrankung, die innerhalb der letzten 5 Jahre fortschritt oder eine aktive Behandlung erforderte • Bekannte Zentralnervensystem (Central Nervous System, CNS)-Metastasen und/oder kanzerogene Meningitis • Aktive Autoimmunerkrankung, die in den letzten 2 Jahren eine systemische Behandlung erforderlich gemacht hat • Diagnose einer Immunschwäche oder Erhalt einer systemischen Steroidtherapie oder einer anderen Form der immunsuppressiven Therapie innerhalb von 7 Tagen vor der ersten Dosis der Studienbehandlung • Aktive oder signifikante Herzerkrankung • Vorbehandlung mit anti-PD-1-, anti-PD-L1- oder anti-PD-L2-Wirkstoff oder Wirkstoff, der gegen einen anderen stimulierenden oder ko-inhibierenden T-Zell-Rezeptor gerichtet ist
--	--	---

		<ul style="list-style-type: none"> • Teilnahme an Studie zu investigativem Wirkstoff oder Einnahme eines investigativen Wirkstoffes innerhalb von 4 Wochen vor erster Dosis der Studienbehandlung • Berufliche Anstellung in den Studienzentren oder bei dem Sponsor der Studie (Patient oder Familienmitglieder)
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Die Studie wurde in 160 Zentren in 19 Ländern durchgeführt: USA, Brasilien, Chile, Guatemala, Frankreich, Deutschland, Italien, Spanien, Großbritannien, Irland, Israel, Polen, Russland, Türkei, Ukraine, Australien, China, Japan, Südkorea
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>Arm 1: Pembrolizumab + Trastuzumab und FP oder CAPOX (Pembrolizumab Q3W, max. 24 Monate + Trastuzumab Q3W + Cisplatin Q3W + 5-FU Q3W an Tag 1 bis 5 oder Oxaliplatin Q3W und Capecitabin [BID] Q3W an Tag 1 bis 14)</p> <p>Arm 2: Placebo + Trastuzumab und FP oder CAPOX (Placebo Q3W, max. 24 Monate + Trastuzumab Q3W + Cisplatin Q3W und 5-FU Q3W an Tag 1 bis 5 oder Q3W und Capecitabin [BID] Q3W an Tag 1 bis 14)</p>
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p>Primäre Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • PFS • OS <p>Sekundäre Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Objektive Ansprechrate (ORR) • Dauer des Ansprechens (DOR) • Sicherheit • EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-STO22 <p>Explorative Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • EuroQoL-5D (EQ-5D)
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Siehe Item 3b
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>In der Studie werden etwa 692 Patient:innen in einem Verhältnis von 1 : 1 randomisiert. Die Berechnung der Fallzahl basiert auf folgenden Annahmen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Der Aufnahmezeitraum beträgt 28 Monate, die Anlaufzeit beträgt 6 Monate • Die Dauer von PFS und OS folgen einer exponentiellen Verteilung • Median von PFS im Kontrollarm ist 6,7 Monate und das wahre HR liegt bei 0,7

