

# Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

*Pembrolizumab (KEYTRUDA®)*

MSD Sharp & Dohme GmbH

## Modul 4 A

*KEYTRUDA® in Kombination mit einer Fluoropyrimidin- und Platin-  
basierten Chemotherapie zur Erstlinienbehandlung des lokal  
fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierenden HER2-  
negativen 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
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>4</b>
<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>12</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>25</b>
<b>4 Modul 4 – allgemeine Informationen .....</b>	<b>29</b>
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	30
4.2 Methodik .....	40
4.2.1 Fragestellung .....	40
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung .....	42
4.2.3 Informationsbeschaffung .....	45
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers .....	45
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche .....	45
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken .....	47
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA.....	48
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien .....	49
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	50
4.2.5 Informationssynthese und -analyse .....	51
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien .....	51
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	52
4.2.5.2.1 Patientencharakteristika .....	53
4.2.5.2.2 Patientenrelevanz der Endpunkte .....	53
4.2.5.2.3 Verwendete statistische Methoden.....	65
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	67
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen .....	69
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	70
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche .....	77
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen .....	80
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	80
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	80
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	80
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	83
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken .....	84
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA .....	86
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	91
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	92
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen .....	92
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	120

4.3.1.3	Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	121
4.3.1.3.1	Endpunkte – RCT.....	122
4.3.1.3.1.1	Mortalität – RCT .....	126
4.3.1.3.1.1.1	Gesamtüberleben - RCT .....	126
4.3.1.3.1.2	Morbidität – RCT .....	135
4.3.1.3.1.2.1	Zeit bis zur ersten Folgetherapie (oder Tod) - RCT .....	135
4.3.1.3.1.2.2	Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand - RCT.....	157
4.3.1.3.1.2.3	Ergänzende Morbiditätsendpunkte - RCT .....	194
4.3.1.3.1.3	Gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT .....	206
4.3.1.3.1.3.1	Gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT.....	206
4.3.1.3.1.4	Nebenwirkungen - RCT.....	220
4.3.1.3.1.4.1	Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten - RCT .....	220
4.3.1.3.1.4.2	Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT) - RCT.....	244
4.3.1.3.1.4.3	Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI) - RCT	383
4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT.....	395
4.3.1.3.2.1	Überblick über Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen .....	400
4.3.1.3.2.2	Ergebnisse für Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ( $p < 0,05$ ).....	414
4.3.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien - RCT .....	443
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	446
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien .....	446
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche .....	447
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	447
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen .....	448
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT .....	448
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT .....	451
4.3.2.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT...	451
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien .....	451
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	451
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	451
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien .....	452
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien....	453
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	454
4.3.2.2.4	Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	454
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	454
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen .....	454
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen .....	455
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen .....	455
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen .....	455
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen .....	456
4.3.2.3.4	Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen.....	456
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	457

4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise .....	457
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	458
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht .....	462
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte .....	463
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	463
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	463
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen .....	463
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	463
4.6	Referenzliste.....	465
<b>Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche .....</b>		<b>474</b>
<b>Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....</b>		<b>478</b>
<b>Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....</b>		<b>480</b>
<b>Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken).....</b>		<b>482</b>
<b>Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT .....</b>		<b>532</b>
<b>Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten .....</b>		<b>561</b>
<b>Anhang 4-G : Weitere Ergebnisse .....</b>		<b>605</b>

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 4-1: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für die Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen.....	31
Tabelle 4-2: Übersicht über die zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogenen Ergebnisse .....	34
Tabelle 4-3: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für die Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen.....	44
Tabelle 4-4: Übersicht zu den Endpunktkategorien und Endpunkten.....	53
Tabelle 4-5: Systematik zur Darstellung des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT) .....	67
Tabelle 4-6: Kriterien für die Berechnung der Interaktionstests in Anlehnung an das IQWiG-Methodenpapier 7.0 .....	73
Tabelle 4-7: Übersicht der in den Einzelstudien präspezifizierten und in der Meta-Analyse durchgeführten Subgruppenanalysen .....	75
Tabelle 4-8: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	82
Tabelle 4-9: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	83
Tabelle 4-10: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	86
Tabelle 4-11: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	90
Tabelle 4-12: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	91
Tabelle 4-13: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	93
Tabelle 4-14: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	99
Tabelle 4-15: Charakterisierung der Teilpopulation mit PD-L1 CPS $\geq$ 1 – Studie KEYNOTE 859 .....	102
Tabelle 4-16: Charakterisierung der Teilpopulation mit GEJ und PD-L1 CPS $\geq$ 1 – Studie KEYNOTE 590 .....	104
Tabelle 4-17: Charakterisierung der Teilpopulation mit PD-L1 CPS $\geq$ 1 – Studie KEYNOTE 062 .....	106
Tabelle 4-18: Charakterisierung der Teilpopulation mit PD-L1 CPS $\geq$ 1 – Meta-Analyse...	108
Tabelle 4-19: Übersicht zu den Datenschnitten für die Studie KEYNOTE 859.....	112
Tabelle 4-20: Übersicht zu den Datenschnitten für die Studie KEYNOTE 590.....	115
Tabelle 4-21 Übersicht zu den Datenschnitten für die Studie KEYNOTE 062.....	119

Tabelle 4-22: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	121
Tabelle 4-23: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	122
Tabelle 4-24: Operationalisierung des Endpunkts Gesamtüberleben .....	126
Tabelle 4-25: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesamtüberleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	127
Tabelle 4-26: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben aus der Studie KEYNOTE 859 .....	127
Tabelle 4-27: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben zu spezifischen Zeitpunkten aus der Studie KEYNOTE 859 .....	129
Tabelle 4-28: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben aus der Studie KEYNOTE 590 .....	129
Tabelle 4-29: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben zu spezifischen Zeitpunkten aus der Studie KEYNOTE 590 .....	130
Tabelle 4-30: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben aus der Studie KEYNOTE 062 .....	131
Tabelle 4-31: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben zu spezifischen Zeitpunkten aus der Studie KEYNOTE 062 .....	132
Tabelle 4-32: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben aus der Meta-Analyse.....	133
Tabelle 4-33: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben zu spezifischen Zeitpunkten aus der Meta-Analyse.....	135
Tabelle 4-34: Operationalisierung des Endpunkts Zeit bis zur ersten Folgetherapie (oder Tod) .....	136
Tabelle 4-35: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie (oder Tod) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	137
Tabelle 4-36: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod aus der Studie KEYNOTE 859.....	137
Tabelle 4-37: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie aus der Studie KEYNOTE 859.....	139
Tabelle 4-38: Übersicht der ersten onkologischen Folgetherapien in der Studie KEYNOTE 859 .....	140
Tabelle 4-39: Übersicht der ersten onkologischen systemischen Folgetherapien in der Studie KEYNOTE 859.....	141
Tabelle 4-40: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod aus der Studie KEYNOTE 590.....	142
Tabelle 4-41: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie aus der Studie KEYNOTE 590.....	143
Tabelle 4-42: Übersicht der ersten onkologischen Folgetherapien in der Studie KEYNOTE 590 .....	144

Tabelle 4-43: Übersicht der ersten onkologischen systemischen Folgetherapien in der Studie KEYNOTE 590.....	145
Tabelle 4-44: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod in der Studie KEYNOTE 062.....	146
Tabelle 4-45: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie in der Studie KEYNOTE 062.....	147
Tabelle 4-46: Übersicht der ersten onkologischen Folgetherapien in der Studie KEYNOTE 062.....	149
Tabelle 4-47: Übersicht der ersten onkologischen systemischen Folgetherapien in der Studie KEYNOTE 062.....	149
Tabelle 4-48: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod aus der Meta-Analyse.....	150
Tabelle 4-49: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie aus der Meta-Analyse.....	152
Tabelle 4-50: Übersicht der ersten onkologischen Folgetherapien aus der Meta-Analyse....	154
Tabelle 4-51: Übersicht der ersten onkologischen systemischen Folgetherapien aus der Meta-Analyse.....	155
Tabelle 4-52: Operationalisierung des Endpunkts Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand.....	157
Tabelle 4-53: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Endpunkte Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-STO22 und EORTC QLQ-OES18) und Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	161
Tabelle 4-54: 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 der Studie KEYNOTE 859.....	163
Tabelle 4-55: Ergebnisse für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung für die Endpunkte Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-OES18) und Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) aus der Studie KEYNOTE 590.....	166
Tabelle 4-56: 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 der Studie KEYNOTE 062.....	170
Tabelle 4-57: Ergebnisse für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung für die Endpunkte Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30) und Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) aus der Meta-Analyse.....	179
Tabelle 4-58: Ergebnisse für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung für den Endpunkt Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-STO22) aus der Meta-Analyse .	186
Tabelle 4-59: Operationalisierung der ergänzenden Morbiditätsendpunkte.....	194
Tabelle 4-60: Bewertung des Verzerrungspotenzials der ergänzenden Morbiditätsendpunkte in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	196
Tabelle 4-61: Ergebnisse für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben aus der Studie KEYNOTE 859.....	197

Tabelle 4-62: Ergebnisse für den Endpunkt Objektive Ansprechrate aus der Studie KEYNOTE 859 .....	198
Tabelle 4-63: Ergebnisse für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben aus der Studie KEYNOTE 590 .....	199
Tabelle 4-64: Ergebnisse für den Endpunkt Objektive Ansprechrate aus der Studie KEYNOTE 590 .....	200
Tabelle 4-65: Ergebnisse für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben aus der Studie KEYNOTE 062 .....	201
Tabelle 4-66: Ergebnisse für den Endpunkt Objektive Ansprechrate aus der Studie KEYNOTE 062 .....	202
Tabelle 4-67: Ergebnisse für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben aus der Meta-Analyse.....	203
Tabelle 4-68: Operationalisierung des Endpunkts Gesundheitsbezogene Lebensqualität.....	206
Tabelle 4-69: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 <sup>a</sup> ) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	209
Tabelle 4-70: Ergebnisse für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) aus der Studie KEYNOTE 859.....	211
Tabelle 4-71: Ergebnisse für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) aus der Studie KEYNOTE 590.....	212
Tabelle 4-72: Ergebnisse für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) aus der Studie KEYNOTE 062.....	213
Tabelle 4-73: Ergebnisse für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) aus der Meta-Analyse .....	215
Tabelle 4-74: Operationalisierung des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten ..	220
Tabelle 4-75: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	222
Tabelle 4-76: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten aus der Studie KEYNOTE 859.....	223
Tabelle 4-77: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten aus der Studie KEYNOTE 590.....	227
Tabelle 4-78: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten aus der Studie KEYNOTE 062.....	232
Tabelle 4-79: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten aus der Meta-Analyse .....	237
Tabelle 4-80: Navigierbare Übersicht der auf Basis der Studien KEYNOTE 859, KEYNOTE 590 und KEYNOTE 062 ausgewerteten Endpunkte .....	244



Tabelle 4-81: Operationalisierung des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT).....	244
Tabelle 4-82: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ...	245
Tabelle 4-83: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) aus der Studie KEYNOTE 859 .....	246
Tabelle 4-84: Ergebnisse für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) aus der Studie KEYNOTE 859 .....	268
Tabelle 4-85: Ergebnisse für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) aus der Studie KEYNOTE 859.....	273
Tabelle 4-86: Ergebnisse für den Endpunkt Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (SOC und PT) aus der Studie KEYNOTE 859.....	285
Tabelle 4-87: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) aus der Studie KEYNOTE 590 .....	289
Tabelle 4-88: Ergebnisse für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) aus der Studie KEYNOTE 590 .....	300
Tabelle 4-89: Ergebnisse für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) aus der Studie KEYNOTE 590.....	303
Tabelle 4-90: Ergebnisse für den Endpunkt Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (SOC und PT) aus der Studie KEYNOTE 590.....	305
Tabelle 4-91: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) aus der Studie KEYNOTE 062 .....	306
Tabelle 4-92: Ergebnisse für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) aus der Studie KEYNOTE 062 .....	323
Tabelle 4-93: Ergebnisse für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) aus der Studie KEYNOTE 062.....	324
Tabelle 4-94: Ergebnisse für den Endpunkt Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (SOC und PT) aus der Studie KEYNOTE 062.....	326
Tabelle 4-95: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) aus der Meta-Analyse.....	329
Tabelle 4-96: Ergebnisse für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) aus der Meta-Analyse.....	360
Tabelle 4-97: Ergebnisse für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) aus der Meta-Analyse .....	363
Tabelle 4-98: Ergebnisse für den Endpunkt Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (SOC und PT) aus der Meta-Analyse .....	378
Tabelle 4-99: Operationalisierung des Endpunkts Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI).....	383
Tabelle 4-100: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	384

Tabelle 4-101: Ergebnisse für den Endpunkt Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI) aus der Studie KEYNOTE 859 .....	385
Tabelle 4-102: Ergebnisse für den Endpunkt Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI) aus der Studie KEYNOTE 590 .....	387
Tabelle 4-103: Ergebnisse für den Endpunkt Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI) aus der Studie KEYNOTE 062 .....	389
Tabelle 4-104: Ergebnisse für den Endpunkt Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI) aus der Meta-Analyse .....	391
Tabelle 4-105: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen in der Meta-Analyse.....	397
Tabelle 4-106: Berechnungen zum Problem der Multiplizität im Zusammenhang mit Subgruppenanalysen (bezogen auf in der Meta-Analyse untersuchte Subgruppeneffekte)...	400
Tabelle 4-107: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen aus der Meta-Analyse für den Endpunkt Gesamtüberleben (Teil 1).....	402
Tabelle 4-108: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen aus der Meta-Analyse für den Endpunkt Gesamtüberleben (Teil 2).....	402
Tabelle 4-109: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen aus der Meta-Analyse für den Endpunkt Gesamtüberleben (Teil 3).....	403
Tabelle 4-110: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen aus der Meta-Analyse für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod .....	404
Tabelle 4-111: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen aus der Meta-Analyse für die Endpunkte Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-STO22) und Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) .....	405
Tabelle 4-112: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen aus der Meta-Analyse für die Endpunkte Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-STO22). 406	
Tabelle 4-113: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen aus der Studie KEYNOTE 590 für den Endpunkt Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-OES18).....	407
Tabelle 4-114: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen aus der Meta-Analyse für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30).....	408
Tabelle 4-115: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen aus der Meta-Analyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten.....	409
Tabelle 4-116: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen aus der Meta-Analyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT)..	410
Tabelle 4-117: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen aus der Meta-Analyse für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT).....	412
Tabelle 4-118: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen aus der Meta-Analyse für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) .....	413
Tabelle 4-119: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ( $p < 0,05$ ) für den Endpunkt Gesamtüberleben aus der Meta-Analyse .....	415

Tabelle 4-120: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ( $p < 0,05$ ) für die Symptomskala Übelkeit und Erbrechen (EORTC QLQ-C30) aus der Meta-Analyse.....	417
Tabelle 4-121: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ( $p < 0,05$ ) für die Symptomskala Verstopfung aus der Meta-Analyse .....	418
Tabelle 4-122: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ( $p < 0,05$ ) für die Symptomskala Diarrhö aus der Meta-Analyse.....	420
Tabelle 4-123: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ( $p < 0,05$ ) für die Symptomskala Reflux aus der Meta-Analyse .....	421
Tabelle 4-124: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ( $p < 0,05$ ) für die Symptomskala Schmerzen aus der Studie KEYNOTE 590.....	423
Tabelle 4-125: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ( $p < 0,05$ ) für die Symptomskala Mundtrockenheit aus der Studie KEYNOTE 590 .....	423
Tabelle 4-126: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ( $p < 0,05$ ) für die Symptomskala Geschmackssinn aus der Studie KEYNOTE 590.....	424
Tabelle 4-127: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ( $p < 0,05$ ) für die Symptomskala Husten aus der Studie KEYNOTE 590 .....	425
Tabelle 4-128: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ( $p < 0,05$ ) für die Symptomskala Sprechen aus der Studie KEYNOTE 590.....	426
Tabelle 4-129: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ( $p < 0,05$ ) für die Funktionsskala Soziale Funktion aus der Meta-Analyse .....	427
Tabelle 4-130: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ( $p < 0,05$ ) für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus der Meta-Analyse .....	428
Tabelle 4-131: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ( $p < 0,05$ ) für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) aus der Meta-Analyse ....	430
Tabelle 4-132: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ( $p < 0,05$ ) für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT) SOC Endokrine Erkrankungen aus der Meta-Analyse .....	431
Tabelle 4-133: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ( $p < 0,05$ ) für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT) PT Hyperthyreose aus der SOC Endokrine Erkrankungen und PT Pneumonie aus der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen aus der Meta-Analyse.....	432
Tabelle 4-134: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ( $p < 0,05$ ) für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT) PT Kolitis aus der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts aus der Meta-Analyse .....	436
Tabelle 4-135: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ( $p < 0,05$ ) für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (gegliedert nach SOC und PT) SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes aus der Meta-Analyse (Teil 1: SOC).....	438
Tabelle 4-136: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ( $p < 0,05$ ) für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (gegliedert nach SOC und PT) PT Kolitis und PT Obstruktion des Magens aus der SOC Erkrankungen des	

Gastrointestinaltrakts und PT Thrombozytenzahl vermindert aus der SOC	
Untersuchungen aus der Meta-Analyse (Teil 2: PT).....	439
Tabelle 4-137: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche .....	448
Tabelle 4-138: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	448
Tabelle 4-139: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	449
Tabelle 4-140: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche .....	449
Tabelle 4-141: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	450
Tabelle 4-142: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien .....	452
Tabelle 4-143: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien .....	452
Tabelle 4-144: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	453
Tabelle 4-145: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	453
Tabelle 4-146: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen ..	455
Tabelle 4-147: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	456
Tabelle 4-148: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	462
Tabelle 4-149 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie KEYNOTE 859 .....	532
Tabelle 4-150 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie KEYNOTE 590 .....	538
Tabelle 4-151 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie KEYNOTE 062 .....	550
Tabelle 4-152 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie KEYNOTE 859 .....	562
Tabelle 4-153 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie KEYNOTE 590 .....	573
Tabelle 4-154 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie KEYNOTE 062 .....	584
Tabelle 4-155 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie <Studienbezeichnung> .....	595

**Abbildungsverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Abbildung 1: Mehrstufiges Vorgehen zur Durchführung von Subgruppenanalysen und methodisches Vorgehen zur Bewertung möglicher Effektmodifikationen [Eigene Darstellung].....	72
Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	84
Abbildung 3: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesamtüberleben (KEYNOTE 859) .....	128
Abbildung 4: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesamtüberleben (KEYNOTE 590) .....	130
Abbildung 5: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesamtüberleben (KEYNOTE 062) .....	132
Abbildung 6: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesamtüberleben (Meta-Analyse).....	134
Abbildung 7: Forest Plot der Meta-Analyse zum Gesamtüberleben.....	134
Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod (KEYNOTE 859).....	138
Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie (KEYNOTE 859) .....	140
Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod (KEYNOTE 590).....	143
Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie (KEYNOTE 590) .....	144
Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod (KEYNOTE 062).....	147
Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie (KEYNOTE 062) .....	148
Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod (Meta-Analyse) .....	151
Abbildung 15: Forest Plot der Meta-Analyse der Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod .....	152
Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie (Meta-Analyse).....	153
Abbildung 17: Forest Plot der Meta-Analyse der Zeit bis zur ersten Folgetherapie.....	154
Abbildung 18: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Angst des EORTC QLQ-STO22 (KEYNOTE 859).....	165
Abbildung 19: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Mundtrockenheit des EORTC QLQ-OES18 (KEYNOTE 590) .....	168

Abbildung 20: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Husten des EORTC QLQ-OES18 (KEYNOTE 590) .....	169
Abbildung 21: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Übelkeit und Erbrechen des EORTC QLQ-C30 (KEYNOTE 062) .....	172
Abbildung 22: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Dyspnö des EORTC QLQ-C30 (KEYNOTE 062).....	173
Abbildung 23: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Schlaflosigkeit des EORTC QLQ-C30 (KEYNOTE 062) .....	174
Abbildung 24: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Verstopfung des EORTC QLQ-C30 (KEYNOTE 062) .....	175
Abbildung 25: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Dysphagie des EORTC QLQ-STO22 (KEYNOTE 062) .....	176
Abbildung 26: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Schmerzen des EORTC QLQ-STO22 (KEYNOTE 062).....	177
Abbildung 27: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Reflux des EORTC QLQ-STO22 (KEYNOTE 062).....	178
Abbildung 28: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Schlaflosigkeit des EORTC QLQ-C30 (Meta-Analyse).....	180
Abbildung 29: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Verstopfung des EORTC QLQ-C30 (Meta-Analyse).....	181
Abbildung 30: Forest Plot der Meta-Analyse der Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung der Symptomskala Erschöpfung des EORTC QLQ-C30.....	182
Abbildung 31: Forest Plot der Meta-Analyse der Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung der Symptomskala Übelkeit und Erbrechen des EORTC QLQ-C30 .....	182
Abbildung 32: Forest Plot der Meta-Analyse der Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung der Symptomskala Schmerzen des EORTC QLQ-C30 .....	183
Abbildung 33: Forest Plot der Meta-Analyse der Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung der Symptomskala Dyspnö des EORTC QLQ-C30.....	183
Abbildung 34: Forest Plot der Meta-Analyse der Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung der Symptomskala Schlaflosigkeit des EORTC QLQ-C30 .....	184
Abbildung 35: Forest Plot der Meta-Analyse der Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung der Symptomskala Appetitverlust des EORTC QLQ-C30 .....	184
Abbildung 36: Forest Plot der Meta-Analyse der Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung der Symptomskala Verstopfung des EORTC QLQ-C30 .....	185
Abbildung 37: Forest Plot der Meta-Analyse der Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung der Symptomskala Diarrhö des EORTC QLQ-C30.....	185
Abbildung 38: Forest Plot der Meta-Analyse der Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung des Gesundheitszustands anhand der VAS des EQ-5D .....	186
Abbildung 39: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Schmerzen des EORTC QLQ-STO22 (Meta-Analyse).....	188

Abbildung 40: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Angst des EORTC QLQ-C30 (Meta-Analyse).....	189
Abbildung 41: Forest Plot der Meta-Analyse der Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung der Symptomskala Dysphagie des EORTC QLQ-STO22 .....	190
Abbildung 42: Forest Plot der Meta-Analyse der Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung der Symptomskala Schmerzen des EORTC QLQ-STO22 .....	190
Abbildung 43: Forest Plot der Meta-Analyse der Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung der Symptomskala Reflux des EORTC QLQ-STO22 .....	191
Abbildung 44: Forest Plot der Meta-Analyse der Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung der Symptomskala Einschränkungen beim Essen des EORTC QLQ-STO22 .....	191
Abbildung 45: Forest Plot der Meta-Analyse der Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung der Symptomskala Angst des EORTC QLQ-STO22.....	192
Abbildung 46: Forest Plot der Meta-Analyse der Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung der Symptomskala Mundtrockenheit des EORTC QLQ-STO22.....	192
Abbildung 47: Forest Plot der Meta-Analyse der Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung der Symptomskala Geschmacksstörungen des EORTC QLQ-STO22 .....	193
Abbildung 48: Forest Plot der Meta-Analyse der Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung der Symptomskala Körperbild des EORTC QLQ-STO22.....	193
Abbildung 49: Forest Plot der Meta-Analyse der Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung der Symptomskala Haarausfall des EORTC QLQ-STO22.....	194
Abbildung 50: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben (KEYNOTE 859) .....	198
Abbildung 51: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben (KEYNOTE 590) .....	200
Abbildung 52: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben (KEYNOTE 062) .....	202
Abbildung 53: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben (Meta-Analyse).....	204
Abbildung 54: Forest Plot der Meta-Analyse zum Progressionsfreien Überleben .....	205
Abbildung 55: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Funktionsskala Emotionale Funktion des EORTC QLQ-C30 (KEYNOTE 062) .....	214
Abbildung 56: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Funktionsskala Emotionale Funktion des EORTC QLQ-C30 (Meta-Analyse) .....	216
Abbildung 57: Forest Plot der Meta-Analyse der Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung des Globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 .....	217
Abbildung 58: Forest Plot der Meta-Analyse der Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung der Funktionsskala Körperliche Funktion des EORTC QLQ-C30 .....	217

Abbildung 59: Forest Plot der Meta-Analyse der Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung der Funktionsskala Rollenfunktion des EORTC QLQ-C30 .....	218
Abbildung 60: Forest Plot der Meta-Analyse der Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung der Funktionsskala Emotionale Funktion des EORTC QLQ-C30.....	218
Abbildung 61: Forest Plot der Meta-Analyse der Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung der Funktionsskala Kognitive Funktion des EORTC QLQ-C30 .....	219
Abbildung 62: Forest Plot der Meta-Analyse der Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung der Funktionsskala Soziale Funktion des EORTC QLQ-C30 .....	219
Abbildung 63: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (KEYNOTE 859).....	224
Abbildung 64: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (KEYNOTE 859).....	225
Abbildung 65: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse gesamt (CTCAE-Grad 3-5) (KEYNOTE 859) .....	226
Abbildung 66: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (KEYNOTE 859) .....	227
Abbildung 67: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (KEYNOTE 590).....	228
Abbildung 68: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (KEYNOTE 590).....	229
Abbildung 69: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (KEYNOTE 590)....	230
Abbildung 70: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (KEYNOTE 590) .....	231
Abbildung 71: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (KEYNOTE 062).....	233
Abbildung 72: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (KEYNOTE 062).....	234
Abbildung 73: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (KEYNOTE 062)....	235
Abbildung 74: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (KEYNOTE 062) .....	236
Abbildung 75: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (Meta-Analyse) .....	238
Abbildung 76: Forest Plot der Meta-Analyse der Zeit bis zum ersten Eintreten eines Unerwünschten Ereignisses gesamt .....	238
Abbildung 77: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (Meta-Analyse) .....	239
Abbildung 78: Forest Plot der Meta-Analyse der Zeit bis zum ersten Eintreten eines Schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses .....	240