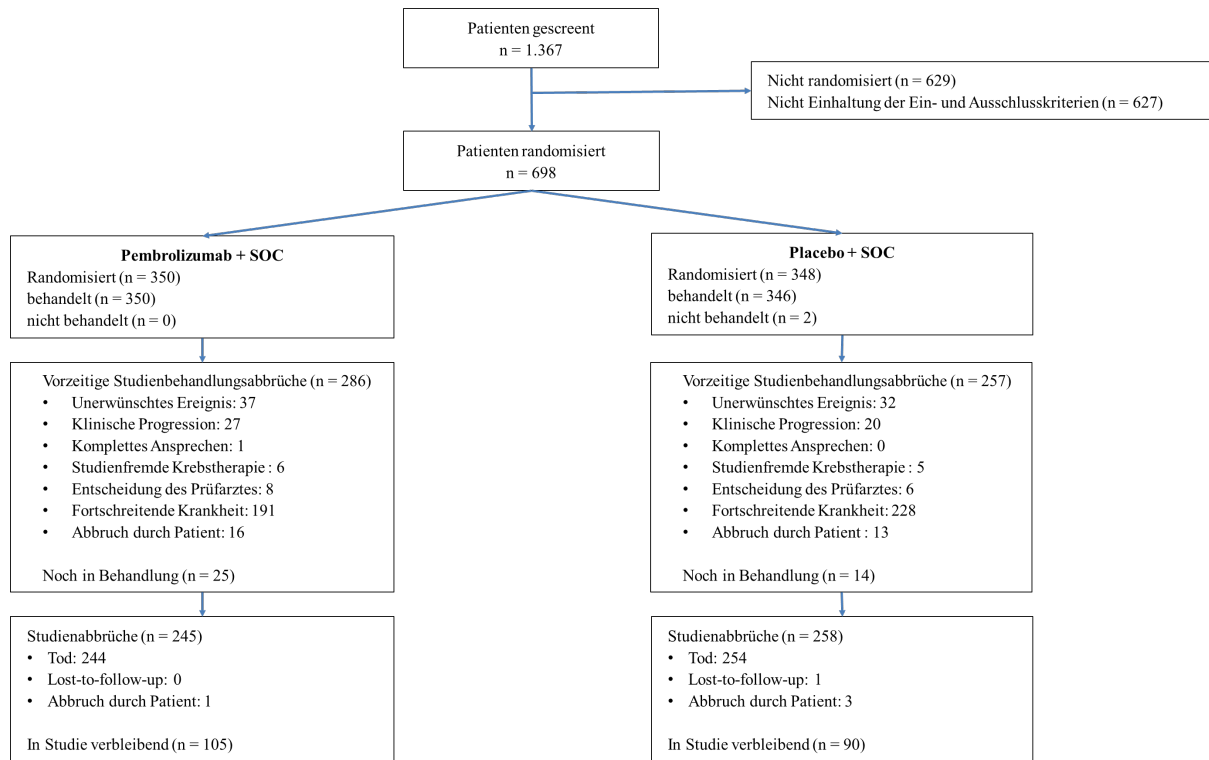
		<ul style="list-style-type: none"> Medianes OS der Kontrollgruppe ist 13,8 Monate und das wahre HR liegt bei 0,75 <p>ORR</p> <p>Mit einem α von 0,2 % (einseitig) und einer Anzahl von ~260 Patient:innen zur IA1 hat die Studie eine Power von ~90 % um einem 25 % Unterschied im ORR (73 % vs. 48 %) zu entdecken</p> <p>PFS</p> <p>Mit einem α von 0,3 % (einseitig) und einer Anzahl von ~606 PFS-Ereignissen hat die Studie eine Power von ~95 % um hinsichtlich des PFS ein HR von 0,7 (Pembrolizumab vs. Placebo) zu entdecken</p> <p>OS</p> <p>Mit einem α von 2 % (einseitig) und einer Anzahl von ~551 OS Ereignissen hat die Studie eine Power von ~90 % um hinsichtlich des OS ein HR von 0,75 zu entdecken</p>
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<p>Es werden drei Interim Analysen (IA) durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> IA1: ~22,5 Monate nach dem ersten randomisierten Patient:innen, ca. 260 Patient:innen, Follow-Up ca. 8,5 Monate (ORR-Analyse) IA2: ~ 37 Monate nach dem ersten randomisierten Patient:innen, wenn 542 PFS-Ereignisse aufgetreten sind und ~9 Monate nach dem der letzte Patient/die letzte Patientin randomisiert wurde (PFS- und OS-Interimsanalyse) IA3: ~ 46 Monate nach dem ersten randomisierten Patient:innen, ~18 Monate nachdem der letzte Patient/die letzte Patientin randomisiert wurde und ~ 606 PFS-Ereignisse aufgetreten sind (finale PFS Analyse, OS-Interimsanalyse)
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierung wird zentral über ein interaktives Responsesystem (IRT) System erfolgen.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	<p>Die Randomisierung wurde nach den folgenden Faktoren stratifiziert:</p> <ul style="list-style-type: none"> Geografische Region (nur globale Kohorte) <ul style="list-style-type: none"> West-Europa/Israel/Nord Amerika/Australien Asien Rest der Welt PD-L1 Status (positiv vs. negativ)