Abbildung 79: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (Meta-Analyse) .....	241
Abbildung 80: Forest Plot der Meta-Analyse der Zeit bis zum ersten Eintreten eines Schweren unerwünschten Ereignisses (CTCAE-Grad 3-5) .....	241
Abbildung 81: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (Meta-Analyse) .....	242
Abbildung 82: Forest Plot der Meta-Analyse der Zeit bis zum Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse.....	243
Abbildung 83: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Endokrine Erkrankungen für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) (KEYNOTE 859) .....	253
Abbildung 84: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Hyperthyreose für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) (KEYNOTE 859) .....	254
Abbildung 85: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Hypothyreose für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) (KEYNOTE 859) .....	255
Abbildung 86: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Tränensekretion verstärkt für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) (KEYNOTE 859) .....	256
Abbildung 87: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Mundtrockenheit für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) (KEYNOTE 859) .....	257
Abbildung 88: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Erbrechen für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) (KEYNOTE 859) .....	258
Abbildung 89: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Fieber für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) (KEYNOTE 859) .....	259
Abbildung 90: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Alaninaminotransferase erhöht für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) (KEYNOTE 859) .....	260
Abbildung 91: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Aspartataminotransferase erhöht für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) (KEYNOTE 859).....	261
Abbildung 92: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Bilirubin im Blut erhöht für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) (KEYNOTE 859) .....	262
Abbildung 93: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Hyperurikaemie für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) (KEYNOTE 859) .....	263

Abbildung 94: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Hypokaliämie für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) (KEYNOTE 859) .....	264
Abbildung 95: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Periphere Neuropathie für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) (KEYNOTE 859) .....	265
Abbildung 96: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) (KEYNOTE 859) .....	266
Abbildung 97: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Juckreiz für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) (KEYNOTE 859) .....	267
Abbildung 98: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Ausschlag für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) (KEYNOTE 859) .....	268
Abbildung 99: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Kolitis für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) (KEYNOTE 859) .....	270
Abbildung 100: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) (KEYNOTE 859) .....	271
Abbildung 101: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) (KEYNOTE 859) .....	272
Abbildung 102: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Lungenembolie für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) (KEYNOTE 859) .....	273
Abbildung 103: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Herzerkrankungen für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) .....	277
Abbildung 104: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Kolitis für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) (KEYNOTE 859) .....	278
Abbildung 105: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Untersuchungen für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) (KEYNOTE 859).....	279
Abbildung 106: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Thrombozytenzahl vermindert für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) (KEYNOTE 859) .....	280
Abbildung 107: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) (KEYNOTE 859).....	281

Abbildung 108: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Hypokaliaemie für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) (KEYNOTE 859).....	282
Abbildung 109: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Periphere sensorische Neuropathie für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) (KEYNOTE 859) .....	283
Abbildung 110: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) (KEYNOTE 859) ...	284
Abbildung 111: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Palmar-plantares Erythrodyssaesthesiesyndrom für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) (KEYNOTE 859).....	285
Abbildung 112: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Neutropenie für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) (KEYNOTE 590) .....	293
Abbildung 113: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Endokrine Erkrankungen für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) (KEYNOTE 590) .....	294
Abbildung 114: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Hypothyreose für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) (KEYNOTE 590) .....	295
Abbildung 115: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Hämorrhoiden für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) (KEYNOTE 590) .....	296
Abbildung 116: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) (KEYNOTE 590).....	297
Abbildung 117: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) (KEYNOTE 590) .....	298
Abbildung 118: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Arthralgie für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) (KEYNOTE 590) .....	299
Abbildung 119: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Ausschlag für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) (KEYNOTE 590) .....	300
Abbildung 120: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) (KEYNOTE 590) .....	302
Abbildung 121: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Endokrine Erkrankungen für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) (KEYNOTE 062) .....	311

Abbildung 122: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Hyperthyreose für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) (KEYNOTE 062) .....	312
Abbildung 123: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Hypothyreose für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) (KEYNOTE 062) .....	313
Abbildung 124: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Übelkeit für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) (KEYNOTE 062) .....	314
Abbildung 125: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Erschöpfung für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) (KEYNOTE 062) .....	315
Abbildung 126: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Untersuchungen für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) (KEYNOTE 062) .....	316
Abbildung 127: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Neutrophilenzahl erniedrigt für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) (KEYNOTE 062) .....	317
Abbildung 128: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Arthralgie für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) (KEYNOTE 062) .....	318
Abbildung 129: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Periphere sensorische Neuropathie für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) (KEYNOTE 062) .....	319
Abbildung 130: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) (KEYNOTE 062) .....	320
Abbildung 131: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) (KEYNOTE 062) .....	321
Abbildung 132: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Ausschlag für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) (KEYNOTE 062) .....	322
Abbildung 133: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Gefäßerkrankungen für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) (KEYNOTE 062) .....	323
Abbildung 134: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Endokrine Erkrankungen für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) (Meta-Analyse) .....	337
Abbildung 135: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) - SOC Endokrine Erkrankungen .....	338

Abbildung 136: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Hyperthyreose für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) (Meta-Analyse).....	338
Abbildung 137: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) - PT Hyperthyreose .....	339
Abbildung 138: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Hypothyreose für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) (Meta-Analyse).....	340
Abbildung 139: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) - PT Hypothyreose .....	340
Abbildung 140: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Augenerkrankungen für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) (Meta-Analyse).....	341
Abbildung 141: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) - SOC Augenerkrankungen.....	342
Abbildung 142: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Tränensekretion verstärkt für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) (Meta-Analyse) .....	343
Abbildung 143: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) - PT Tränensekretion verstärkt .....	343
Abbildung 144: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Mundtrockenheit für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) (Meta-Analyse).....	344
Abbildung 145: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) - PT Mundtrockenheit.....	345
Abbildung 146: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Fieber für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) (Meta-Analyse) .....	346
Abbildung 147: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) - PT Fieber .....	346
Abbildung 148: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Pneumonie für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) (Meta-Analyse).....	347
Abbildung 149: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) - PT Pneumonie .....	348
Abbildung 150: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Untersuchungen für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) (Meta-Analyse).....	349
Abbildung 151: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) - SOC Untersuchungen .....	350

Abbildung 152: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Kreatinphosphokinase im Blut erhöht für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) (Meta-Analyse) .....	350
Abbildung 153: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) - PT Kreatinphosphokinase im Blut erhöht .....	351
Abbildung 154: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Neutrophilenzahl erniedrigt für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) (Meta-Analyse) .....	351
Abbildung 155: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) - PT Neutrophilenzahl erniedrigt .....	352
Abbildung 156: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Pneumonitis für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) (Meta-Analyse).....	353
Abbildung 157: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) - PT Pneumonitis .....	353
Abbildung 158: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) (Meta-Analyse) .....	354
Abbildung 159: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) - SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes .....	355
Abbildung 160: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Juckreiz für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) (Meta-Analyse).....	356
Abbildung 161: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – PT Juckreiz .....	357
Abbildung 162: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Ausschlag für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) (Meta-Analyse).....	357
Abbildung 163: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – PT Ausschlag .....	358
Abbildung 164: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Ausschlag makulo-papulös für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) (Meta-Analyse) .....	359
Abbildung 165: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – PT Ausschlag makulo-papulös .....	359
Abbildung 166: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Kolitis für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) (Meta-Analyse).....	362
Abbildung 167: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) - PT Kolitis .....	363

Abbildung 168: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Kolitis für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) (Meta-Analyse) .....	367
Abbildung 169: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) - PT Kolitis.....	367
Abbildung 170: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Obstruktion des Magens für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) (Meta-Analyse) .....	368
Abbildung 171: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) - PT Obstruktion des Magens.....	368
Abbildung 172: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Untersuchungen für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) (Meta-Analyse).....	369
Abbildung 173: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) - SOC Untersuchungen .....	370
Abbildung 174: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Neutrophilenzahl erniedrigt für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) (Meta-Analyse) .....	371
Abbildung 175: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) - PT Neutrophilenzahl erniedrigt .....	371
Abbildung 176: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Thrombozytenzahl vermindert für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) (Meta-Analyse) .....	372
Abbildung 177: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) - PT Thrombozytenzahl vermindert.....	372
Abbildung 178: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Periphere sensorische Neuropathie für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) (Meta-Analyse) .....	373
Abbildung 179: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) - PT Periphere sensorische Neuropathie .....	374
Abbildung 180: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) (Meta-Analyse) .....	375
Abbildung 181: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) - SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes .....	376
Abbildung 182: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Palmar-plantares Erythrodsaesthesiesyndrom für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) (Meta-Analyse) .....	377
Abbildung 183: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) - PT Palmar-plantares Erythrodsaesthesiesyndrom.....	378

Abbildung 184: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schwerwiegende AEOSI (KEYNOTE 859).....	386
Abbildung 185: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schwere AEOSI (CTCAE-Grad 3-5) (KEYNOTE 859).....	387
Abbildung 186: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schwerwiegende AEOSI (KEYNOTE 590).....	388
Abbildung 187: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schwere AEOSI (CTCAE-Grad 3-5) (KEYNOTE 590).....	389
Abbildung 188: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schwerwiegende AEOSI (KEYNOTE 062).....	390
Abbildung 189: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schwere AEOSI (CTCAE-Grad 3-5) (KEYNOTE 062).....	391
Abbildung 190: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schwerwiegende AEOSI (Meta-Analyse).....	392
Abbildung 191: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Schwerwiegende AEOSI	393
Abbildung 192: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schwere AEOSI (CTCAE-Grad 3-5) (Meta-Analyse).....	394
Abbildung 193: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Schwere AEOSI (CTCAE-Grad 3-5).....	394
Abbildung 194: Forest Plot der Meta-Analyse zum Gesamtüberleben: Subgruppenanalyse nach MSI-H Status.....	416
Abbildung 195: Forest Plot der Meta-Analyse zu Übelkeit und Erbrechen (EORTC QLQ-C30): Subgruppenanalyse nach Chemotherapie.....	418
Abbildung 196: Forest Plot der Meta-Analyse zu Verstopfung (EORTC QLQ-C30): Subgruppenanalyse nach Chemotherapie.....	419
Abbildung 197: Forest Plot der Meta-Analyse zu Diarrhö (EORTC QLQ-C30): Subgruppenanalyse nach ECOG-Leistungsstatus.....	421
Abbildung 198: Forest Plot der Meta-Analyse zu Reflux (EORTC QLQ-STO22): Subgruppenanalyse nach Chemotherapie.....	422
Abbildung 199: Forest Plot der Meta-Analyse zu Soziale Funktion (EORTC QLQ-C30): Subgruppenanalyse nach Alter.....	428
Abbildung 200: Forest Plot der Meta-Analyse zu Schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen: Subgruppenanalyse nach Chemotherapie.....	429
Abbildung 201: Forest Plot der Meta-Analyse zu Schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad 3-5): Subgruppenanalyse nach ECOG-Leistungsstatus.....	431
Abbildung 202: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) - SOC Endokrine Erkrankungen: Subgruppenanalyse nach Alter.....	432
Abbildung 203: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) - PT Hyperthyreose: Subgruppenanalyse nach Alter.....	434
Abbildung 204: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) - PT Pneumonie: Subgruppenanalyse nach Geschlecht.....	435



Abbildung 205: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) - PT Pneumonie: Subgruppenanalyse nach ECOG-Leistungsstatus..	436
Abbildung 206: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) - PT Kolitis: Subgruppenanalyse nach Alter.....	437
Abbildung 207: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) – SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes: Subgruppenanalyse nach Region.....	439
Abbildung 208: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) - PT Kolitis: Subgruppenanalyse nach Alter	441
Abbildung 209: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) - PT Obstruktion des Magens: Subgruppenanalyse nach ECOG-Leistungsstatus .....	442
Abbildung 210: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) - PT Thrombozytenzahl vermindert: Subgruppenanalyse nach Alter.....	443
Abbildung 211: Flow-Chart der Studie KEYNOTE 859 .....	538
Abbildung 212: Flow-Chart der Studie KEYNOTE 590 .....	550
Abbildung 213: Flow-Chart der Studie KEYNOTE 062 .....	560

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
5-FU	5-Fluorouracil
AEOSI	Adverse Events of Special Interest (Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse)
AESI	UE von besonderem Interesse
ALT	Alaninaminotransferase
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
APaT	All-Participants-as-Treated
AST	Aspartataminotransferase
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
BICR	Blinded Independent Central Review
BID	Bis In Die (zweimal täglich)
CAPOX	Capecitabin und Oxaliplatin
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
COVID-19	Coronavirus Disease 2019
CPS	Combined Positive Score
CT	Computertomografie
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CR	Complete Response (Vollständiges Ansprechen)
CSR	Clinical Study Report (Studienbericht)
dFDR	Double False Discovery Rate
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
DOR	Duration of Response (Dauer des Ansprechens)
EAC	Adenokarzinom des Ösophagus
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittel-Agentur)
EMBASE	Excerpta Medica Database
EORTC	European Organization for Research and Treatment of Cancer
(e)EORTC QLQ-C30	(Electronic) European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Cancer 30
EORTC QLQ-OES18	European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Oesophageal Cancer 18

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
EORTC QLQ-STO22	European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Gastric Cancer 22
EQ-5D	EuroQoL-5 Dimensions
ESCC	Plattenepithelkarzinom des Ösophagus
EU	European Union (Europäische Union)
EU-CTR	EU Clinical Trials Register
EudraCT	European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials
EuroQoL	European Quality of Life
FAS	Full-Analysis-Set
FDR	False Discovery Rate
FP	5-Fluoruracil und Cisplatin
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GEJ	(Tumors of the) Gastroesophageal Junction (Gastroösophagealer Übergang)
HER2	Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (Humaner Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 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
INR	International Normalized Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRT	Interaktives Responsesystem
ITT	Intention-To-Treat
i. v.	Intravenös
IVRS	Interaktives Voice Response System
IWRS	Interaktives Web Response System
KI/CI	Konfidenzintervall//Confidence Intervall
KOF	Körperoberfläche
m <sup>2</sup>	Quadratmeter
MEDLINE	Medical Literature Analyses and Retrieval System Online
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
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)
NCT	National Clinical Trial
ORR	Objective Response Rate (Objektive Ansprechrage)
OS	Overall Survival (Gesamtüberleben)
PD-1	Programmed Cell Death 1
PD-L1	Programmed Cell Death-Ligand 1
Peto-OR	Peto-Odds-Ratio
PFS	Progression-Free Survival (Progressionsfreies Überleben)
PR	Partial Response (Partielles Ansprechen)
PRO	Patient-Reported Outcomes (Patientenberichtete Endpunkte)
PS	Performance Status
PT	Preferred Terms
PTT	Partial Prothrombin Time (Partielle Thromboplastinzeit)
Q1	Erstes Quartil
Q3	Drittes Quartil
Q3W	Alle drei Wochen
RCT	Randomized Controlled Trial (Randomisierte kontrollierte Studie)
(ir)RECIST	(Immune-related) Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
RNA	Ribonucleic Acid (Ribonukleinsäure)
RR	Relatives Risiko
SGB	Sozialgesetzbuch
SMQs	Standardised MedDRA Queries
SOC	System Organ Class (Systemorganklasse)

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
sSAP	Supplemental Statistical Analysis Plan (Ergänzender statistischer Analyseplan)
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
TB	Tuberkulose
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
TTE	Time-To-Event
UE	Unerwünschtes Ereignis
ULN	Upper Limit of Normal
USA/US	United States of America (Vereinigte Staaten von Amerika)
VAS	Visual Analogue Scale (visuelle Analogskala)
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor (Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor)
VEGFR	Vascular Endothelial Growth Factor Receptor (Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor-Rezeptor)
VerfO	Verfahrensordnung
WHO	World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)
XP	Capecitabin und Cisplatin
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 einer Fluoropyrimidin- und Platin-basierten Chemotherapie zur Erstlinienbehandlung des lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierenden HER2-negativen 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]  $\geq 1$ ).

MSD Sharp & Dohme GmbH (nachfolgend als MSD bezeichnet) folgt der Entscheidung des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) hinsichtlich der festgelegten zVT und wählt „Therapie nach ärztlicher Maßgabe“ unter Berücksichtigung der Therapieoptionen 5-Fluorouracil (5-FU) in Kombination mit Cisplatin (FP), Capecitabin in Kombination mit Cisplatin (XP) sowie Capecitabin in Kombination mit Oxaliplatin (CAPOX) (im Folgenden auch mit Chemotherapie bezeichnet) für die im vorliegenden Anwendungsgebiet 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 einer Fluoropyrimidin- und Platin-basierten Chemotherapie gegenüber der vom G-BA definierten zVT erfolgt auf Basis randomisierter kontrollierter Studien (Randomized Controlled Trial, RCT) und anhand der patientenrelevanten Endpunkte aus den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen gemäß § 2 Abs. 3 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) (siehe Abschnitt 4.3.1.3).

### 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, 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 Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency, EMA) sowie das Arzneimittel-Informationssystem (AMIce) nach bewertungsrelevanten Dokumenten durchsucht. Mit der Suche in den herangezogenen Datenquellen konnten die drei RCT KEYNOTE 859, KEYNOTE 062 sowie KEYNOTE 590 identifiziert werden. Diese dienen als Grundlage für den Nachweis des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens im vorliegenden Anwendungsgebiet. Aufgrund der vergleichbaren Patientencharakteristika und gleicher Operationalisierung der Endpunkte werden die drei Studien in Form einer Meta-Analyse auf Basis patientenindividueller Daten zusammengefasst.

**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-negativen Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS $\geq$ 1) in der Erstlinie	Nicht E1
E2 Prüfintervention	Pembrolizumab (KEYTRUDA <sup>®</sup> ) Therapie 200 mg alle drei Wochen oder 400 mg alle sechs Wochen als 30-minütige, intravenöse Infusion in Kombination mit einer Fluoropyrimidin- und Platin-basierten Chemotherapie	Nicht E2
E3 Vergleichsintervention	Therapie nach Maßgabe des Arztes <sup>a</sup>	Nicht E3
E4 Patientenrelevante Endpunkte	Erhebung von mindestens einem patientenrelevanten Endpunkt aus den folgenden Endpunktkategorien: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mortalität</li> <li>• Morbidität</li> <li>• Gesundheitsbezogene Lebensqualität</li> <li>• Nebenwirkungen</li> </ul>	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 <sup>b</sup>
<p>a: Als Therapie nach ärztlicher Maßgabe erachtet der G-BA folgende Wirkstoffkombinationen als geeignete Komparatoren: S-1 (Tegafur/Gimeracil/Oteracil) und Cisplatin, 5-FU und Cisplatin, 5-FU in Kombination mit Cisplatin und Folinsäure, 5-FU und Oxaliplatin, 5-FU in Kombination mit Oxaliplatin und Folinsäure (als FLO- oder FOLFOX-Regime), Capecitabin und Cisplatin, Capecitabin und Oxaliplatin, Epirubicin in Kombination mit Cisplatin und Capecitabin, Epirubicin in Kombination mit Oxaliplatin und Capecitabin, Epirubicin in Kombination mit Cisplatin und 5-FU, Epirubicin in Kombination mit Oxaliplatin und 5-FU, Docetaxel in Kombination mit Cisplatin und 5-FU, Docetaxel in Kombination mit Oxaliplatin, 5-FU und Folinsäure, Docetaxel in Kombination mit Oxaliplatin und 5-FU, Nivolumab in Kombination mit Fluoropyrimidin- und Platin-basierter Kombinationschemotherapie (nur bei Tumoren mit PD-L1 [CPS <math>\geq</math> 5])</p> <p>b: Nicht E7 sowie jeglicher Publikationstyp, in welchem keine zusätzlichen Informationen (zu bereits identifizierten Informationsquellen) dargestellt werden. Dies beinhaltet auch in der bibliografischen Literaturrecherche identifizierte Studienregistereinträge, welche ebenfalls in der Studienregistersuche identifiziert werden</p> <p>5-FU: 5-Fluorouracil; CPS: Combined Positive Score; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; mg: Milligramm; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1</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 Studienberichte und/oder Studienprotokolle. Eine ausführliche Darstellung der Verzerrungsaspekte auf Studienebene und Endpunktebene ist den Bewertungsbögen in Anhang 4-F zu entnehmen. Das Design und die Methodik der für die Nutzenbewertung relevanten Studie wird mit Hilfe des Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT)-Statements (Item 2b bis Item 14) beschrieben und im Anhang 4-E dargestellt.

Zur Charakterisierung der Studienpopulation werden sowohl demografische als auch krankheitsspezifische Merkmale betrachtet. Für Time-To-Event-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.

Zur Bestimmung möglicher Effektmodifikatoren werden für die Meta-Analyse 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 für den primären Endpunkt Gesamtüberleben in der Studie KEYNOTE 859 a priori definierten Subgruppenmerkmale 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**

Die vorliegende Nutzenbewertung basiert auf den drei randomisierten, multizentrischen Phase-III-Studien KEYNOTE 859, KEYNOTE 590 und KEYNOTE 062 und deren meta-analytischer Zusammenfassung. Die für die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens herangezogenen RCT besitzen auf Studien- und Endpunktebene ein niedriges Verzerrungspotenzial und haben somit eine hohe Aussagekraft. Aus den Ergebnissen der Meta-Analyse der drei RCT lässt sich somit ein Beleg für einen Zusatznutzen ableiten.

Bei der Studie KEYNOTE 859 handelt es sich um eine randomisierte, multizentrische, doppelblinde Phase-III-Studie, zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Pembrolizumab in Kombination mit FP oder CAPOX gegenüber Placebo in Kombination mit FP oder CAPOX bei erwachsenen Patient:innen mit lokal fortgeschrittenem nicht

resezierbarem oder metastasierendem HER2-negativem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs. Für diese Nutzenbewertung wird gemäß Zulassung die Teilpopulation der Patient:innen mit PD-L1-exprimierenden Tumoren ( $CPS \geq 1$ ) betrachtet. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Region (West-Europa/Israel/Nordamerika/Australien vs. Asien vs. Rest der Welt), Chemotherapie (FP vs. CAPOX) und PD-L1-Expressionsstatus ( $CPS < 1$  vs.  $CPS \geq 1$ ) in die zwei Studienarme.

Auch bei der Studie KEYNOTE 590 handelt es sich um eine randomisierte, multizentrische, doppelblinde Phase-III-Studie, in der Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-FU gegenüber Placebo in Kombination mit Cisplatin und 5-FU zur Erstlinienbehandlung bei Patient:innen mit lokal fortgeschrittenem nicht resezierbarem oder metastasierendem Ösophaguskarzinom oder HER2-negativem Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs untersucht wurde. Gemäß Zulassungserweiterung ist für die vorliegende Nutzenbewertung nur die Teilpopulation der erwachsenen Patient:innen mit fortgeschrittenem nicht resezierbarem oder metastasierendem HER2-negativem Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs mit einer Tumor-PD-L1-Expression von  $CPS \geq 1$  relevant. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Region (Asien vs. Rest der Welt), Histologie (Adenokarzinom vs. Plattenepithelkarzinom) und Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)-Leistungsstatus (0 vs. 1) in die zwei Studienarme.

Bei der Studie KEYNOTE 062 handelt es sich um eine randomisierte, teilverblindete (der Studienteil mit Pembrolizumab als Monotherapie war nicht verblindet; der hier relevante Studienteil mit Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie war doppelblind), Biomarker-selektierte Phase-III-Studie, mit Pembrolizumab als Monotherapie und in Kombination mit Cisplatin und 5-FU oder in Kombination mit Capecitabin gegenüber Placebo in Kombination mit Cisplatin und 5-FU oder in Kombination mit Capecitabin zur Erstlinienbehandlung bei erwachsenen Patient:innen mit lokal fortgeschrittenem nicht resezierbarem oder metastasierendem HER2-negativem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs. Für diese Nutzenbewertung ist nur die Teilpopulation der Patient:innen mit PD-L1-exprimierenden Tumoren ( $CPS \geq 1$ ) relevant. Die Randomisierung erfolgte für die Gesamtpopulation stratifiziert nach Region (USA [Vereinigte Staaten von Amerika] und EU [Europäische Union] vs. Asien vs. Rest der Welt), Krankheitsstatus (metastasierend vs. lokal fortgeschritten) und Chemotherapie (Cisplatin + 5-FU vs. Cisplatin + Capecitabin) in die zwei Studienarme.

Alle drei Studien berichten patientenrelevante Endpunkte der Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen. Für die Ableitung des Zusatznutzens wird jeweils der Datenschnitt des Langzeit-Follow-Up herangezogen. Aufgrund des längeren Beobachtungszeitraums kann im Vergleich zu vorherigen Datenschnitten von einem Informationsgewinn ausgegangen werden. Für die Studien KEYNOTE 590 und KEYNOTE 062 liegt jeweils noch ein späterer Datenschnitt zum Ende der Studie vor, bei dem jedoch nicht alle Endpunkte ausgewertet wurden. Zudem besteht für diesen Datenschnitt kein relevanter Informationsgewinn, da nur noch wenige Patient:innen unter Beobachtung waren.

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 Ergebnisse

Studie: KEYNOTE 859 + KEYNOTE 062 + KEYNOTE 590 <sup>a</sup>	Pembrolizumab + Chemotherapie			Chemotherapie			Pembrolizumab + Chemotherapie vs. Chemotherapie	
	N <sup>b</sup>	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>c</sup> in Monaten [95 %-KI]	N <sup>b</sup>	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>c</sup> in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] <sup>d</sup>	p-Wert <sup>d,e</sup>
<b>Mortalität</b>								
Gesamtüberleben	910	755 (83,0)	12,8 [11,7; 13,8]	910	821 (90,2)	11,2 [10,5; 11,9]	0,77 [0,70; 0,85]	< 0,001
<b>Morbidität</b>								
<i>Zeit bis zur ersten Folgetherapie (oder Tod)</i>								
Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod	910	810 (89,0)	8,1 [7,6; 8,8]	910	877 (96,4)	7,1 [6,7; 7,4]	0,72 [0,65; 0,79]	< 0,001
<b>Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand</b>								
<i>Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mind. 10 Punkte in den EORTC QLQ-C30 Symptomskalen</i>								
Erschöpfung	838	577 (68,9)	1,7 [1,5; 2,1]	860	595 (69,2)	1,9 [1,4; 2,1]	0,95 [0,85; 1,06]	0,371
Übelkeit und Erbrechen	838	496 (59,2)	2,5 [2,1; 2,8]	860	513 (59,7)	2,3 [2,1; 2,8]	0,95 [0,84; 1,08]	0,451
Schmerzen	838	470 (56,1)	5,3 [4,2; 6,0]	860	484 (56,3)	4,2 [3,5; 4,9]	0,90 [0,79; 1,02]	0,092
Dyspnoe	838	374 (44,6)	8,9 [6,8; 11,7]	860	384 (44,7)	7,2 [5,8; 8,5]	0,93 [0,81; 1,08]	0,357
Schlaflosigkeit	838	379 (45,2)	8,4 [6,8; 10,7]	860	406 (47,2)	6,0 [5,5; 7,4]	0,86 [0,74; 0,99]	0,033
Appetitverlust	838	436 (52,0)	5,5 [4,2; 6,9]	860	437 (50,8)	4,8 [4,1; 5,8]	0,95 [0,83; 1,08]	0,412
Verstopfung	838	376 (44,9)	8,3 [6,9; 11,2]	860	414 (48,1)	6,4 [5,1; 7,4]	0,83 [0,72; 0,95]	0,008
Diarrhoe	838	405 (48,3)	5,8 [4,9; 8,3]	860	396 (46,0)	5,7 [4,5; 8,5]	1,00 [0,87; 1,15]	0,966
<i>Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mind. 10 Punkte in den EORTC QLQ-STO22<sup>f</sup> Symptomskalen</i>								
Dysphagie	774	391 (50,5)	6,9 [5,8; 8,0]	779	396 (50,8)	5,9 [4,4; 7,1]	0,87 [0,76; 1,01]	0,060
Schmerzen	774	284 (36,7)	14,1 [11,1; 24,9]	779	307 (39,4)	9,9 [8,3; 13,1]	0,80 [0,68; 0,94]	0,008
Reflux	774	407 (52,6)	5,7 [4,2; 7,4]	779	406 (52,1)	4,2 [3,0; 5,8]	0,91 [0,80; 1,05]	0,206
Einschränkungen beim Essen	774	339 (43,8)	8,5 [7,2; 11,8]	779	332 (42,6)	8,8 [6,8; 11,1]	0,92 [0,79; 1,07]	0,292
Angst	774	377 (48,7)	6,9 [4,7; 8,4]	779	404 (51,9)	4,2 [3,0; 6,0]	0,86 [0,75; 0,99]	0,034
Mundtrockenheit	774	426 (55,0)	3,2 [2,8; 4,3]	779	403 (51,7)	4,2 [2,9; 5,5]	1,05 [0,91; 1,20]	0,520
Geschmacksstörungen	774	467 (60,3)	2,6 [2,3; 3,0]	779	462 (59,3)	2,8 [2,2; 3,0]	0,97 [0,85; 1,10]	0,659
Körperbild	774	365 (47,2)	7,0 [5,2; 9,5]	779	355 (45,6)	6,6 [5,6; 8,2]	1,00 [0,87; 1,16]	0,974
Haarausfall	75	20 (26,7)	17,7 [4,2; -]	78	31 (39,7)	5,6 [2,5; 11,0]	0,76 [0,42; 1,37]	0,359
<i>Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mind. 15 Punkte der EQ-5D VAS</i>								

Studie: KEYNOTE 859 + KEYNOTE 062 + KEYNOTE 590 <sup>a</sup>	Pembrolizumab + Chemotherapie			Chemotherapie			Pembrolizumab + Chemotherapie vs. Chemotherapie	
	N <sup>b</sup>	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>c</sup> in Monaten [95 %-KI]	N <sup>b</sup>	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>c</sup> in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] <sup>d</sup>	p-Wert <sup>d,e</sup>
EQ-5D VAS	844	406 (48,1)	7,0 [5,9; 8,3]	862	374 (43,4)	7,6 [6,9; 9,3]	1,10 [0,95; 1,26]	0,206
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>								
Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mind. 10 Punkte des EORTC QLQ-C30 im Globalen Gesundheitsstatus								
Globaler Gesundheitsstatus	838	471 (56,2)	4,9 [4,2; 5,8]	860	492 (57,2)	4,2 [3,3; 4,9]	0,90 [0,80; 1,03]	0,121
Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mind. 10 Punkte in den EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen								
Körperliche Funktion	838	528 (63,0)	3,9 [2,9; 4,3]	860	519 (60,3)	3,6 [2,9; 4,2]	0,99 [0,87; 1,11]	0,835
Rollenfunktion	838	551 (65,8)	2,3 [2,1; 2,9]	860	544 (63,3)	2,6 [2,1; 2,9]	0,97 [0,86; 1,09]	0,583
Emotionale Funktion	838	378 (45,1)	8,5 [7,4; 11,1]	860	410 (47,7)	6,8 [5,9; 7,6]	0,84 [0,73; 0,96]	0,013
Kognitive Funktion	838	479 (57,2)	4,2 [3,2; 4,9]	860	490 (57,0)	3,3 [2,8; 4,2]	0,93 [0,82; 1,06]	0,285
Soziale Funktion	838	516 (61,6)	2,8 [2,3; 4,2]	860	534 (62,1)	2,8 [2,1; 3,0]	0,93 [0,82; 1,05]	0,214
<b>Nebenwirkungen</b>								
<b>Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten</b>								
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	899	441 (49,1)	49,3 [38,6; 65,9]	901	382 (42,4)	63,9 [49,7; 84,4]	1,14 [0,99; 1,31]	0,063
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)	899	713 (79,3)	10,3 [9,1; 12,1]	901	658 (73,0)	10,7 [9,3; 12,1]	1,09 [0,98; 1,21]	0,122
Therapieabbruch wegen Unerwünschter Ereignisse	899	307 (34,1)	Nicht erreicht [100,0; -]	901	232 (25,7)	Nicht erreicht [-; -]	1,28 [1,08; 1,52]	0,005
<p>a: Datenschnitt: 22. August 2023 (KEYNOTE 859), 19. April 2021 (KEYNOTE 062), 09. Juli 2021 (KEYNOTE 590)</p> <p>b: Anzahl der Patient:innen: Intention-to-Treat Population mit CPS ≥ 1 (KEYNOTE 859, KEYNOTE 062), Intention-to-Treat Population mit Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs, Siewert Typ I und CPS ≥ 1 (KEYNOTE 590); die Meta-Analyse des EORTC QLQ-STO22 basiert auf den Ergebnissen der Studien KEYNOTE 859 und KEYNOTE 062.</p> <p>c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten</p> <p>d: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung, Region (West-Europa / Israel/ Nordamerika / Australien vs. Asien vs. Rest der Welt) und Chemotherapie-Backbone (5-FU + Cisplatin vs. Capecitabin + Cisplatin vs. Capecitabin + Oxaliplatin) als Kovariate, stratifiziert nach Studie</p> <p>e: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme)</p> <p>f: Der Fragebogen EORTC QLQ-STO22 wurde in der Studie KEYNOTE 590 nicht erhoben. Die Meta-Analyse basiert daher auf den Ergebnissen der Studien KEYNOTE 859 und KEYNOTE 062.</p> <p>5-FU: 5-Fluorouracil; CPS: Combined Positive Score; 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; EORTC QLQ-OES18: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Oesophageal Cancer 18 items; 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; KI: Konfidenzintervall; VAS: Visuelle Analogskala</p>								

## Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

### Mortalität

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich in der Meta-Analyse ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie (HR [95 %-

KI]: 0,77 [0,70; 0,85];  $p < 0,001$ ). Das entspricht einer Verringerung des Sterberisikos für die Patient:innen im Interventionsarm im Vergleich zum Kontrollarm um 23 %. Die mediane Überlebenszeit lag bei Patient:innen, die mit Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie behandelt wurden, im Median bei 12,8 Monaten und bei Patient:innen, die Placebo in Kombination mit Chemotherapie erhalten haben, bei 11,2 Monaten. Die Überlebensrate zu Monat 24 beträgt 28,0 % im Interventionsarm und 18,4 % im Kontrollarm und verdeutlicht damit die Überlegenheit von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie gegenüber Placebo in Kombination mit Chemotherapie.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesamtüberleben ist als niedrig zu bewerten.

Durch eine Behandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie kann von einer gegenüber der zVT bisher nicht erreichten deutlichen Verbesserung des therapielevanten Nutzens ausgegangen werden. Die Überlebensdauer der Patient:innen konnte durch eine Behandlung mit Pembrolizumab verlängert werden.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben ergibt sich somit ein **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen** von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie gegenüber Placebo in Kombination mit Chemotherapie.

### **Morbidität**

#### ***Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod***

Für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod zeigt sich in der Meta-Analyse ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie gegenüber Placebo in Kombination mit Chemotherapie (HR [95 %-KI]: 0,72 [0,65; 0,79];  $p < 0,001$ ). Die mediane Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod lag bei Patient:innen, die mit Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie behandelt wurden, bei 8,1 Monaten und bei Patient:innen, die Placebo in Kombination mit Chemotherapie erhalten haben, bei 7,1 Monaten.

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

Durch eine Behandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie kann von einer gegenüber der zVT bisher nicht erreichten deutlichen Verbesserung des therapielevanten Nutzens ausgegangen werden. Die Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod der Patient:innen konnte durch eine Behandlung mit Pembrolizumab verlängert werden.

Für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod ergibt sich somit ein **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen** von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie gegenüber Placebo in Kombination mit Chemotherapie.

#### ***Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand***

Für den Endpunkt Krankheitssymptomatik zeigt sich in der Meta-Analyse 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 Schlaflosigkeit sowie Verstopfung des EORTC QLQ-C30 jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie (Schlaflosigkeit: HR [95 %-KI]: 0,86 [0,74; 0,99];  $p = 0,033$ ; Verstopfung: HR [95 %-KI]: 0,83 [0,72; 0,95];  $p = 0,008$ ).

Für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte des EORTC QLQ-Gastric Cancer 22 (STO22), lässt sich in der Meta-Analyse in den Symptomskalen Schmerzen sowie Angst jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie feststellen (Schmerzen: HR [95 %-KI]: 0,80 [0,68; 0,94];  $p = 0,008$ ; Angst: HR [95 %-KI]: 0,86 [0,75; 0,99];  $p = 0,034$ ).

Mit wenigen Ausnahmen (Diarrhö, Mundtrockenheit und Körperbild) zeigen sich in den anderen Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-STO22 numerische Vorteile der Therapie mit Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie.

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 Studienarmen.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand ist als niedrig zu bewerten.

Der Vorteil der Behandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie in der Krankheitssymptomatik stellt eine bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens dar. Für den Endpunkt Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand ergibt sich somit ein **Beleg für einen Zusatznutzen geringen Ausmaßes** von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie gegenüber Placebo in Kombination mit Chemotherapie.

### **Gesundheitsbezogene Lebensqualität**

Für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigt sich in der Meta-Analyse in der Funktionsskala Emotionale Funktion des EORTC QLQ-C30 für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie (HR [95 %-KI]: 0,84 [0,73; 0,96];  $p = 0,013$ ). Das entspricht einer verringerten Wahrscheinlichkeit für eine Verschlechterung des emotionalen Wohlbefindens um 16 %. Für die weiteren Funktionsskalen sowie den globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 war der Unterschied zwischen den Studienarmen nicht statistisch signifikant.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität ist als niedrig zu bewerten.

Der Vorteil der Behandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie in der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität bezüglich der emotionalen Funktion stellt eine bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens dar. Für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität ergibt sich somit ein **Beleg für einen Zusatznutzen geringen Ausmaßes** von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie gegenüber Placebo in Kombination mit Chemotherapie.

### Nebenwirkungen

Bei den Gesamtraten der unerwünschten Ereignisse zeigen sich in der Meta-Analyse keine statistisch signifikanten Unterschiede bei den Endpunkten Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (HR [95 %-KI]: 1,14 [0,99; 1,31];  $p = 0,063$ ) sowie Schwere Ereignisse (Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE]-Grad 3-5) (HR [95 %-KI]: 1,09 [0,98; 1,21];  $p = 0,122$ ). Bei den Therapieabbrüchen wegen unerwünschten Ereignissen zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie (HR [95 %-KI]: 1,28 [1,08; 1,52];  $p = 0,005$ ). Die mediane Zeit bis zum Ereignis war in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei 34,1 % der Patient:innen, die mit Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie behandelt wurden, und 25,7 % der Patient:innen, die Placebo in Kombination mit Chemotherapie erhielten, trat mindestens ein unerwünschtes Ereignis auf, welches zu einem Therapieabbruch führte.

Insgesamt weisen die Ergebnisse nicht darauf hin, dass die Unterschiede zwischen den Studienarmen durch gehäufte Ereignisse einzelner Preferred Terms (PT) oder Systemorganklassen (System Organ Class, SOC) auftraten. Zudem spiegeln sich diese Ergebnisse nicht in einer reduzierten Wirksamkeit wider.

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

In der Gesamtschau der Ergebnisse des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten ist ein **Zusatznutzen** von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie gegenüber Placebo in Kombination mit Chemotherapie als **nicht belegt** anzusehen.

### Fazit

Die Ableitung des Zusatznutzens für Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie zur Erstlinienbehandlung bei erwachsenen Patient:innen mit lokal fortgeschrittenem nicht resezierbarem oder metastasierendem HER2-negativem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs mit PD-L1-exprimierenden Tumoren ( $CPS \geq 1$ ) basiert auf den drei randomisierten, multizentrischen Phase-III-Studien KEYNOTE 859, KEYNOTE 590 und KEYNOTE 062 und deren meta-analytischer Zusammenfassung.

Durch eine Behandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie kann von einer gegenüber der zVT nachhaltigen und bisher nicht erreichten großen Verbesserung des

therapierelevanten Nutzens ausgegangen werden. Die Überlebensdauer der Patient:innen konnte durch eine Behandlung mit Pembrolizumab verlängert werden.

In der Krankheitssymptomatik und in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zeigen sich Vorteile der Therapie mit Pembrolizumab, was besonders in der palliativen Therapiesituation für die Patient:innen bedeutsam ist. Folglich geht die Verlängerung im Gesamtüberleben mit einem verzögerten Einsetzen von Symptomen und einem längeren Erhalt der Lebensqualität einher. Die 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. Bei den Nebenwirkungen zeigten sich trotz der Hinzunahme von Pembrolizumab zu einer Chemotherapie keine Nachteile bei den Schwere und Schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen. Das Sicherheitsprofil von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie war zudem 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 metastasierendem HER2-negativem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs mit PD-L1-exprimierenden Tumoren ( $CPS \geq 1$ ). In der Gesamtschau ergibt sich somit ein **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen** von Pembrolizumab in Kombination mit 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 einer Fluoropyrimidin- und Platin-basierten Chemotherapie zur Erstlinienbehandlung des lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierenden HER2-negativen Adenokarzinoms des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs im Vergleich zur zVT bei Erwachsenen mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS  $\geq$  1).

### Patientenpopulation

Im vorliegenden Anwendungsgebiet handelt es sich um die Indikationserweiterung von Pembrolizumab in Kombination mit einer Fluoropyrimidin- und Platin-basierten Chemotherapie zur Erstlinienbehandlung des lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierenden HER2-negativen Adenokarzinoms des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs im Vergleich zur zVT 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 metastasierendem HER2-negativem 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-326 die zVT zur Erstlinientherapie von Patient:innen mit lokal fortgeschrittenem nicht resezierbarem oder metastasierendem HER2-negativem 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:

- S-1 (Tegafur/Gimeracil/Oteracil) und Cisplatin
- 5-FU und Cisplatin
- 5-FU in Kombination mit Cisplatin und Folinsäure (PLF)
- 5-FU und Oxaliplatin
- 5-FU in Kombination mit Oxaliplatin und Folinsäure (als FLO- oder FOLFOX-Regime)
- Capecitabin und Cisplatin (XP)
- Capecitabin und Oxaliplatin
- Epirubicin in Kombination mit Cisplatin und Capecitabin (ECX)
- Epirubicin in Kombination mit Oxaliplatin und Capecitabin (EOX)
- Epirubicin in Kombination mit Cisplatin und 5-FU (ECF)
- Epirubicin in Kombination mit Oxaliplatin und 5-FU
- Docetaxel in Kombination mit Cisplatin und 5-FU (DCF)
- Docetaxel in Kombination mit Oxaliplatin, 5-FU und Folinsäure (FLOT-Regime)

- Docetaxel in Kombination mit Oxaliplatin und 5-FU
- Nivolumab in Kombination mit Fluoropyrimidin- und Platin-basierter Kombinationschemotherapie (nur bei Tumoren mit PD-L1 [CPS  $\geq$  5])

MSD folgt der Entscheidung des G-BA hinsichtlich der festgelegten zVT und erbringt den Nachweis des medizinischen Zusatznutzens von Pembrolizumab in Kombination mit einer Fluoropyrimidin- und Platin-basierter Chemotherapie gegenüber der vom G-BA als zVT benannten „Therapie nach ärztlicher Maßgabe“.

### 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 von drei 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 Patient:innen mit lokal fortgeschrittenem nicht resezierbarem oder metastasierendem HER2-negativem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS  $\geq$  1).

Die *Prüfintervention* 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):

- S-1 (Tegafur/Gimeracil/Oteracil) und Cisplatin
- 5-FU und Cisplatin
- 5-FU in Kombination mit Cisplatin und Folinsäure (PLF)
- 5-FU und Oxaliplatin
- 5-FU in Kombination mit Oxaliplatin und Folinsäure (als FLO- oder FOLFOX-Regime)
- Capecitabin und Cisplatin (XP)
- Capecitabin und Oxaliplatin
- Epirubicin in Kombination mit Cisplatin und Capecitabin (ECX)
- Epirubicin in Kombination mit Oxaliplatin und Capecitabin (EOX)
- Epirubicin in Kombination mit Cisplatin und 5-FU (ECF)
- Epirubicin in Kombination mit Oxaliplatin und 5-FU
- Docetaxel in Kombination mit Cisplatin und 5-FU (DCF)
- Docetaxel in Kombination mit Oxaliplatin, 5-FU und Folinsäure (FLOT-Regime)
- Docetaxel in Kombination mit Oxaliplatin und 5-FU
- Nivolumab in Kombination mit Fluoropyrimidin- und Platin-basierter Kombinationschemotherapie (nur bei Tumoren mit PD-L1 [CPS  $\geq$  5])

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-negativen 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 einer Fluoropyrimidin- und Platin-basierten Chemotherapie (1)	Nicht E2
E3 Vergleichsintervention	Therapie nach Maßgabe des Arztes <sup>a</sup>	Nicht E3
E4 Patientenrelevante Endpunkte	Erhebung von mindestens einem patientenrelevanten Endpunkt aus den folgenden Endpunktkategorien: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mortalität</li> <li>• Morbidität</li> <li>• Gesundheitsbezogene Lebensqualität</li> <li>• Nebenwirkungen</li> </ul>	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 <sup>b</sup>

Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
<p>a: Als Therapie nach ärztlicher Maßgabe erachtet der G-BA folgende Wirkstoffkombinationen als geeignete Komparatoren: S-1 (Tegafur/Gimeracil/Oteracil) und Cisplatin, 5-FU und Cisplatin, 5-FU in Kombination mit Cisplatin und Folinsäure, 5-FU und Oxaliplatin, 5-FU in Kombination mit Oxaliplatin und Folinsäure (als FLO- oder FOLFOX-Regime), Capecitabin und Cisplatin, Capecitabin und Oxaliplatin, Epirubicin in Kombination mit Cisplatin und Capecitabin, Epirubicin in Kombination mit Oxaliplatin und Capecitabin, Epirubicin in Kombination mit Cisplatin und 5-FU, Epirubicin in Kombination mit Oxaliplatin und 5-FU, Docetaxel in Kombination mit Cisplatin und 5-FU, Docetaxel in Kombination mit Oxaliplatin, 5-FU und Folinsäure, Docetaxel in Kombination mit Oxaliplatin und 5-FU, Nivolumab in Kombination mit Fluoropyrimidin- und Platin-basierter Kombinationschemotherapie (nur bei Tumoren mit PD-L1 [CPS <math>\geq</math> 5])</p> <p>b: Nicht E7 sowie jeglicher Publikationstyp, in welchem keine zusätzlichen Informationen (zu bereits identifizierten Informationsquellen) dargestellt werden. Dies beinhaltet auch in der bibliografischen Literaturrecherche identifizierte Studienregistereinträge, welche ebenfalls in der Studienregistersuche identifiziert werden</p> <p>5-FU: 5-Fluorouracil; CPS: Combined Positive Score; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; mg: Milligramm; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1</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](http://www.clinicaltrials.gov)), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, [www.clinicaltrialsregister.eu](http://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 –ergebnissen<sup>1</sup>. 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

<sup>1</sup> 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

bewertet wird. Die Suche ist dann sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie durchzuführen. Es genügt die Suche nach Einträgen zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

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

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

*Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.*

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)<sup>2</sup>. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-<sup>3</sup> bzw. STROBE-Statements<sup>4</sup> 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 mit Hilfe 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.*

---

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

<sup>3</sup> 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.

<sup>4</sup> 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.

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

#### 4.2.5.2.1 Patientencharakteristika

Die vollständigen Patientencharakteristika der eingeschlossenen Studie werden in Tabelle 4-15 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 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"> <li>• <u>Gesamtüberleben</u></li> </ul>
Morbidität	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Zeit bis zur ersten Folgetherapie (oder Tod)</u></li> <li>• <u>Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Symptomskalen des EORTC QLQ-C30<sup>a</sup></li> <li>– Symptomskalen des EORTC QLQ-STO22<sup>b</sup></li> <li>– Symptomskalen des EORTC QLQ-OES18<sup>c</sup></li> <li>– EQ-5D VAS</li> </ul> </li> <li>• <u>Ergänzende Morbiditätsendpunkte<sup>d</sup></u> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Progressionsfreies Überleben<sup>c</sup></li> <li>– Objektive Ansprechrate</li> <li>– Zeit bis zum Ansprechen und Dauer des Ansprechens</li> </ul> </li> </ul>
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Globaler Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30</li> <li>– Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30</li> <li>– Funktionsskalen des EORTC QLQ-STO22<sup>b</sup></li> </ul> </li> </ul>

Endpunktkategorie	Endpunkte
	– Funktionsskalen des EORTC QLQ-OES18 <sup>c</sup>
Nebenwirkungen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Unerwünschte Ereignisse gesamt<sup>d</sup></li> <li>– Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse</li> <li>– Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)</li> <li>– Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse</li> </ul> </li> <li>• <u>Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT)<sup>d</sup></u> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT)</li> <li>– Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT)</li> <li>– Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT)</li> <li>– Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (SOC und PT)</li> </ul> </li> <li>• <u>Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI)<sup>d</sup></u> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Schwerwiegende AEOSI</li> <li>– Schwere AEOSI (CTCAE-Grad 3-5)</li> </ul> </li> </ul>
<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: Erhoben in Studien KEYNOTE 859 und KEYNOTE 062</p> <p>c: Erhoben in Studie KEYNOTE 590</p> <p>d: Diese Endpunkte werden in der vorliegenden Nutzenbewertung ergänzend dargestellt.</p> <p>e: 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: European Organization for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D: EuroQoL-5 Dimensions; PT: Preferred Term; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Cancer 30; EORTC QLQ-OES18: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Oesophageal Cancer 18; QLQ-STO22: Quality of Life Questionnaire - Gastric Cancer 22 Items; 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 wird ergänzend die Zeit bis zur ersten Folgetherapie dargestellt.

### ***Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand***

Das IQWiG beschreibt die Krankheitssymptomatik und die gesundheitsbezogene Lebensqualität als „[...] ein direkt patientenrelevantes Maß für die Progression der Erkrankung [...]“, da sich „[...] Tumorwachstum bzw. die Progression einer onkologischen Erkrankung [...] auch in einer Symptomatik oder in einer Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Patienten niederschlagen [...]“ können (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 wurde (9, 12-14). Der Fragebogen umfasst 30 Fragen, von denen jeweils bis zu 5 verschiedene Fragen zu 5 Funktionsskalen (Körperliche Funktion, Rollenfunktion, Emotionale Funktion, Kognitive Funktion und Soziale Funktion), zu 9 Symptomskalen/Einzelsymptomen (Erschöpfung, Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen, Atemnot [Dyspnö], Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Verstopfung, Diarrhö und Finanzielle Schwierigkeiten) und zur Skala Globaler Gesundheitsstatus zusammengefasst werden. Die Skala Finanzielle Schwierigkeiten wird als nicht patientenrelevant erachtet und nicht herangezogen. Auf die Darstellung im vorliegenden Dossier wird daher verzichtet.