		<ul style="list-style-type: none"> • Chemotherapie (FP vs. CAPOX) Japan-spezifische SOX Kohorte • PD-L1 Status (positiv vs. negativ)
9	<p>Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment)</p> <p>Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax/Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war</p>	Die Zuteilung zu den Behandlungsgruppen/ Randomisierung erfolgt zentral über das IRT im Zuteilungsverhältnis 1: 1 in die Behandlungsarme.
10	<p>Randomisierung, Durchführung</p> <p>Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Proband:innen/Patient:innen in die Studie auf und wer teilte die Proband:innen/Patient:innen den Gruppen zu?</p>	Der Sponsor generiert die randomisierte Zuteilungssequenz für die Zuordnung der Behandlung. Die Randomisierung wird mittels IRT durchgeführt.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Proband:innen/ Patient:innen und/oder b) diejenigen, die die Intervention/Behandlung durchführten, und/oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	<p>a) ja</p> <p>b) ja</p> <p>c) ja</p>
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Pembrolizumab und Placebo werden von verblindeten Pharmazeut:innen oder qualifizierten Mitarbeiter:innen des Zentrums verabreicht. Die Patient:innen und die Prüfärzt:innen, die an der Behandlung oder klinischen Bewertung der Patient:innen beteiligt sind, kennen die Gruppenzuordnung nicht.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>Wirksamkeitsanalysen basierten auf der ITT-Population, die alle randomisierten Teilnehmenden umfasst. Die Teilnehmenden werden in die Behandlungsgruppe zugeordnet, in die sie randomisiert worden waren.</p> <p>Die nicht-parametrische Kaplan-Meier-Methode wurde zur Schätzung der PFS- und OS-Kurve in jeder Behandlungsgruppe verwendet.</p> <p>Der Behandlungsunterschied wurde mit dem stratifizierten Log-Rank-Test berechnet. Ein stratifiziertes Cox-Proportional-Hazard-Modell mit der Efron-Methode wurde verwendet, um das Ausmaß des Behandlungsunterschieds zwischen den Behandlungsgruppen zu berechnen (HR). Es</p>

		<p>werden das HR und sein 95 %-KI aus dem Cox-Modell mit der Efron-Methode und einer Kovariablen für Behandlung präsentiert.</p> <p>Patient:innen, die zum Zeitpunkt der Analyse nicht verstorben sind, werden zensiert zum Zeitpunkt des letzten Kontakts.</p> <p>Die stratifizierte Methode von Miettinen und Nurminen wurde für den Vergleich der ORR-Raten zwischen den beiden Behandlungsarmen verwendet.</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Subgruppenanalysen wurden für die folgenden Variablen durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre) • Geschlecht (männlich vs. weiblich) • Abstammung (asiatisch vs. nicht-asiatisch) • Region (West-Europa/Israel/Nordamerika/ Australien vs. Asien vs. Rest der Welt) • PD-L1: positiv vs. negativ • Primäre Lokalisation: Magen vs. GEJ • Histologischer Subtyp: diffus vs. Dünndarm vs Nicht Determinierbar • Tumorlast < median vs. ≥ median • Anzahl der Metastasen: ≤ 2 vs. ≥ 3 • Vorangegangene Gastrektomie: ja vs. nein
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	<p>Pembrolizumab + SOC vs. SOC</p> <p>a) 350 vs. 348 b) 350 vs. 346 c) 350 vs. 348</p>
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patient:innen nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe Flow-Chart
14	Aufnahme/Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Proband;innen/Patient:innen und der Nachbeobachtung	<p>Erste Visite der ersten Patientin/des ersten Patienten: 05. Oktober 2018 Letzte Visite der letzten Patientin/des letzten Patienten: Laufende Studie</p>
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Laufende Studie

a: nach CONSORT 2010

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.



Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Tabelle 4-78 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie KEYNOTE 811

Studie: KEYNOTE 811

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Merck & Co. Inc., Kenilworth NJ, USA. Studienbericht KEYNOTE 811: A Phase III, Randomized, Double-blind Trial Comparing Trastuzumab Plus Chemotherapy and Pembrolizumab With Trastuzumab Plus Chemotherapy and Placebo as First-line Treatment in Participants With HER2 Positive Advanced Gastric or Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma (KEYNOTE-811). 2022.	A

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Es handelt sich um eine randomisierte kontrollierte Phase-III-Studie.

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“) ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patient:innen und behandelnden Personen

Patient: ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen: ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

 ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

 ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): **niedrig** **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Erzeugung der Randomisierungssequenz wurde in der Studie KEYNOTE 811 adäquat durchgeführt, die Gruppenzuteilung fand verdeckt statt. In der Studie KEYNOTE 811 waren Patient:innen und behandelnde Personen verblindet. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren wurden nicht identifiziert.
Somit wird das Verzerrungspotenzial für die Studie KEYNOTE 811 auf Studienebene als niedrig eingestuft.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: Gesamtüberleben****1. Verblindung der Endpunkterheber:innen** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Aufgrund des doppelblinden Studiendesigns waren die Endpunkterheber:innen verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

In der Studie KEYNOTE 811 waren die Patient:innen als auch das Prüfpersonal über den gesamten Behandlungsverlauf verblindet. Der Endpunkt Gesamtüberleben wurde innerhalb der ITT Population ausgewertet, die alle randomisierten Patient:innen einschloss, unabhängig davon, ob sie die Studienmedikation erhalten haben oder nicht. Sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren, liegen nicht vor, und es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesamtüberleben ist somit als niedrig anzusehen.