Für die Symptomskalen und Einzelsymptome kann aus niedrigeren (abnehmenden) Werten eine weniger ausgeprägte Symptomatik abgeleitet werden, für die Funktionsskalen und den globalen Gesundheitsstatus bedeuten höhere (zunehmende) Werte eine bessere Funktionalität bzw. höhere Lebensqualität. 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).

#### *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 Tumorpatient:innen 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 Tumorthapie, 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 (Dyspnö)*

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 Patient:in 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).

#### *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:ihre 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 (27).

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).

#### *EORTC-QLQ-OES18*

Speziell beim Ösophaguskarzinom wird die Symptomatik, insbesondere das Leitsymptom Dysphagie, von den Patient:innen als besonders belastend wahrgenommen (55). Der

EORTC QLQ-OES18 stellt einen krankheitsspezifischen Fragenbogen dar, welcher als Zusatzmodul zum EORTC QLQ-C30 bei Patient:innen mit Ösophaguskarzinomen angewandt wird und dessen Validität bestätigt wurde (56). Der Fragebogen umfasst 18 Fragen, welche in vier Symptomskalen (Dysphagie, Essen, Reflux, Schmerzen) und sechs Einzelsymptome (Speichelschlucken, Verschlucken, Mundtrockenheit, Geschmackssinn, Husten, Sprechen) zusammengefasst sind (56-58).

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

#### *EORTC QLQ-OES18: Symptomskala Essen*

Die Skala „Essen“ beinhaltet die Aspekte „Allgemeine Schwierigkeiten beim Essen“, „Essen im Beisein anderer Personen“, „Genießen einer Mahlzeit“, sowie „schnelles Eintreten des Völlegefühls“. Wie unten im Abschnitt zur Dysphagie ausgeführt, führen die auftretenden Begleitsymptome sehr häufig zu Schwierigkeiten bei der Nahrungsaufnahme. Das Zuführen von Mahlzeiten gestaltet sich als zeitaufwendig und benötigt erhebliche Anstrengungen, so dass sich Patient:innen nach der Nahrungsaufnahme erholen müssen (55). Auch berichten Patient:innen mit Ösophaguskarzinom, dass sich ihre Beziehung zu Essen nach ihrer Erkrankung verändert hat. Essen wird mit negativen Gefühlen assoziiert, wodurch Patient:innen die Lust am Essen verlieren und sie die Nahrungsaufnahme als eine Notwendigkeit wahrnehmen (59).

#### *EORTC QLQ-OES18: 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, 60).

#### *EORTC QLQ-OES18: 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 stark beeinträchtigen und sogar das Auftreten einer psychischen Störung begünstigen (26, 27).

#### *EORTC QLQ-OES18: Symptomskala Speichelschlucken*

Dysphagie (Schluckbeschwerden oder Odynophagie) gilt als Leitsymptom des Ösophaguskarzinoms (61, 62). Anfangs treten Beschwerden nur bei Aufnahme fester Nahrung auf, später stellen sich diese auch bei weicher und flüssiger Nahrung ein (55). Ist die Dysphagie

so weit fortgeschritten, dass auch keine Flüssigkeiten mehr geschluckt werden können, hat das zur Folge, dass auch der eigene Speichel nicht mehr geschluckt werden kann.

#### *EORTC QLQ-OES18: Symptomskala Verschlucken*

Dysphagie (Schluckbeschwerden oder Odynophagie) gilt als Leitsymptom des Ösophaguskarzinoms (61, 62). Ein Begleitsymptom der Dysphagie ist das Verschlucken (55). Nahrung oder Speichel, die nicht geschluckt werden können, geraten leicht in die Luftröhre und lösen somit Verschlucken aus.

#### *EORTC QLQ-OES18: 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 Ösophaguskarzinom 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-OES18: Symptomskala Geschmackssinn*

Chemo- oder Strahlentherapie verursachen oft Störungen des Geschmackssinns (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 Störungen des Geschmackssinns führen zu einer Beeinträchtigung der Lebensqualität und verursachen physischen sowie psychologischen Stress (51, 52).

#### *EORTC QLQ-OES18: Symptomskala Husten*

Auch Husten ist ein Begleitsymptom der bei Ösophaguskarzinom häufig auftretenden Dysphagie (55) und stellt daher ein wichtiges, die Lebensqualität beeinflussendes Symptom dar.

#### *EORTC QLQ-OES18: Symptomskala Sprechen*

Auch Heiserkeit ist ein Begleitsymptom der bei Ösophaguskarzinom häufig auftretenden Dysphagie (39). Dies beeinträchtigt die Fähigkeit des:der Patient:in zu sprechen und beeinflusst somit die Lebensqualität negativ.

#### *EORTC QLQ-OES18: Symptomskala Dysphagie*

Dysphagie (Schluckbeschwerden oder Odynophagie) gilt als Leitsymptom des Ösophaguskarzinoms (61, 62). Sie ist das häufigste und typischste Krankheitszeichen des Ösophaguskarzinoms. Grundsätzlich versteht man unter dem klinischen Bild der Dysphagie eine vorübergehende oder permanente Störung der oralen Nahrungsaufnahme (55, 61). Die Skala „Dysphagie“ beinhaltet die Aspekte Schwierigkeiten feste Nahrung, weiche oder verflüssigte Nahrung bzw. Flüssigkeiten zu schlucken.

Anfangs treten Beschwerden nur bei Aufnahme fester Nahrung auf, später stellen sich diese auch bei weicher und flüssiger Nahrung ein. Patient:innen werden dabei stark in ihrer Nahrungsaufnahme und Auswahl an Nahrungsmitteln beeinträchtigt. Schmerzen, Husten, Verschlucken und Angst sind Begleitsymptome (55). Zur Linderung der Dysphagie können Behandlungen wie z. B. Ballon-Dilatation der Speiseröhre, lokale Bestrahlung oder Stents notwendig werden (37, 40).

Oft sind psychosoziale Ängste die Folge der Dysphagie. Diese führen häufig zu sozialer Isolation durch die eingeschränkte Teilnahme oder Nichtteilnahme an gesellschaftlichen Mahlzeiten (55).

### 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 (63, 64). 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 (65, 66). 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 (67). Die VAS wurde bereits in früheren Nutzenbewertungsverfahren herangezogen und akzeptiert (65, 66). 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. Aufgrund der methodischen Vorgaben des G-BA wird die Analyse mit 15 % der Skalenspannweite, entsprechend 15 Punkte, dargestellt (68).

### ***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, 69). 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 Patienten 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 werden 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 (70).

##### *EORTC QLQ-C30: Funktionsskala Rollenfunktion*

Eine Krebserkrankung kann außer körperlichen auch psychische und soziale Probleme verursachen. Zu den psychischen Funktionsstörungen trägt besonders die Einschränkung der emotionalen Funktionsfähigkeit und der emotionalen Rollenfunktion bei (71). 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 (27).



*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 (72). 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 (73), 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 (27).

*EORTC QLQ-C30: Funktionsskala Kognitive Funktion*

Viele Krebspatient:innen oder Remissionspatient:innen leiden unter kognitiven Veränderungen und Beeinträchtigungen (74). 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 (27, 75). Diese Dysfunktion steht im Zusammenhang mit einer verminderten Produktivität, sowie eingeschränkten sozialen Aktivitäten (76). Patient:innen berichten außerdem von Schwierigkeiten beim Autofahren oder beim Lesen, was deren Lebensqualität schwer beeinträchtigt (77).

*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 (27). 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 26.0

- 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, EORTC OES-18, EQ-5D VAS).

### **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 Ansprechrate wird mit Hilfe der Mantel-Haenszel-Methode ausgewertet. Zum Vergleich der Objektiven Ansprechraten zwischen den Studienarmen 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 mit Hilfe der Miettinen und Nurminen Methode ausgewertet wird (78). Für Studie KEYNOTE 859 erfolgt die Analyse stratifiziert nach Region (West-Europa/Israel/Nordamerika/Australien vs. Asien vs. Rest der Welt) und Chemotherapie-Backbone (Cisplatin + 5-FU vs. Capecitabin + Oxaliplatin). In Studie KEYNOTE 062 wird die Analyse stratifiziert nach Region (Europa/Israel/Nordamerika/Australien vs. Asien vs. Rest der Welt), Krankheitsstatus (lokal fortgeschritten vs. metastasierend) und Chemotherapie-Backbone (Cisplatin + 5-FU vs. Cisplatin + Capecitabin). Die Analyse des Endpunkts Objektive Ansprechrate in Studie KEYNOTE 590 erfolgt nicht stratifiziert.

### ***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 mit Hilfe von TTE-Analysen ausgewertet. Die Bestimmung des HR inklusive zugehörigem 95 %-KI und p-Wert (Wald-Statistik; Score Test im Fall von 0 Ereignissen in einem der Studienarme) basiert auf der Anwendung eines Cox-Proportional-Hazard-Modells, stratifiziert nach Region (West-Europa/Israel/Nordamerika/Australien vs. Asien vs. Rest der Welt) und Chemotherapie-Backbone (FP vs. CAPOX). In Studie KEYNOTE 062 wird die Analyse stratifiziert nach Region (Europa/Israel/Nordamerika/Australien vs. Asien vs. Rest der Welt), Krankheitsstatus (lokal fortgeschritten vs. metastasierend) und Chemotherapie-Backbone (Cisplatin + 5-FU vs. Cisplatin + Capecitabin). Die Analyse des Endpunkts Objektive Ansprechrate in Studie KEYNOTE 590 erfolgt nicht stratifiziert. 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-OES18, 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)

<b>Endpunkte</b>	<b>Darstellung der SOC bzw. PT im Dossier (Kriterium)</b>
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 (79) bzw. auf Ebene der PT anhand der Double FDR (dFDR) Methodik (80) berechnet. Durch Berücksichtigung des adjustierten p-Werts können falsch-positive (signifikante) Ergebnisse des nominalen p-Wertes aufgedeckt und somit der Einfluss des multiplen hierarchischen Testens auf die Ergebnisinterpretation der unerwünschten Ereignisse nach SOC bzw. PT kontrolliert werden.

#### **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 Heterogenitätsschätzung<sup>5</sup> 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 verwendet<sup>6</sup> 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<sup>7,5</sup> 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).

---

<sup>5</sup> 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.

<sup>6</sup> 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.

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

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

Im Rahmen dieses Dossiers erfolgt eine Darstellung der Ergebnisse der Einzelstudien und der Meta-Analyse als Forest Plot sowie eine Einschätzung zur Heterogenität anhand des Interaktionsterms aus dem Regressionsmodell.

Für die Einschätzung der Heterogenität zwischen den Studien wird der p-Wert des statistischen Tests auf Heterogenität (Q-Test) sowie eine quantitative Darstellung in Form des  $I^2$ -Maßes dargestellt. Bei einem p-Wert  $>0,05$  wird von keiner Heterogenität der Studien ausgegangen, so dass das Ergebnis der Meta-Analyse uneingeschränkt zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen werden kann. Bei einem p-Wert  $\leq 0,05$  wird hingegen von einem Hinweis auf Heterogenität ausgegangen. In diesem Fall ist die Zusammenfassung der Ergebnisse in der Meta-Analyse ggf. nicht sinnvoll, es wird daher geprüft, ob sich aus den Ergebnissen der Einzelstudien eine abweichende Interpretation des Zusatznutzens ergibt. Ist dies nicht der Fall, wird auch in diesem Fall das Ergebnis der Meta-Analyse bei der Bewertung des Zusatznutzens herangezogen.

Für Endpunkte, die in mindestens zwei der relevanten Studien erhoben wurden, wird eine Meta-Analyse auf Basis der individuellen Patientendaten durchgeführt. Angesichts der Tatsache, dass die drei Studien der aktuellen Analyse von MSD unter sehr ähnlichen Bedingungen und mit nahezu identischem Design durchgeführt wurden, ist eine geringe Heterogenität zwischen den Studien zu erwarten, daher wird ein Modell mit festen Effekten herangezogen. Es wird ein stratifiziertes Cox-Proportional-Hazard verwendet, um die Größe der Behandlungsunterschiede zu berechnen. Das HR, das zugehörige 95%-KI und der zweiseitige p-Wert werden berichtet. In das Cox-Regressionsmodell der Meta-Analyse gehen Behandlung, Region (West-Europa/Israel/Nordamerika/Australien vs. Asien vs. Rest der Welt) und Art der Chemotherapie (5-FU + Cisplatin vs. Capecitabin + Cisplatin vs. Capecitabin + Oxaliplatin) als Kovariate ein. Zusätzlich wird nach Studie stratifiziert. Für Endpunkte, die lediglich in einer Studie erhoben wurden, werden nur die Einzelstudienresultate dargestellt.

#### 4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

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

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

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

Im vorliegenden Nutzendossier 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 mit Hilfe eines mehrstufigen Verfahrens überprüft (siehe Abbildung 1).

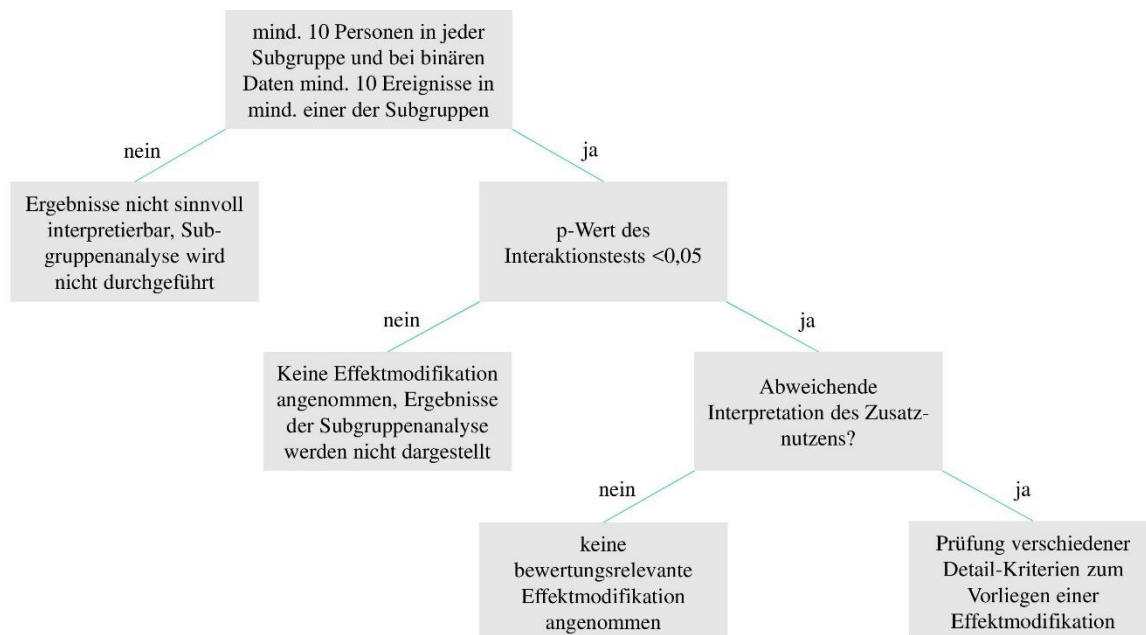


Abbildung 1: Mehrstufiges Vorgehen zur Durchführung von Subgruppenanalysen und methodisches Vorgehen zur Bewertung möglicher Effektmodifikationen [Eigene Darstellung]

Vor Durchführung des Interaktionstests wird geprüft, ob einerseits eine ausreichende Anzahl 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

<b>Kriterien</b>				
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Es müssen mindestens 10 Patient:innen in jeder Kategorie enthalten sein: <math>N_1 + N_2 \geq 10</math> und <math>N_3 + N_4 \geq 10</math>.</li> <li>• Des Weiteren müssen in mindestens einer Kategorie mindestens 10 Ereignisse enthalten sein: <math>n_1 + n_2 \geq 10</math> oder <math>n_3 + n_4 \geq 10</math>.</li> </ul>				
<b>Erläuterung der Kategorien</b>				
	<b>Pembrolizumab + Chemotherapie</b>		<b>Chemotherapie</b>	
	Anzahl der Patient:innen	Patient:innen mit Ereignis <sup>a</sup>	Anzahl der Patient:innen	Patient:innen mit Ereignis <sup>a</sup>
Kategorie 1	N <sub>1</sub>	n <sub>1</sub>	N <sub>2</sub>	n <sub>2</sub>
Kategorie 2	N <sub>3</sub>	n <sub>3</sub>	N <sub>4</sub>	n <sub>4</sub>
a: Zusätzliches Kriterium bei dichotomen und TTE Endpunkten				
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. Entsprechend ist dann 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.

Auf eine Darstellung der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Einzelstudien wird verzichtet, sofern die Auswertung des Endpunkts auf Basis der Meta-Analyse basiert. In diesem Fall werden die Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen für die Meta-Analyse dargestellt.

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 (81, 82):

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

### **Analysierte Subgruppen**

In Tabelle 4-7 sind die im jeweiligen Studienprotokoll präspezifizierten Subgruppenmerkmale der einzelnen Studien sowie die in der Meta-Analyse durchgeführten Subgruppenanalysen dargestellt. Beim Vorliegen unterschiedlicher Subgruppenkategorien (Region und histologischer Subtyp), werden für die Meta-Analyse die Subgruppenkategorien der Studie KEYNOTE 859 gewählt, da es sich bei dieser Studie um die zulassungsrelevante Studie mit der größten Patientenpopulation handelt. Für Subgruppenanalysen nach Chemotherapie-Backbone werden alle in den Studien möglichen Chemotherapie-Optionen als Kategorie aufgenommen.

Tabelle 4-7: Übersicht der in den Einzelstudien präspezifizierten und in der Meta-Analyse durchgeführten Subgruppenanalysen

Subgruppenmerkmal	KEYNOTE 859	KEYNOTE 062	KEYNOTE 590	Meta-Analyse
Alter	<ul style="list-style-type: none"> <li>• &lt; 65 Jahre</li> <li>• ≥ 65 Jahre</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• &lt; 65 Jahre</li> <li>• ≥ 65 Jahre</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• &lt; 65 Jahre</li> <li>• ≥ 65 Jahre</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• &lt; 65 Jahre</li> <li>• ≥ 65 Jahre</li> </ul>
Geschlecht	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Männlich</li> <li>• Weiblich</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Männlich</li> <li>• Weiblich</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Männlich</li> <li>• Weiblich</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Männlich</li> <li>• Weiblich</li> </ul>
Region	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>West-Europa/ Israel/ Nordamerika/ Australien</i></li> <li>• <i>Asien</i></li> <li>• <i>Rest der Welt</i></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Europa/Israel/ Nordamerika/ Australien</i></li> <li>• <i>Asien</i></li> <li>• <i>Rest der Welt</i></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Asien</i></li> <li>• <i>Rest der Welt</i></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>West-Europa/ Israel/ Nordamerika/ Australien</i></li> <li>• <i>Asien</i></li> <li>• <i>Rest der Welt</i></li> </ul>
Krankheitsschwere	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ECOG 0</li> <li>• ECOG 1</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ECOG 0</li> <li>• ECOG 1</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>ECOG 0</i></li> <li>• <i>ECOG 1</i></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ECOG 0</li> <li>• ECOG 1</li> </ul>
Chemotherapie	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Cisplatin + 5-FU</i></li> <li>• <i>Capecitabin + Oxaliplatin</i></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Cisplatin + 5-FU</i></li> <li>• <i>Cisplatin + Capecitabin</i></li> </ul>	-	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Cisplatin + 5-FU</i></li> <li>• <i>Capecitabin + Oxaliplatin</i></li> <li>• <i>Cisplatin + Capecitabin</i></li> </ul>
Abstammung	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Asiatisch</li> <li>• Nicht-Asiatisch</li> </ul>	-	-	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Asiatisch</li> <li>• Nicht-Asiatisch</li> </ul>
MSI-Status	<ul style="list-style-type: none"> <li>• MSI-H</li> <li>• Nicht-MSI-H</li> </ul>	-	-	<ul style="list-style-type: none"> <li>• MSI-H</li> <li>• Nicht-MSI-H</li> </ul>
Krankheitsstatus	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lokal fortgeschritten</li> <li>• Metastasierend</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Lokal fortgeschritten</i></li> <li>• <i>Metastasierend</i></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lokal fortgeschritten</li> <li>• Metastasierend</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lokal fortgeschritten</li> <li>• Metastasierend</li> </ul>
Lage des Primärtumors	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Magen</li> <li>• GEJ</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Magen</li> <li>• GEJ</li> </ul>	-	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Magen</li> <li>• GEJ</li> </ul>
Histologischer Subtyp	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Diffus</li> <li>• Intestinal</li> <li>• Nicht Determinierbar</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Diffus</li> <li>• Intestinal</li> <li>• Gemischt</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Adenokarzinom</i></li> <li>• <i>Plattenepithelkarzinom</i></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Diffus</li> <li>• Intestinal</li> <li>• Nicht Determinierbar</li> </ul>
Tumorgröße über Median <sup>a</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ja</li> <li>• Nein</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ja</li> <li>• Nein</li> </ul>	-	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ja</li> <li>• Nein</li> </ul>
Anzahl der Metastasen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ≤ 2</li> <li>• ≥ 3</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ≤ 2</li> <li>• ≥ 3</li> </ul>	-	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ≤ 2</li> <li>• ≥ 3</li> </ul>
Gastrektomie / Ösophagektomie	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ja</li> <li>• Nein</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ja<sup>b</sup></li> <li>• Nein</li> </ul>	-	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ja<sup>c</sup></li> <li>• Nein</li> </ul>
Lebermetastasen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ja</li> <li>• Nein</li> </ul>	-	-	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ja</li> <li>• Nein</li> </ul>

Subgruppenmerkmal	KEYNOTE 859	KEYNOTE 062	KEYNOTE 590	Meta-Analyse
PD-L1-Status	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>CPS &lt; 1</i></li> <li>• <i>CPS ≥ 1</i></li> </ul>	-	-	-
<p><i>Bei den kursiv geschriebenen Subgruppenmerkmalen handelt es sich um Stratifizierungsmerkmale der jeweiligen Studie.</i></p> <p>a: Bezogen auf den Median über die drei Studien KEYNOTE 859, KEYNOTE 590 und KEYNOTE 062 hinweg</p> <p>b: In der Studie KEYNOTE 062 war die Subgruppenanalyse Gastrektomie (ja/nein) präspezifiziert</p> <p>c: In der Studie 590 war zur Gastrektomie keine Subgruppenanalyse präspezifiziert, die Durchführung einer Gastrektomie wurde jedoch erfasst; die Durchführung einer Ösophagektomie wurde nur in der Studie KEYNOTE 859 erfasst. Aus den Studien KEYNOTE 062 und KEYNOTE 590 fließt in diese Subgruppenkategorie folglich nur die Gastrektomie mit ein</p> <p>5-FU: 5-Fluorouracil; CPS: Combined Positive Score; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; GEJ: gastroösophagealer Übergang; MSI-H: hochfrequente Mikrosatelliten-Instabilität; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1</p>				

In der Meta-Analyse werden für alle patientenrelevanten Endpunkte und alle relevanten SOC/PT entsprechend der VerFO des G-BA (3) Ergebnisse zu den folgenden Subgruppenanalysen dargestellt:

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

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

- Chemotherapie (5-FU + Cisplatin vs. Capecitabin + Oxaliplatin vs. Cisplatin + Capecitabin)

Für den primären Endpunkt Gesamtüberleben werden zudem folgende, in der Studie KEYNOTE 859 präspezifizierte, Subgruppenanalysen durchgeführt:

- Abstammung (Asiatisch vs. Nicht-Asiatisch)
- Mikrosatelliten-Instabilität (MSI) Status (MSI-High [MSI-H] vs. Nicht-MSI-H)
- Krankheitsstatus (lokal fortgeschritten vs. metastasierend)
- Lage des Primärtumors (Magen vs. gastroösophagealer Übergang [Gastroesophageal Junction, GEJ])
- Histologischer Subtyp (Diffus vs. Intestinal vs. Nicht Determinierbar)
- Tumorgröße über Median (Ja vs. Nein)

- Anzahl der Metastasen ( $\leq 2$  vs.  $\geq 3$ )
- Gastrektomie/Ösophagektomie (Ja vs. Nein)
- Lebermetastasen (Ja vs. Nein)

Der EORTC QLQ-OES18-Fragebogen wird als Zusatzmodul zum EORTC QLQ-C30 bei Patient:innen mit Ösophaguskarzinomen angewandt. Entsprechend wurde dieser Fragebogen nur in der Studie KEYNOTE 590 erhoben. Die Darstellung der Ergebnisse der bewertungsrelevanten Gesamtpopulation sowie die Ergebnisse der Subgruppenanalysen zu Alter ( $< 65$  Jahre vs.  $\geq 65$  Jahre), Geschlecht (Weiblich vs. Männlich), Region (West-Europa/Israel/Nordamerika/Australien vs. Asien vs. Rest der Welt) und Krankheitsschwere (ECOG-Leistungsstatus 0 vs. 1) erfolgt auf Ebene der Einzelstudie. Bei der Subgruppenkategorie Region wurden nicht die präspezifizierten Merkmale (Asien vs. Rest der Welt) gewählt, sondern die Merkmale wurden konsistent zur in der Meta-Analyse verwendeten Definition (West-Europa/Israel/Nordamerika/Australien vs. Asien vs. Rest der Welt) angepasst.

#### 4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind internationale Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Es besteht dabei internationaler Konsens, dass Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator (häufig als nicht adjustierte indirekte Vergleiche bezeichnet) regelhaft keine valide Analysemethoden darstellen<sup>8</sup>. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche<sup>9</sup> 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)<sup>10</sup> und Rücker (2012)<sup>11</sup> 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

<sup>8</sup> 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](http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202_IQWIG_GMDS_IBS_DR.pdf).

<sup>9</sup> 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.

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

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

indirekter Evidenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist<sup>12</sup>.

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<sup>13, 14, 15</sup>

*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).*

---

<sup>12</sup> Schöttker B, Lüthmann D, Boulkhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.

<sup>13</sup> Song F, Loke YK, Walsh T, Glennon 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.

<sup>14</sup> 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

<sup>15</sup> 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 geeignete Studien für einen direkten Vergleich des zu bewertenden Arzneimittels mit der zVT identifiziert wurden, 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 4-8: 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
KEYNOTE 859	ja	ja	laufend	<u>Studiendauer</u> <sup>a</sup> : 57 Monate  <u>Datenschnitte</u> : 03. Oktober 2022 (finaler Datenschnitt) 22. August 2023 (Langzeit-Follow-up)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pembrolizumab in Kombination mit FP <i>oder</i> CAPOX</li> <li>• Placebo in Kombination mit FP <i>oder</i> CAPOX</li> </ul>
KEYNOTE 590	nein	ja	beendet	<u>Studiendauer</u> : 72 Monate  <u>Datenschnitte</u> : 02. Juli 2020 (finaler Datenschnitt) 9. Juli 2021 (Langzeit-Follow-up) 10. Juli 2023 (Ende der Studie)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pembrolizumab in Kombination mit FP</li> <li>• Placebo in Kombination mit FP</li> </ul>
KEYNOTE 062	nein	ja	beendet	<u>Studiendauer</u> : 80 Monate  <u>Datenschnitte</u> : 26. März 2018 (Interimsanalyse 1) 26. September 2018 (Interimsanalyse 2) 26. März 2019 (finaler Datenschnitt) 19. April 2021 (Langzeit-Follow-up) 06. Juni 2022 (Ende der Studie)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pembrolizumab in Kombination mit FP <i>oder</i> XP</li> <li>• Placebo in Kombination mit FP <i>oder</i> XP</li> </ul>
<p>a: Studie läuft noch; Studiendauer bezogen auf die Zeit zwischen der ersten Visite des/der ersten Patient:in und dem Zeitpunkt des Langzeit-Follow-Up Datenschnitts CAPOX: Capecitabin und Oxaliplatin; FP: 5-Fluoruracil und Cisplatin; XP: Capecitabin und Cisplatin</p>					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-8 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 Dokuments maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Der Stand der Information in Tabelle 4-8 ist der 17. November 2023.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-8 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-9: 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 12. 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 (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 743 Publikationen als nicht relevant eingestuft und ausgeschlossen. Die verbleibenden 11 Publikationen wurden im Volltext gesichtet. Von den verbleibenden 11 Publikationen erfüllten 7 Publikationen die Einschlusskriterien (Tabelle 4-3). Es handelt sich hierbei um 7 Publikationen zu den Studien KEYNOTE 859, KEYNOTE 590, KEYNOTE 062 (83-89).

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

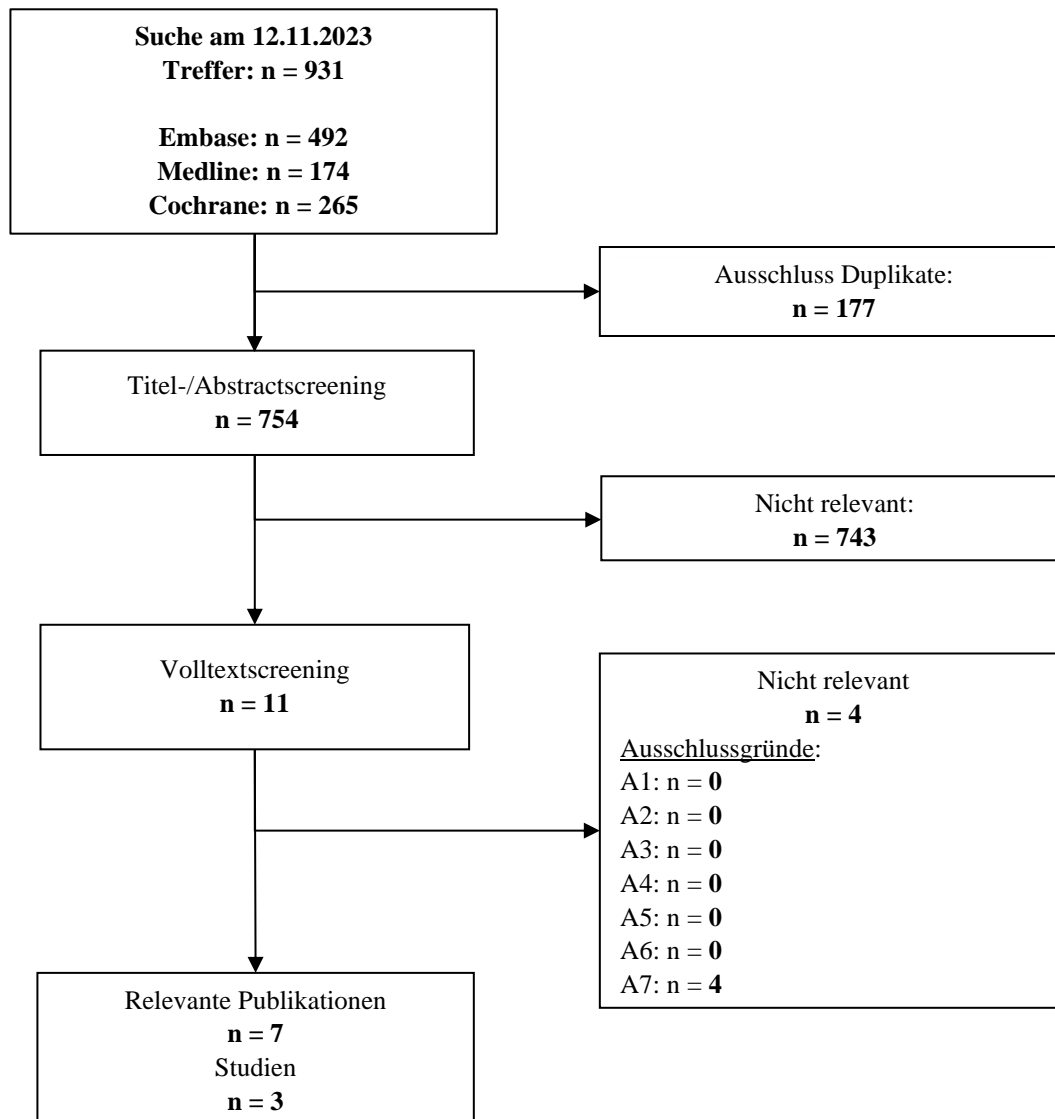


Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

#### 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 4-8) 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 12. 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 wurden drei relevante Studien identifiziert (siehe Tabelle 4-10). Über das Suchportal der EMA oder der AMICE-Datenbank konnten bei der Suche am 12. November 2023 keine zusätzlichen bewertungsrelevanten Dokumente als die bereits vorliegenden Registereinträge, die Publikation, oder der Studienbericht 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 4-10: 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 <sup>a</sup> )	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
KEYNOTE 859	ClinicalTrials.gov: NCT03675737 (90) NCT04859582 (91) EU-CTR: 2018-001757-27 (92) ICTRP: NCT03675737 (93) EUCTR2018-001757-27-GB (94) NCT04859582 (95)	ja	ja	laufend
KEYNOTE 590	EU-CTR: 2017-000958-19 (96) ICTRP: EUCTR2017-000958-19-DE (97)	ja	ja	abgeschlossen
KEYNOTE 062	ClinicalTrials.gov: NCT02494583 (98) EU-CTR: 2015-000972-88 (99) ICTRP: EUCTR2015-000972-88-LT (100) EUCTR2015-000972-88-LV (101)	ja	ja	abgeschlossen

a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse

*Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-10 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 Dokuments maßgeblichen Zeitpunkt liegen.*

Der Stand der Information in Tabelle 4-10 ist der 12. 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 4-8) 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 859 erfolgte am 12. November 2023 eine Suche auf der Internetseite des G-BA unter Verwendung folgender Suchbegriffe:

- KEYNOTE 859
- MK-3475-859
- 3475-859
- NCT03675737 (NCT-Nummer)
- 2018-001757-27 (EudraCT-Nummer)
- 194649 (Registry Identifier: JAPIC-CTI)

Die identifizierten Bewertungsverfahren mit den Verfahrensnummern

- 2021-04-01-D-653
- 2021-11-15-D-751
- 2022-08-01-D-840

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 859.

Für die in der Studienregistersuche bzw. der bibliografischen Literaturrecherche identifizierte, im vorliegenden Anwendungsgebiet relevante Studie KEYNOTE 590 erfolgte am 12. November 2023 eine Suche auf der Internetseite des G-BA unter Verwendung folgender Suchbegriffe:



- KEYNOTE 590
- MK-3475-590
- 3475-590
- NCT03189719 (NCT-Nummer)
- 2017-000958-19 (EudraCT-Nummer)
- 173739 (Registry Identifier: JAPIC-CTI)

Die identifizierten Bewertungsverfahren mit den Verfahrensnummern

- 2018-10-15-D-396
- 2019-12-01-D-501
- 2019-12-01-D-508
- 2021-04-01-D-653
- 2021-12-01-D-762
- 2022-05-01-D-822
- 2022-05-01-D-823
- 2022-08-01-D-840
- 2023-04-01-D-921
- 2023-04-01-D-923

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 Studienergebnisse oder bewertungsrelevante Dokumente für die bereits zuvor als relevant identifizierte Studie KEYNOTE 590 (siehe Tabelle 4-11).

Für die in der Studienregistersuche bzw. der bibliografischen Literaturrecherche identifizierte, im vorliegenden Anwendungsgebiet relevante Studie KEYNOTE 062 erfolgte am 12. November 2023 eine Suche auf der Internetseite des G-BA unter Verwendung folgender Suchbegriffe:

- KEYNOTE 062
- MK-3475-062
- 3475-062
- NCT02494583 (NCT-Nummer)
- 2015-000972-88 (EudraCT-Nummer)
- 163187 (Registry Identifier: JAPIC-CTI)

Die identifizierten Bewertungsverfahren mit den Verfahrensnummern

- 2016-05-01-D-224
- 2021-04-01-D-653
- 2021-11-15-D-751
- 2022-08-01-D-838
- 2022-08-01-D-840

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 Studienergebnisse oder bewertungsrelevante Dokumente für die bereits zuvor als relevant identifizierte Studie KEYNOTE 062 (siehe Tabelle 4-11).

Tabelle 4-11: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Relevante Quellen <sup>a</sup>	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnis datenbanken identifiziert (ja/nein)
KEYNOTE 590	Dossier Modul 4 und Anhang 4-G (Vorgangsnummer 2021-11-15-D-751) (102, 103) Nutzenbewertung IQWiG (A21-144) (104) Addendum zur Nutzenbewertung IQWiG (105) Beschluss des G-BA (106) Tragende Gründe (66) Zusammenfassende Dokumentation (107)	ja	ja	ja
KEYNOTE 062	Dossier Modul 4 und Anhang 4-G (Vorgangsnummer 2021-11-15-D-751) (102, 103) Nutzenbewertung IQWiG (A21-144) (104) Addendum zur Nutzenbewertung IQWiG (105) Beschluss des G-BA (106) Tragende Gründe (66) Zusammenfassende Dokumentation (107)	ja	ja	ja
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen				

*Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-11 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 4-11 ist der 12. 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 4-12: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen <sup>a</sup>		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie <sup>b</sup> (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge <sup>c</sup> (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen <sup>d</sup> (ja/nein [Zitat])
KEYNOTE 859	ja	ja	nein	ja (108)	ja (90-95)	ja (84)
KEYNOTE 590	ja	ja	nein	ja (109)	ja (96, 97)	ja (66, 87, 89, 102-107)
KEYNOTE 062	nein	ja	nein	ja (110)	ja (98-101)	ja (83, 85, 86, 88) (102-104) (66, 105-107)

a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden

b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war

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

d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA  
G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss

### **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 4-13: 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 Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
KEYNOTE 859	Randomisiert, doppelblind, Placebo-kontrolliert, multizentrisch, Phase III	Erwachsene Patient:innen mit lokal fortgeschrittenem nicht resezierbarem oder metastasierendem HER2-negativem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs in der Erstlinie <sup>a</sup>	<u>Studienpopulation:</u> Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie <sup>b</sup> (Cisplatin + 5-FU oder Oxaliplatin + Capecitabin) (N <sup>c</sup> = 790) Placebo in Kombination mit Chemotherapie <sup>b</sup> (Cisplatin + 5-FU oder Oxaliplatin + Capecitabin) (N <sup>c</sup> = 789)  <u>Nutzenbewertungs- relevante Population<sup>a,c</sup>:</u> Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie <sup>b</sup> (Cisplatin + 5-FU oder Oxaliplatin + Capecitabin) (N = 618) Placebo in Kombination mit	<u>Studiendauer:</u> Screening: Bis zu 28 Tage vor Therapiebeginn  <u>Behandlung:</u> Bis zur Krankheits- progression oder dem Aufreten unzumutbarer Toxizität <sup>d</sup>  <u>Nachbeobachtung<sup>e</sup>:</u> 30 Tage zur Erhebung von unerwünschten Ereignissen; 90 Tage zur Erhebung von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen oder bis 30 Tage nach Therapieabbruch, wenn eine onkologische Folgetherapie begonnen wird	<u>201 Studienzentren in 33 Ländern:</u> Argentinien (5), Australien (3), Brasilien (7), Chile (4), China (26), Costa Rica (3), Dänemark (3), Deutschland (4), Frankreich (7), Guatemala (5), Hongkong (3), Irland (3), Israel (8), Italien (4), Japan (20), Kanada (4), Kolumbien (4), Mexiko (5), Neuseeland (1), Peru (3), Polen (5), Russland (6), Schweiz (5), Spanien (6), Südafrika (8), Südkorea (4), Taiwan (4),	<u>Primäre Endpunkte:</u> Gesamtüberleben  <u>Sekundäre Endpunkte:</u> Progressionsfreies Überleben, Objektive Ansprechrate, Dauer des Ansprechens, Nebenwirkungen  <u>Explorative Endpunkte:</u> Krankheits- symptomatik und Gesundheitszustand (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ- STO22) Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Funktionsskalen EORTC QLQ-C30)  EQ-5D VAS

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 Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
			Chemotherapie <sup>b</sup> (Cisplatin + 5-FU oder Oxaliplatin + Capecitabin) (N = 617)	<u>Datenschnitte<sup>f</sup></u> : 03. Oktober 2022 (finaler Datenschnitt) <sup>g</sup> 22. August 2023 (Langzeit-Follow-up)	Tschechische Republik (6), Türkei (9), Ukraine (10), Ungarn (4), Vereinigte Staaten (8), Vereinigtes Königreich (4)  <u>Studienperiode:</u> 11/2018 – noch laufend	
KEYNOTE 590	Randomisiert, doppelblind, Placebo-kontrolliert, multizentrisch, Phase III	Erwachsene Patient:innen mit lokal fortgeschrittenem nicht resezierbarem oder metastasierendem Adenokarzinom oder Plattenepithelkarzinom des Ösophagus oder fortgeschrittenem oder metastasierendem Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs in der	<u>Gesamtpopulation:</u> Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin + 5-FU (N <sup>c</sup> = 373) Placebo in Kombination mit Cisplatin + 5-FU (N <sup>c</sup> = 376)  <u>Nutzenbewertungsrelevante Teilpopulation<sup>c,h</sup>:</u> Pembrolizumab in Kombination mit	<u>Studiendauer:</u> Screening: Bis zu 28 Tage vor Therapiebeginn  <u>Behandlung:</u> Pembrolizumab oder Placebo in Kombination mit Cisplatin + 5-FU bis zur Krankheitsprogression oder dem Auftreten unzumutbarer Toxizität <sup>d</sup>	<u>168 Studienzentren in 26 Ländern:</u> Argentinien (4) Australien (5), Brasilien (8), Chile (4), China (19), Kolumbien (1), Costa Rica (3), Dänemark (2), Deutschland (4), Frankreich (7), Guatemala (5), Hongkong (4), Japan (29), Kanada (6), Malaysien (2),	<u>Primäre Endpunkte:</u> Gesamtüberleben, Progressionsfreies Überleben <u>Sekundäre Endpunkte:</u> Objektive Ansprechrates, Dauer des Ansprechens, Nebenwirkungen, Krankheits-symptomatik und Gesundheitszustand (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-

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 Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
		Erstlinie, die HER2-negativ sind <sup>h</sup>	Cisplatin + 5-FU (N = 37) Placebo in Kombination mit Cisplatin + 5-FU (N = 43)	<u>Nachbeobachtung:</u> <sup>e</sup> 30 Tage zur Erhebung von unerwünschten Ereignissen; 90 Tage zur Erhebung von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen oder bis 30 Tage nach Therapieabbruch, wenn eine onkologische Folgetherapie begonnen wird  <u>Datenschnitte:</u> <sup>f</sup> 02. Juli 2020 (finaler Datenschnitt <sup>g</sup> ) 09. Juli 2021 (Langzeit-Follow-up) 10. Juli 2023 (Ende der Studie)	Peru (1), Rumänien (6), Russland (6), Südafrika (6), Südkorea (6), Spanien (6), Taiwan (8), Thailand (5), Türkei (6), Vereinigte Staaten (12), Vereinigtes Königreich (3)  <u>Studienperiode:</u> 07/2017 – 07/2023	OES18) Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Funktionsskalen EORTC QLQ-C30)  <u>Explorative Endpunkte:</u> EQ-5D VAS
KEYNOTE 062	Randomisiert, aktiv-kontrolliert, teilverblindet <sup>i</sup> Biomarker-selektiert,	Erwachsene Patient:innen mit fortgeschrittenem Adenokarzinom des Magens oder fortgeschrittenem	<u>Gesamtpopulation:</u> Pembrolizumab Monotherapie (N <sup>c</sup> = 256) Pembrolizumab in Kombination mit	<u>Studiendauer:</u> Screening: Bis zu 21 Tage vor Therapiebeginn	<u>201 Studienzentren in 29 Ländern:</u> Argentinien (4) Australien (6), Belgien (3) Brasilien (10+3),	<u>Primäre Endpunkte:</u> Gesamtüberleben, Progressionsfreies Überleben <u>Sekundäre Endpunkte:</u>



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 Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
	Phase III	Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs in der Erstlinie, die PD-L1-positiv und HER2-negativ sind <sup>a</sup>	Cisplatin + 5-FU oder Capecitabin <sup>i</sup> (N <sup>c</sup> = 257) Placebo in Kombination mit Cisplatin + 5-FU oder Capecitabin <sup>i</sup> (N <sup>c</sup> = 250)  <u>Nutzenbewertungsrelevante Population<sup>a,c</sup>:</u> Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin + 5-FU oder Capecitabin <sup>i</sup> (N = 255) Placebo in Kombination mit Cisplatin + 5-FU oder Capecitabin <sup>i</sup> (N = 250)	<u>Behandlung:</u> Pembrolizumab als Monotherapie  Pembrolizumab oder Placebo in Kombination mit Cisplatin + 5-FU/ Capecitabin <sup>i</sup> bis zur Krankheitsprogression oder dem Auftreten unzumutbarer Toxizität <sup>d</sup>  <u>Nachbeobachtung:<sup>e</sup></u> 30 Tage zur Erhebung von unerwünschten Ereignissen; 90 Tage zur Erhebung von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen oder bis 30 Tage nach Therapieabbruch, wenn eine onkologische Folgetherapie begonnen wird	Chile (4), Deutschland (6), Guatemala (5), Hongkong (2), Italien (6), Japan (22), Kolumbien (4), Lettland (3), Litauen (3), Mexiko (6), Neuseeland (1), Niederlande (4), Österreich (3), Polen (6), Puerto Rico (2), Russland (15), Schweiz (5), Spanien (9+1), Südafrika (6+1), Südkorea (4), Taiwan (4), Tschechische Republik (7), Ungarn (6), Vereinigte Staaten (34), Vereinigtes Königreich (6)  <u>Studienperiode:</u> 10/2015 – 06/2022	Objektive Ansprechrates, Dauer des Ansprechens, Nebenwirkungen, Krankheits-symptomatik und Gesundheitszustand (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-STO22) Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Funktionsskalen EORTC QLQ-C30)  <u>Explorative Endpunkte:</u> EQ-5D VAS

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

<b>Studie</b>	<b>Studiendesign</b> <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	<b>Population</b> <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	<b>Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)</b>	<b>Studiendauer/ Datenschnitte</b> <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	<b>Ort und Zeitraum der Durchführung</b>	<b>Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte</b>
				<u>Datenschnitte<sup>f,g</sup>:</u> 26. März 2018 (Interimsanalyse 1) 26. September 2018 (Interimsanalyse 2) 26. März 2019 (finaler Datenschnitt) 19. April 2021 (Langzeit-Follow-up) 06. Juni 2022 (Ende der Studie)		
<p>a: Die Studie umfasst alle Tumoren, unabhängig von der PD-L1-Expression. Gemäß Zulassung sind für die Nutzenbewertung nur Patient:innen mit einer Tumor-PD-L1-Expression von CPS <math>\geq 1</math> relevant</p> <p>b: Die Wahl des verwendeten Komparators lag in der Entscheidung des Prüfarztes und sollte vor der Randomisierung in der Studie festgelegt werden</p> <p>c: Anzahl der Patient:innen: Intention-To-Treat</p> <p>d: Weitere Gründe für das Ende einer Behandlung: Auftreten interkurrenter Erkrankungen; Abbruch der Therapie aufgrund der Entscheidung des Arztes, Noncompliance der Studienteilnehmer:innen, weitere sicherheitsrelevante Aspekte (z. B. rezidivierende Pneumonitis Grad 2, Einnahme nicht erlaubter Begleitmedikation), Rückzug der Einwilligung des:der Studienteilnehmer:in oder seines:seiner gesetzlich zulässigen Vertreter:in, Schwangerschaft oder Abschluss einer 24-monatigen Therapie mit Pembrolizumab</p> <p>e: Die Patient:innen, die ein komplettes Ansprechen gemäß RECIST 1.1 nach mindestens 8 Behandlungszyklen erreicht haben und mindestens 2 weitere Behandlungszyklen der Studienbehandlung (einschließlich 2 Dosen Placebo/Pembrolizumab und mindestens 80 % der geplanten Dosis der Kombinationschemotherapie) nach komplettem Ansprechen erhalten haben, durften die Behandlung unterbrechen. In der Studie KN859 und in der Studie KN062 konnte im Falle eines späteren bestätigten Fortschreitens der Krebserkrankung die Behandlung mit Pembrolizumab für bis zu 17 weitere Zyklen fortgesetzt werden („second course phase“). Darüber hinaus durften in der Studie KN859 und in der Studie KN062 Patient:innen mit einer stabilen Erkrankung, einem kompletten oder partiellen Ansprechen nach 24 Monaten Behandlung mit Pembrolizumab, die ein bestätigtes Fortschreiten der Krebserkrankung aufweisen, ebenfalls die Behandlung mit bis zu 17 weiteren Zyklen Pembrolizumab aufnehmen</p> <p>f: Für die Ableitung des Zusatznutzens wird jeweils der Datenschnitt des Langzeit-Follow-Up herangezogen. Aufgrund des längeren Beobachtungszeitraums kann im Vergleich zum vorherigen Datenschnitt von einem Informationsgewinn ausgegangen werden. Für den späteren Datenschnitt zum Ende der Studien KEYNOTE 590 und KEYNOTE 062 wurden nicht alle Endpunkte ausgewertet; es wurde kein vollständiger Studienbericht erstellt. Zudem besteht für diesen Datenschnitt kein relevanter Informationsgewinn, da nur noch wenige Patient:innen unter Beobachtung waren</p> <p>g: Der finale Datenschnitt war initial als Interimsanalyse geplant</p>						

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

<b>Studie</b>	<b>Studiendesign</b> <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	<b>Population</b> <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	<b>Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)</b>	<b>Studiendauer/ Datenschnitte</b> <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	<b>Ort und Zeitraum der Durchführung</b>	<b>Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte</b>
<p>h: Die Studie umfasst alle Tumoren, unabhängig von der PD-L1-Expression. Gemäß Zulassung sind für die Nutzenbewertung nur Patient:innen mit einer Tumor-PD-L1-Expression von CPS <math>\geq 1</math> relevant. Zudem ist gemäß Zulassung nur die Population der erwachsenen Patient:innen mit fortgeschrittenem oder metastasierendem Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs für die vorliegende Nutzenbewertung relevant</p> <p>i: Der Studienteil mit Pembrolizumab als Monotherapie war nicht verblindet; der Studienteil mit Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie war doppelblind</p> <p>j: Obwohl die Verwendung von 5-FU bevorzugt wird, kann Capecitabin gemäß lokalen Leitlinien verabreicht werden. Die Entscheidung des Prüfarztes über die Art des verwendeten Komparators (5-FU oder Capecitabin) soll vor der Randomisierung in der Studie festgelegt werden</p> <p>5-FU: 5-Fluorouracil; CPS: Combined Positive Score; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Cancer 30; EORTC QLQ-OES18: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Oesophageal Cancer 18; EORTC QLQ-STO22: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Stomach 22; EQ-5D: EuroQoL-5 Dimensions; HER2: Human Epithelial Growth Factor Receptor 2 ; N: Anzahl der Patient:innen; PD-L1: Programmed Cell Death–Ligand 1; RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; VAS: Visuelle Analogskala</p>						