Endpunkt: Zeit bis zur ersten Folgetherapie (oder Tod)**1. Verblindung der Endpunkterheber:innen** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Aufgrund des doppelblinden Studiendesigns waren die Endpunkterheber:innen verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie (oder Tod) wurde in der Studie KEYNOTE 811 innerhalb der ITT-Population ausgewertet. Diese schloss alle randomisierten Patient:innen ein, unabhängig davon, ob sie die Studienmedikation erhalten haben oder nicht. Die Auswertung erfolgte verblindet. Sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren liegen in keiner der beiden Studien vor. Auch gibt es keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Somit wird das Verzerrungspotenzial des Endpunkts Zeit bis zur ersten Folgetherapie (oder Tod) in der Studie als niedrig bewertet.

Endpunkt: Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand**1. Verblindung der Endpunkterheber:innen** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Einschätzung der Krankheitssymptomatik und des Gesundheitszustandes erfolgt durch den:die verblindeten Patient:innen.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

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

Endpunkt: Ergänzende Morbiditätsendpunkte (Progressionsfreies Überleben, Objektive Ansprechrates, Zeit bis zum Ansprechen und Dauer des Ansprechens)**1. Verblindung der Endpunkterheber:innen** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Bewertung erfolgte durch ein verblindetes, unabhängiges, zentrales Review-Komitee gemäß RECIST-Kriterien (Version 1.1). Die Endpunkterheber:innen waren somit für die Endpunkte Progressionsfreies Überleben, Objektive Ansprechrates, Zeit bis zum Ansprechen und Dauer des Ansprechens verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

In der Studie KEYNOTE 811 waren die Patient:innen als auch das Prüfpersonal über den gesamten Behandlungsverlauf verblindet. Die ergänzenden Morbiditätsendpunkte wurden innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die alle randomisierten Patient:innen einschloss, unabhängig davon, ob sie die Studienmedikation erhalten haben oder nicht. Sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren, liegen in der Studie nicht vor, und es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

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

Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität**1. Verblindung der Endpunkterheber:innen** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Einschätzung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität erfolgt durch den:die verblindeten Patient:innen.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Einschätzung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität erfolgte in der Studie KEYNOTE 811 durch verblindete Patient:innen. Die Auswertung wurde in der FAS-Population gemäß ITT-Prinzip und ICH E9 Richtlinie durchgeführt. Diese umfasst alle Patient:innen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation verabreicht bekommen hatten und für die mindestens eine Erhebung patientenberichteter Endpunkte vorlag. Sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren liegen nicht vor. Auch gibt es keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Das Verzerrungspotential wird als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten**1. Verblindung der Endpunkterheber:innen** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Aufgrund des doppelblinden Studiendesigns waren die Endpunkterheber:innen verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten wurde in der Studie KEYNOTE 811 innerhalb der APaT-Population durchgeführt. Diese umfasst alle Patient:innen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Sowohl die Patient:innen als auch das Prüfpersonal waren über den gesamten Behandlungsverlauf verblindet. Sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren, liegen nicht vor. Auch gibt es keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse ist somit als niedrig anzusehen.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT)**1. Verblindung der Endpunkterheber:innen** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Aufgrund des doppelblinden Studiendesigns waren die Endpunkterheber:innen verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT) wurde in der Studie KEYNOTE 811 innerhalb der APaT-Population ausgewertet. Diese umfasst alle Patient:innen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Sowohl die Patient:innen als auch das Prüfpersonal waren über den gesamten Behandlungsverlauf verblindet. Sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren, liegen nicht vor. Auch gibt es keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT) ist somit als niedrig anzusehen.

Endpunkt: Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI)**1. Verblindung der Endpunkterheber:innen** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Aufgrund des doppelblinden Studiendesigns waren die Endpunkterheber:innen verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI) wurde in der Studie KEYNOTE 811 innerhalb der APaT-Population ausgewertet. Diese umfasst alle Patient:innen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Sowohl die Patient:innen als auch das Prüfpersonal waren über den gesamten Behandlungsverlauf verblindet. Sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren, liegen nicht vor. Auch gibt es keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI) ist somit als niedrig anzusehen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

unklar: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

nein: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

unklar: Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

nein: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien:**Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

 unklar: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:**Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

 unklar: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:** **ja:** Die Patienten waren verblindet. **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben. **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja: Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:

- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*

Zulässige Gründe sind:

- *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
- *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
- *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*

- Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen. Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
 - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
 - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein.
 - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
 - Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

- ja**
- nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

- niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

- hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

- ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

- ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

Anhang 4-G: Weitere Ergebnisse

Siehe separates Dokument.