Tabelle 4-14: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie	Placebo in Kombination mit Chemotherapie	ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.
KEYNOTE 859	<p>Pembrolizumab 200 mg als 30-minütige i. v. Infusion alle drei Wochen für 24 Monate (35 Zyklen) oder bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Auftreten unzumutbarer Toxizität (weitere Kriterien siehe Tabelle 4-13)</p> <p>In Kombination mit: Cisplatin 80 mg/m<sup>2</sup> KOF i. v. jeweils am ersten Tag eines dreiwöchigen Zyklus. Die Behandlung kann nach lokalen Standards auf 6 Zyklen beschränkt werden.</p> <p>sowie 5-FU 800 mg/m<sup>2</sup> KOF jeweils vom ersten bis zum 5. Tag eines dreiwöchigen Zyklus bis zu maximal 35 Zyklen</p> <p>oder</p> <p>Oxaliplatin 130 mg/m<sup>2</sup> KOF i. v. jeweils am ersten Tag eines dreiwöchigen Zyklus. Die Behandlung kann nach lokalen Standards auf 6 Zyklen beschränkt werden.</p> <p>sowie Capecitabin 1.000 mg/m<sup>2</sup> KOF (bid) jeweils am ersten bis 14. Tag eines dreiwöchigen Zyklus</p>	<p>Placebo verabreicht in der gleichen Weise wie Prüfpräparat bis zu maximal 24 Monate (35 Zyklen) oder bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Auftreten unzumutbarer Toxizität (weitere Kriterien siehe Tabelle 4-13)</p> <p>In Kombination mit: Cisplatin 80 mg/m<sup>2</sup> KOF i. v. jeweils am ersten Tag eines dreiwöchigen Zyklus. Die Behandlung kann nach lokalen Standards auf 6 Zyklen beschränkt werden.</p> <p>sowie 5-FU 800 mg/m<sup>2</sup> KOF jeweils vom ersten bis zum 5. Tag eines dreiwöchigen Zyklus bis zu maximal 35 Zyklen</p> <p>oder</p> <p>Oxaliplatin 130 mg/m<sup>2</sup> KOF i. v. jeweils am ersten Tag eines dreiwöchigen Zyklus. Die Behandlung kann nach lokalen Standards auf 6 Zyklen beschränkt werden.</p> <p>sowie Capecitabin 1.000 mg/m<sup>2</sup> KOF (bid) jeweils am ersten bis 14. Tag eines dreiwöchigen Zyklus</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"> <li>• Chemotherapien, Immuntherapien oder biologische Therapien, die nicht im Protokoll vordefiniert wurden</li> <li>• Andere klinische Prüfmedikationen als Pembrolizumab</li> <li>• Strahlentherapie (Anmerkung: Strahlentherapie zur symptomatischen Behandlung von solitären Läsionen oder am Gehirn waren nach Rücksprache mit dem Sponsor erlaubt)</li> <li>• Lebendimpfstoffe innerhalb von 30 Tagen vor der ersten Dosis der Studienmedikation und während der Studienbehandlung</li> <li>• Systemische Glukokortikoide für andere Zwecke als zur Regulierung von Symptomen eines Ereignisses von klinischem Interesse mit Verdacht auf eine immunologische Ätiologie hat</li> <li>• Brivudin, Sorivudin-Analoga und andere Inhibitoren des Enzyms Dihydropyrimidin-Dehydrogenase sollten nicht gemeinsam mit einer 5-FU oder Capecitabin-</li> </ul>

Studie	Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie	Placebo in Kombination mit Chemotherapie	ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.
			Therapie verabreicht werden <ul style="list-style-type: none"> <li>• Phenyton sollte nicht mit einer Cisplatin-Therapie begonnen werden</li> </ul>
KEYNOTE 590	<p>Pembrolizumab 200 mg als 30-minütige i. v. Infusion alle drei Wochen Behandlung bis zu maximal 24 Monate (35 Zyklen) oder bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Auftreten unzumutbarer Toxizität (weitere Kriterien siehe Tabelle 4-13)</p> <p>In Kombination mit: Cisplatin 80 mg/m<sup>2</sup> KOF i. v. jeweils am ersten Tag eines dreiwöchigen Zyklus. Behandlung beschränkt auf maximal 6 Zyklen.</p> <p>sowie 5-FU 800 mg/m<sup>2</sup> KOF (insgesamt 4.000 mg/m<sup>2</sup> KOF pro dreiwöchigem Zyklus) jeweils vom ersten bis zum 5. Tag eines dreiwöchigen Zyklus oder nach lokalen Standards Behandlung bis zu maximal 35 Zyklen.</p>	<p>Placebo verabreicht in der gleichen Weise wie Prüfpräparat bis zu maximal 24 Monate (35 Zyklen) oder bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Auftreten unzumutbarer Toxizität (weitere Kriterien siehe Tabelle 4-13)</p> <p>In Kombination mit: Cisplatin 80 mg/m<sup>2</sup> KOF i. v. jeweils am ersten Tag eines dreiwöchigen Zyklus. Behandlung beschränkt auf maximal 6 Zyklen.</p> <p>sowie 5-FU 800 mg/m<sup>2</sup> KOF (insgesamt 4.000 mg/m<sup>2</sup> KOF pro dreiwöchigem Zyklus) jeweils vom ersten bis zum 5. Tag eines dreiwöchigen Zyklus oder nach lokalen Standards Behandlung bis zu maximal 35 Zyklen.</p>	<p><u>Erlaubte Begleitmedikationen:</u> Die für das Wohlergehen der Patient:innen notwendig sind.</p> <p><u>Nicht erlaubte Begleitmedikationen:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Antineoplastische systemische Chemotherapien oder biologische Therapie</li> <li>• Chemotherapien oder Immuntherapien, die nicht im Protokoll vordefiniert wurden</li> <li>• Andere klinische Prüfmedikationen als Pembrolizumab</li> <li>• Strahlentherapie (Anmerkung: Strahlentherapie zur symptomatischen Behandlung von solitären Läsionen oder am Gehirn waren nach Rücksprache mit dem Sponsor erlaubt)</li> <li>• Lebendimpfstoffe innerhalb von 30 Tagen vor der ersten Dosis der Studienmedikation und während der Studienbehandlung</li> <li>• Glukokortikoide für andere Zwecke als zur Regulierung von Symptomen eines Ereignisses von klinischem Interesse mit Verdacht auf eine immunologische Ätiologie oder zur Unterstützung der Behandlung mit Cisplatin/5-FU</li> </ul>

Studie	Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie	Placebo in Kombination mit Chemotherapie	ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.
			Brivudin, Sorivudin-Analoga und andere Inhibitoren des Enzyms Dihydropyrimidin-Dehydrogenase sollten nicht gemeinsam mit 5-FU-Therapie verabreicht werden.
KEYNOTE 062	<p>Pembrolizumab 200 mg als 30-minütige i. v. Infusion alle drei Wochen Behandlung bis zu maximal 24 Monate (35 Zyklen) oder bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Auftreten unzumutbarer Toxizität (weitere Kriterien siehe Tabelle 4-13)</p> <p>In Kombination mit: Cisplatin 80 mg/m<sup>2</sup> KOF i. v. jeweils am ersten Tag eines dreiwöchigen Zyklus. Die Behandlung kann nach lokalen Standards auf 6 Zyklen beschränkt werden.</p> <p>sowie 5-FU 800 mg/m<sup>2</sup> KOF jeweils vom ersten bis zum 5. Tag eines dreiwöchigen Zyklus</p> <p>oder</p> <p>Cisplatin 80 mg/m<sup>2</sup> KOF i. v. jeweils am ersten Tag eines dreiwöchigen Zyklus. Die Behandlung kann nach lokalen Standards auf 6 Zyklen beschränkt werden.</p> <p>sowie Capecitabin 1.000 mg/m<sup>2</sup> KOF (bid) jeweils am ersten bis 14. Tag eines dreiwöchigen Zyklus</p>	<p>Placebo verabreicht in der gleichen Weise wie Prüfpräparat bis zu maximal 24 Monate (35 Zyklen) oder bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Auftreten unzumutbarer Toxizität (weitere Kriterien siehe Tabelle 4-13)</p> <p>In Kombination mit: Cisplatin 80 mg/m<sup>2</sup> KOF i. v. jeweils am ersten Tag eines dreiwöchigen Zyklus. Die Behandlung kann nach lokalen Standards auf 6 Zyklen beschränkt werden.</p> <p>sowie 5-FU 800 mg/m<sup>2</sup> KOF jeweils vom ersten bis zum 5. Tag eines dreiwöchigen Zyklus</p> <p>oder</p> <p>Cisplatin 80 mg/m<sup>2</sup> KOF i. v. jeweils am ersten Tag eines dreiwöchigen Zyklus. Die Behandlung kann nach lokalen Standards auf 6 Zyklen beschränkt werden.</p> <p>sowie Capecitabin 1.000 mg/m<sup>2</sup> KOF (bid) jeweils am ersten bis 14. Tag eines dreiwöchigen Zyklus</p>	<p><u>Erlaubte Begleitmedikationen:</u> Die für das Wohlergehen der Patient:innen notwendig sind.</p> <p><u>Nicht erlaubte Begleitmedikationen:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Antineoplastische systemische Chemotherapien oder biologische Therapie</li> <li>• Immuntherapien, die nicht im Protokoll vordefiniert wurden</li> <li>• Andere klinische Prüfmedikationen als Pembrolizumab</li> <li>• Strahlentherapie (Anmerkung: Strahlentherapie zur symptomatischen Behandlung von solitären Läsionen oder am Gehirn waren nach Rücksprache mit dem Sponsor erlaubt)</li> <li>• Lebendimpfstoffe innerhalb von 30 Tagen vor der ersten Dosis der Studienmedikation und während der Studienbehandlung</li> <li>• Glukokortikoide für andere Zwecke als zur Regulierung von Symptomen eines Ereignisses von klinischem Interesse mit Verdacht auf eine immunologische Ätiologie oder zur Unterstützung der Behandlung mit Cisplatin</li> <li>• Brivudin, Sorivudin-Analoga und andere Inhibitoren des Enzyms</li> </ul>

Studie	Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie	Placebo in Kombination mit Chemotherapie	ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.
			Dihydropyrimidin-Dehydrogenase sollten nicht gemeinsam mit 5-FU/Capecitabin-Therapie verabreicht werden <ul style="list-style-type: none"> <li>Phenytoin sollte nicht gemeinsam mit einer Cisplatin-Therapie begonnen werden</li> </ul>
5-FU: 5-Fluorouracil; bid: bis in die (zweimal täglich); i. v. intravenös; KOF: Körperoberfläche; m <sup>2</sup> : Quadratmeter; mg: Milligramm			

Tabelle 4-15: Charakterisierung der Teilpopulation mit PD-L1 CPS  $\geq 1$  – Studie KEYNOTE 859

Charakteristikum	Studie: KEYNOTE 859 <sup>a</sup>	
	Pembrolizumab + Chemotherapie N <sup>b</sup> = 618	Chemotherapie N <sup>b</sup> = 617
<b>Geschlecht, n (%)</b>		
Weiblich	196 (31,7)	169 (27,4)
Männlich	422 (68,3)	448 (72,6)
<b>Alter (Jahre), n (%)</b>		
< 65	377 (61,0)	364 (59,0)
≥ 65	241 (39,0)	253 (41,0)
<b>Alter (Jahre)</b>		
Mittelwert (SD)	59,8 (11,8)	60,5 (11,6)
Median (Q1; Q3)	62,0 (53,0; 68,0)	63,0 (53,0; 69,0)
Min, Max	24,0; 86,0	25,0; 85,0
<b>Abstammung, n (%)</b>		
Asiatisch	206 (33,3)	203 (32,9)
Nicht-Asiatisch	406 (65,7)	407 (66,0)
Fehlend	6 (1,0)	7 (1,1)
<b>Ethnie, n (%)</b>		
Hispanisch oder Latino	135 (21,8)	124 (20,1)
Nicht Hispanisch oder Latino	461 (74,6)	480 (77,8)
Nicht berichtet	12 (1,9)	11 (1,8)
Unbekannt	7 (1,1)	2 (0,3)
Fehlend	3 (0,5)	0 (0,0)
<b>Geografische Region, n (%)</b>		
West-Europa / Israel / Nordamerika / Australien	166 (26,9)	166 (26,9)
Asien	201 (32,5)	200 (32,4)
Rest der Welt (einschließlich Südamerika)	251 (40,6)	251 (40,7)
<b>Chemotherapie, n (%)</b>		
Capecitabin + Oxaliplatin	528 (85,4)	528 (85,6)
5-FU + Cisplatin	90 (14,6)	89 (14,4)

Charakteristikum	Studie: KEYNOTE 859 <sup>a</sup>	
	Pembrolizumab + Chemotherapie N <sup>b</sup> = 618	Chemotherapie N <sup>b</sup> = 617
<b>PD-L1 Status für Randomisierung, n (%)</b>		
CPS ≥ 1	618 (100,0)	616 (99,8)
CPS < 1	0 (0,0)	1 (0,2)
<b>PD-L1 Status (CPS Schwellenwert: 1), n (%)</b>		
CPS ≥ 1	618 (100,0)	617 (100,0)
CPS < 1	0 (0,0)	0 (0,0)
<b>PD-L1 Status (CPS Schwellenwert: 10), n (%)</b>		
CPS ≥ 10	280 (45,3)	273 (44,2)
CPS < 10	336 (54,4)	344 (55,8)
Fehlend	2 (0,3)	0 (0,0)
<b>MSI Status, n (%)</b>		
MSI-H	35 (5,7)	31 (5,0)
Nicht-MSI-H	503 (81,4)	500 (81,0)
Unbekannt	0 (0,0)	1 (0,2)
Fehlend	80 (12,9)	85 (13,8)
<b>ECOG-Leistungsstatus, n (%)</b>		
0	223 (36,1)	228 (37,0)
1	395 (63,9)	389 (63,0)
<b>Primäre Lokalisation, n (%)</b>		
Magen	494 (79,9)	453 (73,4)
GEJ	123 (19,9)	164 (26,6)
Fehlend	1 (0,2)	0 (0,0)
<b>Krankheitsstadium, n (%)</b>		
IIA	0 (0,0)	1 (0,2)
IIB	0 (0,0)	2 (0,3)
IIIA	2 (0,3)	7 (1,1)
IIIB	10 (1,6)	7 (1,1)
IIIC	9 (1,5)	5 (0,8)
IV	596 (96,4)	595 (96,4)
Fehlend	1 (0,2)	0 (0,0)
<b>Krankheitsstatus, n (%)</b>		
Lokal fortgeschritten	26 (4,2)	24 (3,9)
Metastasierend	591 (95,6)	593 (96,1)
Fehlend	1 (0,2)	0 (0,0)
<b>Histologischer Subtyp, n (%)</b>		
Diffus	236 (38,2)	220 (35,7)
Intestinale Metaplasie	239 (38,7)	215 (34,8)
Nicht Determinierbar	141 (22,8)	182 (29,5)
Unbekannt	1 (0,2)	0 (0,0)
Fehlend	1 (0,2)	0 (0,0)
<b>Anzahl der Metastasen, n (%)</b>		
0-2	344 (55,7)	326 (52,8)
≥3	273 (44,2)	291 (47,2)
Fehlend	1 (0,2)	0 (0,0)
<b>Tumorlast, n (%)</b>		
<Median	281 (45,5)	302 (48,9)
≥Median	303 (49,0)	282 (45,7)
Fehlend	34 (5,5)	33 (5,3)
<b>Lebermetastasen, n (%)</b>		



Charakteristikum	Studie: KEYNOTE 859 <sup>a</sup>	
	Pembrolizumab + Chemotherapie N <sup>b</sup> = 618	Chemotherapie N <sup>b</sup> = 617
Ja	258 (41,7)	253 (41,0)
Nein	359 (58,1)	364 (59,0)
Fehlend	1 (0,2)	0 (0,0)
<b>Vorherige Gastrektomie/Ösophagektomie, n (%)</b>		
Ja	109 (17,6)	105 (17,0)
Nein	506 (81,9)	508 (82,3)
Fehlend	3 (0,5)	4 (0,6)
a: Datenschnitt: 22. August 2023		
b: Anzahl der Patient:innen: Intention-to-Treat Population mit CPS $\geq$ 1		
5-FU: 5-Fluorouracil; CPS: Combined Positive Score; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; GEJ: Gastroesophageal Junction; Max: Maximum; Min: Minimum; MSI: Mikrosatelliten-Instabilität; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung		

Tabelle 4-16: Charakterisierung der Teilpopulation mit GEJ und PD-L1 CPS  $\geq$  1 – Studie KEYNOTE 590

Charakteristikum	Studie: KEYNOTE 590 <sup>a</sup>	
	Pembrolizumab + Chemotherapie N <sup>b</sup> = 37	Chemotherapie N <sup>b</sup> = 43
<b>Geschlecht, n (%)</b>		
Weiblich	9 (24,3)	6 (14,0)
Männlich	28 (75,7)	37 (86,0)
<b>Alter (Jahre), n (%)</b>		
< 65	19 (51,4)	31 (72,1)
$\geq$ 65	18 (48,6)	12 (27,9)
<b>Alter (Jahre)</b>		
Mittelwert (SD)	61,4 (13,0)	59,3 (11,1)
Median (Q1; Q3)	64,0 (55,0; 70,0)	60,0 (51,0; 67,0)
Min, Max	28,0; 83,0	27,0; 79,0
<b>Abstammung, n (%)</b>		
Asiatisch	6 (16,2)	8 (18,6)
Nicht-Asiatisch	29 (78,4)	32 (74,4)
Fehlend	2 (5,4)	3 (7,0)
<b>Ethnie, n (%)</b>		
Hispanisch oder Latino	5 (13,5)	7 (16,3)
Nicht Hispanisch oder Latino	30 (81,1)	31 (72,1)
Nicht berichtet	0 (0,0)	0 (0,0)
Unbekannt	2 (5,4)	5 (11,6)
<b>Geografische Region, n (%)</b>		
West-Europa / Israel / Nordamerika / Australien	19 (51,4)	15 (34,9)
Asien	5 (13,5)	8 (18,6)
Rest der Welt (einschließlich Südamerika)	13 (35,1)	20 (46,5)
<b>Chemotherapie, n (%)</b>		
5-FU + Cisplatin	37 (100,0)	43 (100,0)
<b>PD-L1 Status (CPS Schwellenwert: 1), n (%)</b>		
CPS $\geq$ 1	37 (100,0)	43 (100,0)
CPS < 1	0 (0,0)	0 (0,0)
nicht auswertbar	0 (0,0)	0 (0,0)

Charakteristikum	Studie: KEYNOTE 590 <sup>a</sup>	
	Pembrolizumab + Chemotherapie N <sup>b</sup> = 37	Chemotherapie N <sup>b</sup> = 43
<b>PD-L1 Status (CPS Schwellenwert: 10), n (%)</b>		
CPS ≥ 10	22 (59,5)	25 (58,1)
CPS < 10	15 (40,5)	18 (41,9)
nicht auswertbar	0 (0,0)	0 (0,0)
<b>MSI Status, n (%)</b>		
Normal	5 (13,5)	5 (11,6)
Unbekannt	0 (0,0)	0 (0,0)
Fehlend	32 (86,5)	38 (88,4)
<b>ECOG-Leistungsstatus, n (%)</b>		
0	17 (45,9)	25 (58,1)
1	20 (54,1)	18 (41,9)
2	0 (0,0)	0 (0,0)
<b>Primäre Lokalisation, n (%)</b>		
Oesophagus	0 (0,0)	0 (0,0)
GEJ	37 (100,0)	43 (100,0)
Oesophagus (Plattenepithelkarzinom)	0 (0,0)	0 (0,0)
<b>Krankheitsstadium, n (%)</b>		
IB	0 (0,0)	1 (2,3)
IIB	0 (0,0)	0 (0,0)
III	0 (0,0)	0 (0,0)
IIIA	1 (2,7)	0 (0,0)
IIIB	2 (5,4)	1 (2,3)
IIIC	1 (2,7)	2 (4,7)
IV	22 (59,5)	34 (79,1)
IVA	1 (2,7)	0 (0,0)
IVB	9 (24,3)	4 (9,3)
IVC	0 (0,0)	0 (0,0)
IVE	1 (2,7)	1 (2,3)
<b>Krankheitsstatus, n (%)</b>		
Lokal fortgeschritten	4 (10,8)	4 (9,3)
Metastasierend	33 (89,2)	39 (90,7)
<b>Histologischer Subtyp, n (%)</b>		
Diffus	5 (13,5)	5 (11,6)
Intestinale Metaplasie	3 (8,1)	7 (16,3)
Gemischt	1 (2,7)	0 (0,0)
Unbekannt	19 (51,4)	22 (51,2)
Fehlend	9 (24,3)	9 (20,9)

Charakteristikum	Studie: KEYNOTE 590 <sup>a</sup>	
	Pembrolizumab + Chemotherapie N <sup>b</sup> = 37	Chemotherapie N <sup>b</sup> = 43
<b>Anzahl der Metastasen, n (%)</b>		
0-2	25 (67,6)	28 (65,1)
≥ 3	12 (32,4)	15 (34,9)
<b>Tumorlast, n (%)</b>		
<Median	13 (35,1)	14 (32,6)
≥Median	16 (43,2)	25 (58,1)
Fehlend	8 (21,6)	4 (9,3)
<b>Vorangegangene Gastrektomie, n (%)</b>		
Gastrektomie	6 (16,2)	10 (23,3)
Keine Gastrektomie	23 (62,2)	24 (55,8)
Fehlend	8 (21,6)	9 (20,9)
a: Datenschnitt: 09. Juli 2021		
b: Anzahl der Patient:innen: Intention-to-Treat Population mit Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs, Siewert Typ I und CPS ≥ 1 5-FU: 5-Fluorouracil; CPS: Combined Positive Score; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; GEJ: Gastroesophageal Junction; Max: Maximum; Min: Minimum; MSI: Mikrosatelliten-Instabilität; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung		

Tabelle 4-17: Charakterisierung der Teilpopulation mit PD-L1 CPS ≥ 1 – Studie KEYNOTE 062

Charakteristikum	Studie: KEYNOTE 062 <sup>a</sup>	
	Pembrolizumab + Chemotherapie N <sup>b</sup> = 255	Chemotherapie N <sup>b</sup> = 250
<b>Geschlecht, n (%)</b>		
Weiblich	62 (24,3)	71 (28,4)
Männlich	193 (75,7)	179 (71,6)
<b>Alter (Jahre), n (%)</b>		
< 65	150 (58,8)	139 (55,6)
≥ 65	105 (41,2)	111 (44,4)
<b>Alter (Jahre)</b>		
Mittelwert (SD)	61,0 (11,6)	60,7 (12,7)
Median (Q1; Q3)	62,0 (55,0; 68,0)	62,5 (53,0; 69,0)
Min, Max	22,0; 83,0	23,0; 87,0
<b>Abstammung, n (%)</b>		
Asiatisch	71 (27,8)	67 (26,8)
Nicht-Asiatisch	182 (71,4)	180 (72,0)
Fehlend	2 (0,8)	3 (1,2)
<b>Ethnie, n (%)</b>		
Hispanisch oder Latino	53 (20,8)	46 (18,4)
Nicht Hispanisch oder Latino	195 (76,5)	197 (78,8)
Nicht berichtet	1 (0,4)	4 (1,6)
Unbekannt	6 (2,4)	3 (1,2)
<b>Geografische Region, n (%)</b>		
West-Europa / Israel / Nordamerika / Australien	147 (57,6)	147 (58,8)
Asien	64 (25,1)	61 (24,4)
Rest der Welt (einschließlich Südamerika)	44 (17,3)	42 (16,8)
<b>Chemotherapie, n (%)</b>		
Capecitabin + Cisplatin	159 (62,4)	155 (62,0)

Charakteristikum	Studie: KEYNOTE 062 <sup>a</sup>	
	Pembrolizumab + Chemotherapie N <sup>b</sup> = 255	Chemotherapie N <sup>b</sup> = 250
5-FU + Cisplatin	96 (37,6)	95 (38,0)
<b>PD-L1 Status (CPS Schwellenwert: 1), n (%)</b>		
CPS ≥ 1	255 (100,0)	250 (100,0)
CPS < 1	0 (0,0)	0 (0,0)
<b>PD-L1 Status (CPS Schwellenwert: 10), n (%)</b>		
CPS ≥ 10	99 (38,8)	90 (36,0)
CPS < 10	156 (61,2)	160 (64,0)
<b>MSI Status, n (%)</b>		
MSI-H	17 (6,7)	19 (7,6)
MSI-L	2 (0,8)	3 (1,2)
Normal	209 (82,0)	201 (80,4)
Fehlend	27 (10,6)	27 (10,8)
<b>ECOG-Leistungsstatus, n (%)</b>		
0	116 (45,5)	115 (46,0)
1	138 (54,1)	135 (54,0)
Fehlend	1 (0,4)	0 (0,0)
<b>Primäre Lokalisation, n (%)</b>		
Magen	168 (65,9)	181 (72,4)
GEJ	85 (33,3)	67 (26,8)
Fehlend	2 (0,8)	2 (0,8)
<b>Krankheitsstadium, n (%)</b>		
IB	0 (0,0)	0 (0,0)
IIA	0 (0,0)	0 (0,0)
IIB	1 (0,4)	0 (0,0)
IIIA	1 (0,4)	3 (1,2)
IIIB	4 (1,6)	9 (3,6)
IIIC	6 (2,4)	1 (0,4)
IV	241 (94,5)	237 (94,8)
Fehlend	2 (0,8)	0 (0,0)
<b>Krankheitsstatus, n (%)</b>		
Lokal fortgeschritten	12 (4,7)	13 (5,2)
Metastasierend	241 (94,5)	235 (94,0)
Fehlend	2 (0,8)	2 (0,8)
<b>Histologischer Subtyp, n (%)</b>		
Diffus	96 (37,6)	98 (39,2)
Intestinale Metaplasie	103 (40,4)	103 (41,2)
Gemischt	20 (7,8)	22 (8,8)
Unbekannt	34 (13,3)	27 (10,8)
Fehlend	2 (0,8)	0 (0,0)
<b>Anzahl der Metastasen, n (%)</b>		
0-2	131 (51,4)	133 (53,2)
≥3	111 (43,5)	103 (41,2)
Fehlend	13 (5,1)	14 (5,6)
<b>Tumorlast, n (%)</b>		
<Median	110 (43,1)	105 (42,0)
≥Median	109 (42,7)	105 (42,0)
Fehlend	36 (14,1)	40 (16,0)
<b>Vorangegangene Gastrektomie, n (%)</b>		
Gastrektomie	67 (26,3)	61 (24,4)

Charakteristikum	Studie: KEYNOTE 062 <sup>a</sup>	
	Pembrolizumab + Chemotherapie N <sup>b</sup> = 255	Chemotherapie N <sup>b</sup> = 250
Keine Gastrektomie	186 (72,9)	187 (74,8)
Fehlend	2 (0,8)	2 (0,8)
a: Datenschnitt: 19. April 2021		
b: Anzahl der Patient:innen: Intention-to-Treat Population mit CPS ≥ 1		
5-FU: 5-Fluorouracil; CPS: Combined Positive Score; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; GEJ: Gastroesophageal Junction; Max: Maximum; Min: Minimum; MSI: Mikrosatelliten-Instabilität; PD-L1: Programmed Cell Death–Ligand 1; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung		

Tabelle 4-18: Charakterisierung der Teilpopulation mit PD-L1 CPS ≥ 1 – Meta-Analyse

Charakteristikum	Studie: KEYNOTE 859 + KEYNOTE 062 + KEYNOTE 590 <sup>a</sup>	
	Pembrolizumab + Chemotherapie N <sup>b</sup> = 910	Chemotherapie N <sup>b</sup> = 910
<b>Geschlecht, n (%)</b>		
Weiblich	267 (29,3)	246 (27,0)
Männlich	643 (70,7)	664 (73,0)
<b>Alter (Jahre), n (%)</b>		
< 65	546 (60,0)	534 (58,7)
≥ 65	364 (40,0)	376 (41,3)
<b>Alter (Jahre)</b>		
Mittelwert (SD)	60,2 (11,8)	60,5 (11,9)
Median (Q1; Q3)	62,0 (54,0; 68,0)	62,0 (53,0; 69,0)
Min, Max	22,0; 86,0	23,0; 87,0
<b>Abstammung, n (%)</b>		
Asiatisch	283 (31,1)	278 (30,5)
Nicht-Asiatisch	617 (67,8)	619 (68,0)
Fehlend	10 (1,1)	13 (1,4)
<b>Ethnie, n (%)</b>		
Hispanisch oder Latino	193 (21,2)	177 (19,5)
Nicht Hispanisch oder Latino	686 (75,4)	708 (77,8)
Nicht berichtet	13 (1,4)	15 (1,6)
Unbekannt	15 (1,6)	10 (1,1)
Fehlend	3 (0,3)	0 (0,0)
<b>Geografische Region, n (%)</b>		
West-Europa / Israel / Nordamerika / Australien	332 (36,5)	328 (36,0)
Asien	270 (29,7)	269 (29,6)
Rest der Welt (einschließlich Südamerika)	308 (33,8)	313 (34,4)
<b>Chemotherapie, n (%)</b>		
5-FU + Cisplatin	223 (24,5)	227 (24,9)
Capecitabin + Oxaliplatin	528 (58,0)	528 (58,0)
Capecitabin + Cisplatin	159 (17,5)	155 (17,0)
<b>PD-L1 Status (CPS Schwellenwert: 1), n (%)</b>		
CPS ≥ 1	910 (100,0)	910 (100,0)
CPS < 1	0 (0,0)	0 (0,0)
nicht auswertbar	0 (0,0)	0 (0,0)
<b>PD-L1 Status (CPS Schwellenwert: 10), n (%)</b>		
CPS ≥ 10	401 (44,1)	388 (42,6)
CPS < 10	507 (55,7)	522 (57,4)
nicht auswertbar	0 (0,0)	0 (0,0)

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

Charakteristikum	Studie: KEYNOTE 859 + KEYNOTE 062 + KEYNOTE 590 <sup>a</sup>	
	Pembrolizumab + Chemotherapie N <sup>b</sup> = 910	Chemotherapie N <sup>b</sup> = 910
Fehlend	2 (0,2)	0 (0,0)
<b>MSI Status, n (%)</b>		
MSI-H	52 (5,7)	50 (5,5)
Nicht-MSI-H	719 (79,0)	709 (77,9)
Unbekannt	0 (0,0)	1 (0,1)
Fehlend	139 (15,3)	150 (16,5)
<b>ECOG-Leistungsstatus, n (%)</b>		
0	356 (39,1)	368 (40,4)
1	553 (60,8)	542 (59,6)
2	0 (0,0)	0 (0,0)
Fehlend	1 (0,1)	0 (0,0)
<b>Primäre Lokalisation, n (%)</b>		
Magen	662 (72,7)	634 (69,7)
GEJ	245 (26,9)	274 (30,1)
Fehlend	3 (0,3)	2 (0,2)
<b>Krankheitsstadium, n (%)</b>		
I	0 (0,0)	0 (0,0)
IA	0 (0,0)	0 (0,0)
IB	0 (0,0)	1 (0,1)
II	0 (0,0)	0 (0,0)
IIA	0 (0,0)	1 (0,1)
IIB	1 (0,1)	2 (0,2)
III	0 (0,0)	0 (0,0)
IIIA	4 (0,4)	10 (1,1)
IIIB	16 (1,8)	17 (1,9)
IIIC	16 (1,8)	8 (0,9)
IV	859 (94,4)	866 (95,2)
IVA	1 (0,1)	0 (0,0)
IVB	9 (1,0)	4 (0,4)
IVC	0 (0,0)	0 (0,0)
IVE	1 (0,1)	1 (0,1)
Fehlend	3 (0,3)	0 (0,0)
<b>Krankheitsstatus, n (%)</b>		
Lokal fortgeschritten	42 (4,6)	41 (4,5)
Metastasierend	865 (95,1)	867 (95,3)
Fehlend	3 (0,3)	2 (0,2)
<b>Histologischer Subtyp, n (%)</b>		
Diffus	337 (37,0)	323 (35,5)
Intestinale Metaplasie	345 (37,9)	325 (35,7)
Nicht Determinierbar	162 (17,8)	204 (22,4)
Unbekannt	54 (5,9)	49 (5,4)
Fehlend	12 (1,3)	9 (1,0)
<b>Anzahl der Metastasen, n (%)</b>		
≤2	500 (54,9)	487 (53,5)
≥3	396 (43,5)	409 (44,9)
Fehlend	14 (1,5)	14 (1,5)
<b>Tumorlast, n (%)</b>		
≥Median	424 (46,6)	411 (45,2)
<Median	408 (44,8)	422 (46,4)
Fehlend	78 (8,6)	77 (8,5)
<b>Vorangegangene Gastrektomie, n (%)</b>		

Charakteristikum	Studie: KEYNOTE 859 + KEYNOTE 062 + KEYNOTE 590 <sup>a</sup>	
	Pembrolizumab + Chemotherapie N <sup>b</sup> = 910	Chemotherapie N <sup>b</sup> = 910
Gastrektomie	174 (19,1)	165 (18,1)
Keine Gastrektomie	723 (79,5)	730 (80,2)
Fehlend	13 (1,4)	15 (1,6)
<b>Vorherige Gastrektomie/Ösophagektomie, n (%)</b>		
Ja	182 (20,0)	176 (19,3)
Nein	715 (78,6)	719 (79,0)
Fehlend	13 (1,4)	15 (1,6)
<b>Lebermetastasen, n (%)</b>		
Ja	258 (28,4)	253 (27,8)
Nein	359 (39,5)	364 (40,0)
Fehlend	293 (32,2)	293 (32,2)
a: Datenschnitt: 22. August 2023 (KEYNOTE 859), 19. April 2021 (KEYNOTE 062), 09. Juli 2021 (KEYNOTE 590)		
b: Anzahl der Patient:innen: Intention-to-Treat Population mit CPS $\geq$ 1 (KEYNOTE 859, KEYNOTE 062), Intention-to-Treat Population mit Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs, Siewert Typ I und CPS $\geq$ 1 (KEYNOTE 590)		
5-FU: 5-Fluorouracil; CPS: Combined Positive Score; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; GEJ: Gastroesophageal Junction; Max: Maximum; Min: Minimum; MSI: Mikrosatelliten-Instabilität; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung		

*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.*

Für die vorliegende Nutzenbewertung wurden die Studien KEYNOTE 859, KEYNOTE 590 und KEYNOTE 062 identifiziert.

## **KEYNOTE 859**

### ***Studiendesign***

Bei der Studie KEYNOTE 859 handelt es sich um eine randomisierte, multizentrische, aktiv-kontrollierte, doppelblinde Phase-III-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Pembrolizumab in Kombination mit FP oder CAPOX gegenüber Placebo in Kombination mit FP oder CAPOX bei erwachsenen Patient:innen mit lokal fortgeschrittenem nicht resezierbarem oder metastasierendem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs in der Erstlinie.

Die Randomisierung erfolgte im Verhältnis 1:1 und stratifiziert nach Region (Europa/Israel/Nordamerika/Australien vs. Asien vs. Rest der Welt), Chemotherapie (FP vs. CAPOX) und PD-L1-Expressionsstatus ( $CPS < 1$  vs.  $CPS \geq 1$ ) in die zwei Studienarme.

Für diese Nutzenbewertung wird gemäß Zulassung 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 mediane Behandlungsdauer in der Population der Patient:innen mit  $CPS \geq 1$  beträgt 6,5 Monate im Interventionsarm und 5,6 Monate im Kontrollarm. Die Nachbeobachtung der Patient:innen erfolgt 30 Tage zur Erhebung von unerwünschten Ereignissen; 90 Tage zur Erhebung von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen oder bis 30 Tage nach Therapieabbruch, wenn eine onkologische Folgetherapie begonnen wird.

Die mediane Beobachtungsdauer des Endpunkts Gesamtüberleben beträgt 13,0 Monate im Interventionsarm und 11,2 Monate im Kontrollarm.

Die mediane Beobachtungsdauer der Endpunkte EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-STO22 und EQ-5D VAS beträgt jeweils im Median 7,3 Monate im Interventionsarm und 6,4 Monate (EORTC QLQ-C30 und EQ-5D VAS) bzw. 6,5 Monate (EORTC QLQ-STO22) im Kontrollarm.

Die mediane Beobachtungsdauer der unerwünschten Ereignisse gesamt liegt im Interventionsarm bei 7,5 Monaten und im Kontrollarm bei 6,5 Monaten. Auch bei den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen war die mediane Beobachtungsdauer zwischen den Armen vergleichbar (7,7 Monate im Interventionsarm und 6,9 Monate im Kontrollarm).

### ***Datenschnitte***

Für die KEYNOTE 859 liegen zum Zeitpunkt der Einreichung zwei Datenschnitte vor.

#### *Finaler Datenschnitt vom 03. Oktober 2022*

Der finale Datenschnitt, der initial als Interimsanalyse geplant war, wurde ereignisgetrieben nach 403 Ereignissen im primären Endpunkt Gesamtüberleben in der Population der Patient:innen mit  $CPS \geq 10$ , und nach etwa 12 Monaten Beobachtungszeit aller Patient:innen nach Randomisierung durchgeführt. Alle präspezifizierten Hypothesentests wurden zu diesem Zeitpunkt abgeschlossen.

#### *Langzeit-Follow-up vom 22. August 2023*

Die im Dossier dargestellten Ergebnisse basieren auf den Auswertungen des Langzeit-Follow-Up vom 22. August 2023. Aufgrund des längeren Beobachtungszeitraums kann im Vergleich zum Datenschnitt vom 03. Oktober 2022 von einem Informationsgewinn ausgegangen werden,



weswegen dieser Datenschnitt den relevanten Datenschnitt für die vorliegende Nutzenbewertung darstellt.

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

Tabelle 4-19: Übersicht zu den Datenschnitten für die Studie KEYNOTE 859

<b>Datenschnitt</b>	<b>Zeitpunkt des Datenschnitts</b>	<b>Endpunkte/ Endpunktkategorien</b>	<b>Relevanz für Zusatznutzenableitung</b>
Finaler Datenschnitt, initial als Interimsanalyse geplant	03. Oktober 2022	Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen	Datenschnitt mit längerer Beobachtungszeit ist verfügbar, daher wird dieser Datenschnitt nicht für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen. CSR liegt vor.
Langzeit-Follow-up	22. August 2023	Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen	Datenschnitt mit der längsten Beobachtungsdauer; wird zur Ableitung des Zusatznutzens für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen. Kein CSR verfügbar.
CSR: Clinical Study Report			

### ***Patientencharakteristika***

In der Studie KEYNOTE 859 wurden insgesamt 1.578 Patient:innen randomisiert, davon 790 Patient:innen in den Interventionsarm (Pembrolizumab in Kombination mit FP oder CAPOX) und 789 Patient:innen in den Vergleichsarm (Placebo in Kombination mit FP oder CAPOX). Im Rahmen der Zulassung kam es zu einer Einschränkung der Gesamtpopulation auf die Teilpopulation der Patient:innen mit PD-L1-exprimierenden Tumoren ( $CPS \geq 1$ ). Im Interventionsarm hatten 618 Patient:innen und im Vergleichsarm 617 Patient:innen PD-L1-exprimierende Tumoren ( $CPS \geq 1$ ). In die APaT-Population der Patient:innen mit PD-L1-exprimierenden Tumoren ( $CPS \geq 1$ ) wurden 615 Patient:innen im Interventionsarm bzw. 616 Patient:innen im Vergleichsarm eingeschlossen.

In der nutzenbewertungsrelevanten Teilpopulation lag das mittlere Alter bei 62,0 Jahren im Interventionsarm und 63,0 Jahren im Kontrollarm. In beiden Studienarmen waren mehr Männer als Frauen. Auch die Abstammung und die Ethnie der Patient:innen ist über beide Therapiearme hinweg vergleichbar – der Großteil der Patient:innen war Nicht-Asiatischer Abstammung und Nicht-Hispanisch oder Latino. In Bezug auf die Region waren die Patient:innen in den beiden Behandlungsgruppen vergleichbar. Aus West-Europa/Israel/Nordamerika/Australien stammen 26,9 % der Patient:innen in beiden Studienarmen, aus Asien stammen 32,5 % der Patient:innen im Interventionsarm und 32,4 % der Patient:innen im Kontrollarm und der Anteil der Patient:innen aus dem Rest der Welt liegt bei 40,6 % bzw. 40,7 %.

Insgesamt betrachtet zeigen sich keine wesentlichen Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsgruppen in Bezug auf die untersuchten Merkmale der Patient:innen (siehe

Tabelle 4-15). Eine Verzerrung der Ergebnisse durch ungleiche Verteilung von Patient:innen unterschiedlicher Merkmalsausprägung in die beiden Behandlungsgruppen kann daher ausgeschlossen werden.

### ***Bewertung auf Grundlage der Teilpopulation***

Im Rahmen der Zulassung kam es zu einer Einschränkung auf die Teilpopulation der Patient:innen mit PD-L1-exprimierenden Tumoren ( $CPS \geq 1$ ). Die Teilpopulation (PD-L1  $CPS \geq 1$ ) kann als Grundlage für den Nachweis des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens im vorliegenden Anwendungsgebiet herangezogen werden. Die Verwendung des zu bewertenden Arzneimittels erfolgte zulassungskonform und auch die zVT mit Placebo in Kombination mit FP oder CAPOX im Kontrollarm wird vollständig abgebildet.

### ***Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext***

Die Ergebnisse der Studie KEYNOTE 859 lassen sich aufgrund der Charakteristika des untersuchten Patientenkollektivs, des Studiendesigns und der zulassungskonformen Anwendung von Pembrolizumab in Kombination mit FP oder CAPOX auf den deutschen Versorgungskontext übertragen.

## **KEYNOTE 590**

### ***Studiendesign***

Bei der Studie KEYNOTE 590 handelt es sich um eine randomisierte, multizentrische, Placebo-kontrollierte, doppelblinde Phase-III-Studie, zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Pembrolizumab in Kombination mit FP gegenüber Placebo in Kombination mit FP zur Erstlinienbehandlung bei Patient:innen mit lokal fortgeschrittenem nicht resezierbarem oder metastasierendem Ösophaguskarzinom oder HER2-negativem Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs.

Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Region (Asien vs. Rest der Welt), Histologie (Adenokarzinom vs. Plattenepithelkarzinom) und ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1) in die zwei Studienarme.

Gemäß Zulassung ist für die vorliegende Nutzenbewertung nur die Teilpopulation der erwachsenen Patient:innen mit fortgeschrittenem nicht resezierbarem oder metastasierendem HER2-negativem Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs mit einer Tumor-PD-L1-Expression von  $CPS \geq 1$  relevant.

### ***Behandlungsdauer und Beobachtungsdauer***

Die Studie umfasst eine Screeningphase (bis zu 28 Tage vor Therapiebeginn) und eine Behandlungsphase von bis zu 24 Monaten.

Die mediane Behandlungsdauer in der Population der Patient:innen mit  $CPS \geq 1$  beträgt 5,3 Monate im Interventionsarm und 5,4 Monate im Kontrollarm. Die Nachbeobachtung der

Patient:innen erfolgt 30 Tage zur Erhebung von unerwünschten Ereignissen; 90 Tage zur Erhebung von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen oder bis 30 Tage nach Therapieabbruch, wenn eine onkologische Folgetherapie begonnen wird.

Die mediane Beobachtungsdauer des Endpunkts Gesamtüberleben beträgt 12,7 Monate im Interventionsarm und 10,1 Monate im Kontrollarm.

Die mediane Beobachtungsdauer der Endpunkte EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-OES18 und EQ-5D VAS beträgt jeweils im Median 6,3 Monate in beiden Studienarmen.

Die mediane Beobachtungsdauer der unerwünschten Ereignisse gesamt liegt im Interventionsarm bei 6,1 Monaten und im Kontrollarm bei 6,4 Monaten. Auch bei den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen war die mediane Beobachtungsdauer zwischen den Armen vergleichbar (6,9 Monate im Interventionsarm und 6,7 Monate im Kontrollarm).

### ***Datenschnitte***

Für die KEYNOTE 590 liegen zum Zeitpunkt der Einreichung drei Datenschnitte vor.

#### *Finaler Datenschnitt vom 02. Juli 2020*

Der finale Datenschnitt, der initial als Interimsanalyse geplant war, wurde ereignisgetrieben nach mindestens 13 Monaten Beobachtungszeit aller Patient:innen nach Randomisierung geplant, sowie nach 460 Ereignissen im primären Endpunkt Progressionsfreies Überleben und 391 Ereignissen im primären Endpunkt Gesamtüberleben in der Population Patient:innen mit Plattenepithelkarzinomen des Ösophagus. Alle präspezifizierten Hypothesentests wurden zu diesem Zeitpunkt abgeschlossen.

#### *Langzeit-Follow-Up vom 09. Juli 2021*

Analog zur Studie KEYNOTE 859 basieren die im Dossier dargestellten Ergebnisse auf den Auswertungen des Langzeit-Follow-Up vom 09. Juli 2021. Aufgrund des längeren Beobachtungszeitraums kann im Vergleich zum Datenschnitt vom 02. Juli 2020 von einem Informationsgewinn ausgegangen werden, weswegen dieser Datenschnitt den relevanten Datenschnitt für die vorliegende Nutzenbewertung darstellt.

#### *Datenschnitt zum Ende der Studie vom 10. Juli 2023*

Es gab einen weiteren Datenschnitt zum Ende der Studie. Für diesen Datenschnitt gibt es keinen relevanten Informationsgewinn, da nur noch wenige Patient:innen unter Beobachtung waren. Es wurde kein vollständiger Studienbericht erstellt.

Tabelle 4-20: Übersicht zu den Datenschnitten für die Studie KEYNOTE 590

Datenschnitt	Zeitpunkt des Datenschnitts	Endpunkte/ Endpunktkategorien	Relevanz für Zusatznutzenableitung
Finaler Datenschnitt, initial als Interimsanalyse geplant	02. Juli 2020	Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen	Datenschnitt mit längerer Beobachtungszeit ist verfügbar, daher wird dieser Datenschnitt nicht für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen. CSR liegt vor.
Langzeit-Follow-up	09. Juli 2021	Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen	Datenschnitt mit der längsten Beobachtungsdauer; wird zur Ableitung des Zusatznutzens für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen. Kein CSR verfügbar.
Ende der Studie	10. Juli 2023	Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen	Kein Informationsgewinn. Nur abgekürzter CSR verfügbar.
CSR: Clinical Study Report			

### ***Patientencharakteristika***

In der Studie KEYNOTE 590 wurden insgesamt 749 Patient:innen randomisiert, davon 373 Patient:innen in den Interventionsarm (Pembrolizumab in Kombination mit FP) und 376 Patient:innen in den Vergleichsarm (Placebo in Kombination mit FP). Im Rahmen der Zulassung der hier betrachteten Indikationserweiterung kam es zu einer Einschränkung der Gesamtpopulation auf die Teilpopulation der Patient:innen mit PD-L1-exprimierenden Tumoren ( $CPS \geq 1$ ). Darüber hinaus ist für die vorliegende Nutzenbewertung nur der Anteil der Patient:innen mit fortgeschrittenem nicht resezierbarem oder metastasierendem Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs relevant. Im Interventionsarm hatten 37 Patient:innen und im Vergleichsarm 43 Patient:innen PD-L1-exprimierende Tumoren ( $CPS \geq 1$ ) des gastroösophagealen Übergangs. In die APaT-Population der Patient:innen mit PD-L1-exprimierenden Tumoren ( $CPS \geq 1$ ) des gastroösophagealen Übergangs wurden 35 Patient:innen im Interventionsarm bzw. 41 Patient:innen im Vergleichsarm eingeschlossen.

In der nutzenbewertungsrelevanten Teilpopulation lag das mittlere Alter bei 64,0 Jahren im Interventionsarm und 60,0 Jahren im Kontrollarm. In beiden Studienarmen waren mehr Männer als Frauen. Auch die Abstammung und die Ethnie der Patient:innen ist über beide Therapiearme hinweg vergleichbar – der Großteil der Patient:innen war Nicht-Asiatischer Abstammung und Nicht-Hispanisch oder Latino. In Bezug auf die Region waren die Patient:innen in den beiden Behandlungsgruppen vergleichbar, nur ein geringer Anteil an Patient:innen in beiden Studienarmen kam aus Asien.

Insgesamt betrachtet zeigen sich keine wesentlichen Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsgruppen in Bezug auf die untersuchten Merkmale der Patient:innen (siehe Tabelle 4-15). Eine Verzerrung der Ergebnisse durch ungleiche Verteilung von Patient:innen unterschiedlicher Merkmalsausprägung in die beiden Behandlungsgruppen kann daher ausgeschlossen werden.

### ***Bewertung auf Grundlage der Teilpopulation***

In die Studie KEYNOTE 590 wurden Patient:innen mit lokal fortgeschrittenem nicht resezierbarem oder metastasierendem Ösophaguskarzinom oder HER2-negativem Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs eingeschlossen. Für die vorliegende Nutzenbewertung wird nur die Teilpopulation der Patient:innen mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS  $\geq$  1) des gastroösophagealen Übergangs betrachtet. Die Verwendung des zu bewertenden Arzneimittels erfolgte zulassungskonform und auch die zVT mit Placebo in Kombination mit Cisplatin und 5-FU im Kontrollarm wird vollständig abgebildet. Die Teilpopulation kann für den Nachweis des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens im vorliegenden Anwendungsgebiet herangezogen werden.

### ***Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext***

Die Ergebnisse der Studie KEYNOTE 590 lassen sich aufgrund der Charakteristika des untersuchten Patientenkollektivs, des Studiendesigns und der zulassungskonformen Anwendung von Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-FU auf den deutschen Versorgungskontext übertragen.

## **KEYNOTE 062**

### ***Studiendesign***

Bei der Studie KEYNOTE 062 handelt es sich um eine randomisierte, aktiv-kontrollierte, teilverblindete (der Studienteil mit Pembrolizumab als Monotherapie war nicht verblindet; der Studienteil mit Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie war doppelblind), Biomarker-selektierte Phase-III-Studie, mit Pembrolizumab als Monotherapie und in Kombination mit FP oder in Kombination mit XP gegenüber Placebo in Kombination mit FP oder in Kombination mit XP zur Erstlinienbehandlung bei erwachsenen Patient:innen mit lokal fortgeschrittenem nicht resezierbarem oder metastasierendem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs. Im Nachfolgenden wird nicht weiter auf die Monotherapie mit Pembrolizumab eingegangen.

Die Randomisierung erfolgte für die Gesamtpopulation stratifiziert nach Region (USA und EU vs. Asien vs. Rest der Welt), Krankheitsstatus (metastasierend vs. lokal fortgeschritten) und Chemotherapie (Cisplatin + 5-FU vs. Cisplatin + Capecitabin) in die zwei Studienarme.

Für diese Nutzenbewertung wird gemäß Zulassung die Teilpopulation der Patient:innen mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS  $\geq$  1) betrachtet.

***Behandlungsdauer und Beobachtungsdauer***

Die Studie umfasst eine Screeningphase (bis zu 21 Tage vor Therapiebeginn) und eine Behandlungsphase von bis zu 24 Monaten. Die Patient:innen, die ein komplettes Ansprechen gemäß Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) 1.1 nach mindestens 8 Behandlungszyklen erreicht haben und mindestens 2 weitere Behandlungszyklen der Kombination (einschließlich 2 Dosen Pembrolizumab und mindestens 80 % der geplanten Dosis von Cisplatin und 5-FU/Capecitabin) nach komplettem Ansprechen erhalten haben, durften die Behandlung unterbrechen. Im Falle eines späteren bestätigten Fortschreitens der Krebserkrankung konnte die Behandlung mit Pembrolizumab für bis zu 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 aufweisen, ebenfalls die Behandlung mit bis zu 17 weiteren Zyklen Pembrolizumab aufnehmen.

Die mediane Behandlungsdauer in der Population der Patient:innen mit  $CPS \geq 1$  beträgt 6,0 Monate im Interventionsarm und 4,7 Monate im Kontrollarm. Die Nachbeobachtung der Patient:innen erfolgt 30 Tage zur Erhebung von unerwünschten Ereignissen; 90 Tage zur Erhebung von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen oder bis 30 Tage nach Therapieabbruch, wenn eine onkologische Folgetherapie begonnen wird.

Die mediane Beobachtungsdauer des Endpunkts Gesamtüberleben beträgt 12,5 Monate im Interventionsarm und 11,1 Monate im Kontrollarm.

Die mediane Beobachtungsdauer der Endpunkte EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-STO22 und EQ-5D VAS beträgt jeweils im Median 7,2 Monate im Interventionsarm und 5,7 Monate im Kontrollarm.

Die medianen Beobachtungsdauern der unerwünschten Ereignisse gesamt sowie der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse liegt im Interventionsarm bei jeweils 7,2 Monaten und im Kontrollarm bei jeweils 5,6 Monaten.

***Datenschnitte***

Für die Studie KEYNOTE 062 liegen zum Zeitpunkt der Einreichung folgende Datenschnitte vor:

***Interimsanalyse 1 vom 26. März 2018***

Hierbei handelt es sich um eine präspezifizierte Interimsanalyse einzelner Endpunkte zur Wirksamkeit, welche nach mindestens 317 Ereignissen im primären Endpunkt Gesamtüberleben und nach mindestens 10 Monaten Beobachtungszeit aller Patient:innen<sup>16</sup> mit

---

<sup>16</sup> Die Ereignisse beziehen sich auf alle Patient:innen der Studie KEYNOTE 062 und umfassen neben den Patient:innen mit Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs auch Patient:innen mit Adenokarzinom des Magens.

PD-L1 CPS  $\geq 1$  nach Randomisierung geplant war. Es liegt kein Studienbericht für diesen Datenschnitt vor.

#### *Interimsanalyse 2 vom 26 September 2018*

Der Datenschnitt vom 26. September 2018 ist die zweite präspezifizierte Interimsanalyse einzelner Endpunkte zur Wirksamkeit, welche nach mindestens 369 Ereignissen im primären Endpunkt Gesamtüberleben und 16 Monaten Beobachtungszeit nach Randomisierung aller Patient:innen<sup>16</sup> mit PD-L1 CPS  $\geq 1$ , geplant war. Es liegt kein Studienbericht für diesen Datenschnitt vor.

#### *Finaler Datenschnitt vom 26 März 2019*

Die finale Analyse war nach etwa 415 Ereignissen im primären Endpunkt Gesamtüberleben und mindestens 22 Monaten Beobachtungszeit nach Randomisierung aller Patient:innen mit PD-L1 CPS  $\geq 1$  geplant. Die zusätzliche Nachbeobachtungszeit wurde in die Studie integriert, um sicherzustellen, dass die finale Analyse zu einem geeigneten Zeitpunkt durchgeführt wird, um den potenziellen Nutzen der Immuntherapie zu charakterisieren, bei dem der Behandlungseffekt zum Ende der Überlebenskurve hin am stärksten ausgeprägt ist.

#### *Langzeit-Follow-Up vom 19. April 2021*

Analog zur Studie KEYNOTE 859 basieren die im Dossier dargestellten Ergebnisse auf den Auswertungen des Langzeit-Follow-Up vom 19. April 2021. Aufgrund des längeren Beobachtungszeitraums kann im Vergleich zum finalen Datenschnitt von einem Informationsgewinn ausgegangen werden, weswegen dieser Datenschnitt den relevanten Datenschnitt für die vorliegende Nutzenbewertung darstellt.

#### *Datenschnitt zum Ende der Studie vom 06. Juni 2022*

Es gab einen weiteren Datenschnitt zum Ende der Studie, bei dem jedoch nicht alle Endpunkte ausgewertet wurden; es wurde kein vollständiger Studienbericht erstellt. Zudem besteht für diesen Datenschnitt kein relevanter Informationsgewinn, da nur noch wenige Patient:innen unter Beobachtung waren.

#### *Analysen zum Sicherheitsprofil*

Neben den genannten Interimsanalysen und der finalen Analyse fand in regelmäßigen, präspezifizierten Abständen eine Bewertung des Sicherheitsprofils statt. Erstmals war eine entsprechende Interimsanalyse geplant, nachdem zehn Patient:innen in jedem Studienarm einen Zyklus der Therapie abgeschlossen haben. Der Sponsor blieb für diese Analysen verblindet und es liegen keine Studienberichte hierzu vor.

Eine detaillierte Übersicht zu den Datenschnitten bietet Tabelle 4-21.

Tabelle 4-21 Übersicht zu den Datenschnitten für die Studie KEYNOTE 062

Datenschnitt <sup>a</sup>	Zeitpunkt des Datenschnitts	Endpunkte/Endpunktkategorien	Relevanz für Zusatznutzenableitung
Interimsanalyse 1	26. März 2018	Interimsanalyse: Gesamtüberleben (PD-L1 CPS $\geq$ 1), Progressionsfreies Überleben (PD-L1 CPS $\geq$ 1 & PD-L1 CPS $\geq$ 10)	Kein CSR vorliegend.
Interimsanalyse 2	26. September 2018	Interimsanalyse: Gesamtüberleben (PD-L1 CPS $\geq$ 1), Finale Analyse: Progressionsfreies Überleben (PD-L1 CPS $\geq$ 1 & PD-L1 CPS $\geq$ 10)	Kein CSR vorliegend.
Finaler Datenschnitt	26. März 2019	Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen	Datenschnitt mit längerer Beobachtungszeit ist verfügbar, daher wird dieser Datenschnitt nicht für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen. CSR liegt vor.
Langzeit-Follow-Up	19. April 2021	Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen	Datenschnitt mit der längsten Beobachtungsdauer; wird zur Ableitung des Zusatznutzens für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen. Kein CSR verfügbar.
Ende der Studie	06. Juni 2022	Mortalität, Progressionsfreies Überleben, Ansprechen, Nebenwirkungen	Kein Informationsgewinn. Nur abgekürzter CSR verfügbar.

CPS: Combined Positive Score; CSR: Clinical Study Report; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1

### ***Patientencharakteristika***

In der Studie KEYNOTE 062 wurden 256 Patient:innen mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS  $\geq$  1) in den Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie-Arm (Cisplatin + 5-FU oder Capecitabin) und 257 Patient:innen in den Placebo in Kombination mit Chemotherapie-Arm (Cisplatin + 5-FU oder Capecitabin) randomisiert.

In der Studie lag das mittlere Alter bei 62,0 Jahren im Interventionsarm und 62,5 Jahren im Kontrollarm. In beiden Studienarmen waren mehr Männer als Frauen. Auch die Abstammung und die Ethnie der Patient:innen war über beide Therapiearme hinweg vergleichbar – der Großteil der Patient:innen war Nicht-Asiatischer Abstammung und Nicht-Hispanisch oder



Latino. In Bezug auf die Region waren die Patient:innen in den beiden Behandlungsgruppen vergleichbar, nur ein geringer Anteil an Patient:innen in beiden Studienarmen kam aus Asien.

Insgesamt betrachtet zeigen sich keine wesentlichen Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsgruppen in Bezug auf die untersuchten Merkmale der Patient:innen (siehe Tabelle 4-15). Eine Verzerrung der Ergebnisse durch ungleiche Verteilung von Patient:innen unterschiedlicher Merkmalsausprägung in die beiden Behandlungsgruppen kann daher ausgeschlossen werden.

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

Im Rahmen der Zulassung basierend auf den Studienergebnissen der Studie KEYNOTE 859 kam es zu einer Einschränkung der Gesamtpopulation auf die Teilpopulation der Patient:innen mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (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. Die Verwendung des zu bewertenden Arzneimittels erfolgte zulassungskonform und auch die zVT mit Placebo in Kombination mit Cisplatin und 5-FU oder in Kombination mit Capecitabin im Kontrollarm wird vollständig abgebildet.

### ***Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext***

Die Ergebnisse der Studie KEYNOTE 062 lassen sich aufgrund der Charakteristika des untersuchten Patientenkollektivs, des Studiendesigns und der zulassungskonformen Anwendung von Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-FU oder in Kombination mit Capecitabin auf den deutschen Versorgungskontext übertragen.

### **Vergleichbarkeit der Studien KEYNOTE 859, KEYNOTE 590 und KEYNOTE 062**

Die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens beruht auf einer IPD-Meta-Analyse der Studien KEYNOTE 859, KEYNOTE 590 und KEYNOTE 062. Insgesamt zeigen sich keine wesentlichen Unterschiede zwischen den Studien in Bezug auf die untersuchten Merkmale der Patient:innen (siehe Tabelle 4-15 bis Tabelle 4-17) und es wird von homogenen Studienpopulationen ausgegangen. Aufgrund der Ähnlichkeit der betrachteten Patientenpopulation, Intervention und des Studiendesigns ist eine Meta-Analyse der Studien KEYNOTE 859, KEYNOTE 590 und KEYNOTE 062 aus methodischen Gründen sinnvoll.

Die demografische und krankheitsbezogene Charakterisierung der für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogenen Patientenpopulation ist in Tabelle 4-18 zusammengefasst.

#### **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 4-22: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
KEYNOTE 859	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
KEYNOTE 590	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
KEYNOTE 062	ja	ja	ja <sup>a</sup>	ja <sup>a</sup>	ja	ja	niedrig

a: Bei der Studie KEYNOTE 062 handelt es sich um eine teilweise verblindete Studie. Die Randomisierung erfolgte in drei Studienarme, wovon ein Studienarm (Pembrolizumab als Monotherapie) nicht verblindet war. Dieser ist für die vorliegende Nutzenbewertung allerdings nicht von Interesse und wird nicht näher betrachtet. Entsprechend hat die fehlende Verblindung in dem nicht nutzenbewertungsrelevanten Studienarm keinen Einfluss auf die Bewertung des Verzerrungspotenzials der nutzenbewertungsrelevanten Studienarme, in welchen Patient:innen und Behandler verblindet waren.

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials der Studien KEYNOTE 859, KEYNOTE 590 und KEYNOTE 062 basiert auf den Ergebnissen der unter Anhang 4-F durchgeführten und durch Quellen belegten Einschätzung. Die Erzeugung der Randomisierungssequenz wurde in allen drei Studien adäquat durchgeführt, die Gruppenzuteilung fand verdeckt statt. In den Studien KEYNOTE 859 und KEYNOTE 590 waren Patient:innen und behandelnde Personen verblindet. Selbiges gilt auch für die beiden Studienarme von Interesse in der Studie KEYNOTE 062. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren wurden nicht identifiziert.

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für die Studien KEYNOTE 859, KEYNOTE 590 und KEYNOTE 062 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 4-23: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Mortalität <sup>a</sup>	Morbidität <sup>b</sup>	Gesundheits- bezogene Lebensqualität <sup>c</sup>	Nebenwirkungen <sup>d</sup>
KEYNOTE 859	ja	ja	ja	ja
KEYNOTE 590	ja	ja	ja	ja
KEYNOTE 062	ja	ja	ja	ja

a: Mortalität: Gesamtüberleben  
b: Morbidität: Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod, Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30 für KEYNOTE 859, KEYNOTE 590 und KEYNOTE 062, EORTC QLQ-OES18 für KEYNOTE 590, EORTC QLQ-STO22 für KEYNOTE 859 und KEYNOTE 062) 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-OES18: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Oesophageal Cancer Module 18; 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  $\geq 3$ ) 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 4-24: Operationalisierung des Endpunkts Gesamtüberleben

Studie	Operationalisierung
KEYNOTE 859	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 noch leben, werden zum Zeitpunkt des Datenschnitts zensiert. 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.  Alle Auswertungen erfolgen auf Grundlage der ITT-Population mit PD-L1 CPS $\geq$ 1.  Für die Auswertungen wird der Datenschnitt vom 22. August 2023 (Langzeit-Follow-Up) verwendet.
KEYNOTE 590	Siehe Studie KEYNOTE 859 Für die Auswertungen wird der Datenschnitt vom 09. Juli 2021 (Langzeit-Follow-Up) verwendet.
KEYNOTE 062	Siehe Studie KEYNOTE 859 Für die Auswertungen wird der Datenschnitt vom 19. April 2021 (Langzeit-Follow-Up) verwendet.
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 4-25: 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 859	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
KEYNOTE 590	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
KEYNOTE 062	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ITT: Intention-To-Treat						

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Sowohl in der Studie KEYNOTE 859 als auch in den Studien KEYNOTE 590 und KEYNOTE 062 waren die Patient:innen und das Prüfpersonal über den gesamten Behandlungsverlauf verblindet. Der Endpunkt Gesamtüberleben wurde in allen drei Studien 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 in allen drei Studien 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.*

### Studie KEYNOTE 859

Tabelle 4-26: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben aus der Studie KEYNOTE 859

Studie: KEYNOTE 859 <sup>a</sup>	Pembrolizumab + Chemotherapie		Chemotherapie		Pembrolizumab + Chemotherapie vs. Chemotherapie	
	Patient:innen mit Ereignis N <sup>b</sup> n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>c</sup> in Monaten [95 %-KI]	Patient:innen mit Ereignis N <sup>b</sup> n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>c</sup> in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] <sup>d</sup>	p-Wert <sup>d,e</sup>
Gesamtüberleben	618 499 (80,7)	13,0 [11,6; 14,2]	617 548 (88,8)	11,4 [10,5; 12,0]	0,75 [0,66; 0,85]	< 0,001

a: Datenschnitt: 22. August 2023  
b: Anzahl der Patient:innen: Intention-to-Treat Population mit 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, wie im sSAP präspezifiziert, zusammengelegt



Studie: KEYNOTE 859 <sup>a</sup>	Pembrolizumab + Chemotherapie			Chemotherapie			Pembrolizumab + Chemotherapie vs. Chemotherapie	
	Patient:innen mit Ereignis		Mediane Ereigniszeit <sup>c</sup> in Monaten [95 %-KI]	Patient:innen mit Ereignis		Mediane Ereigniszeit <sup>c</sup> in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] <sup>d</sup>	p-Wert <sup>d,e</sup>
	N <sup>b</sup>	n (%)	N <sup>b</sup>	n (%)				
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; sSAP: ergänzender statistischer Analyseplan								

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie (HR [95 %-KI]: 0,75 [0,66; 0,85];  $p < 0,001$ ). Das entspricht einer Verringerung des Sterberisikos für die Patient:innen im Interventionsarm im Vergleich zum Kontrollarm um 25 %. Die Überlebenszeit lag bei Patient:innen, die mit Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie behandelt wurden, im Median bei 13,0 Monaten und bei Patient:innen, die Placebo in Kombination mit Chemotherapie erhalten haben, bei 11,4 Monaten (Tabelle 4-26; Abbildung 3). Die Überlebensrate zu Monat 24 beträgt 29,1 % im Interventionsarm und 18,3 % im Kontrollarm (Tabelle 4-27).

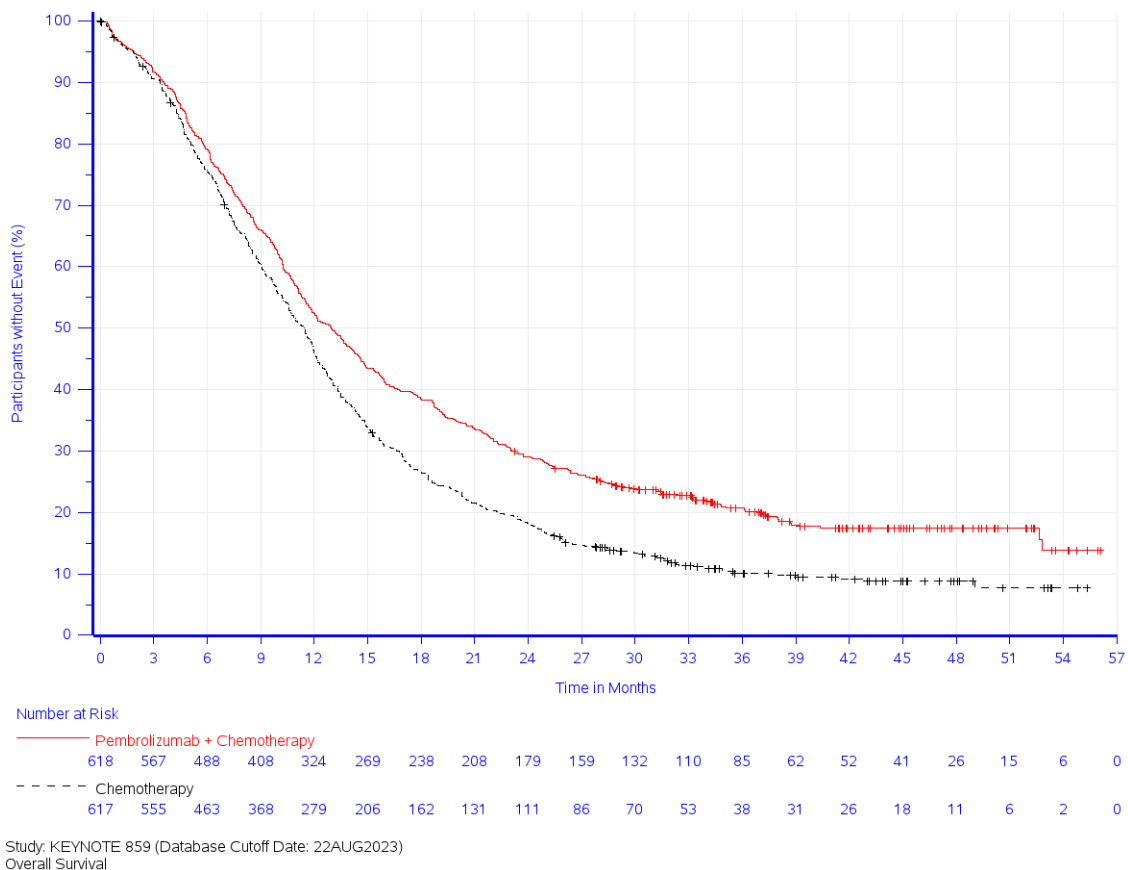


Abbildung 3: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesamtüberleben (KEYNOTE 859)

Tabelle 4-27: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben zu spezifischen Zeitpunkten aus der Studie KEYNOTE 859

Gesamtüberleben	Studie: KEYNOTE 859 <sup>a</sup>	
	Pembrolizumab + Chemotherapie (N <sup>b</sup> = 618)	Chemotherapie (N <sup>b</sup> = 617)
<b>Kaplan-Meier Rate zu einem spezifischen Zeitpunkt, % [95%-KI]<sup>c</sup></b>		
Monat 6	79,0 [75,5; 82,0]	75,7 [72,1; 78,9]
Monat 12	52,4 [48,4; 56,3]	45,7 [41,7; 49,6]
Monat 18	38,5 [34,7; 42,3]	26,7 [23,2; 30,2]
Monat 24	29,1 [25,6; 32,7]	18,3 [15,3; 21,4]
Monat 30	23,7 [20,4; 27,1]	13,4 [10,8; 16,2]

a: Datenschnitt: 22. August 2023  
b: Anzahl der Patient:innen: Intention-to-Treat Population mit CPS ≥ 1  
c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten  
CPS: Combined Positive Score; KI: Konfidenzintervall

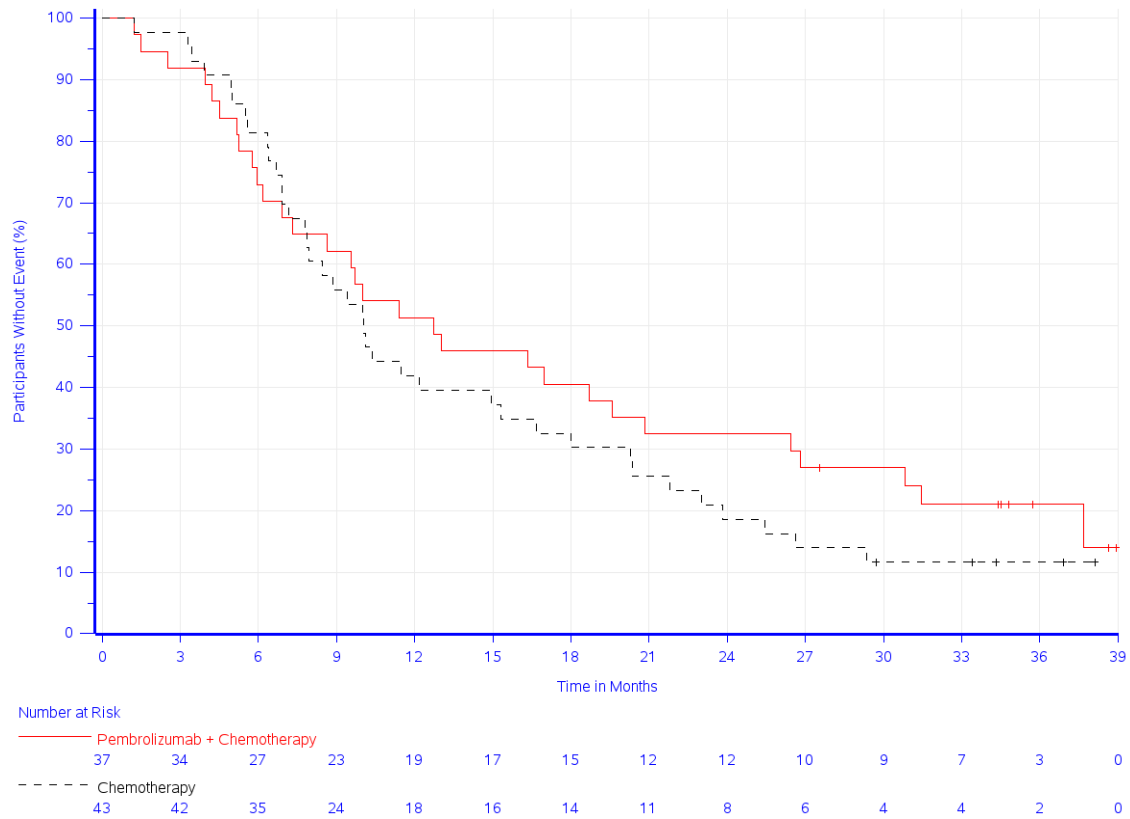
### Studie KEYNOTE 590

Tabelle 4-28: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben aus der Studie KEYNOTE 590

Studie: KEYNOTE 590 <sup>a</sup>	Pembrolizumab + Chemotherapie			Chemotherapie			Pembrolizumab + Chemotherapie vs. Chemotherapie	
	N <sup>b</sup>	Patient:innen mit Ereignis	Mediane Ereigniszeit <sup>c</sup> in Monaten [95 %-KI]	N <sup>b</sup>	Patient:innen mit Ereignis	Mediane Ereigniszeit <sup>c</sup> in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] <sup>d</sup>	p-Wert <sup>d,e</sup>
		n (%)			n (%)			
Gesamtüberleben	37	30 (81,1)	12,7 [7,3; 20,8]	43	38 (88,4)	10,1 [7,8; 15,3]	0,78 [0,48; 1,27]	0,324

a: Datenschnitt: 09. Juli 2021  
b: Anzahl der Patient:innen: Intention-to-Treat Population mit Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs, Siewert Typ I und CPS ≥ 1  
c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten  
d: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate  
e: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme)  
CPS: Combined Positive Score; KI: Konfidenzintervall

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein numerischer jedoch nicht statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR [95 %-KI]: 0,78 [0,48; 1,27]; p = 0,324). Die Überlebenszeit lag bei Patient:innen, die mit Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie behandelt wurden, im Median bei 12,7 Monaten und bei Patient:innen im Vergleichsarm bei 10,1 Monaten (Tabelle 4-28; Abbildung 4). Die Überlebensrate zu Monat 24 beträgt 32,4 % im Interventionsarm und 18,6 % im Kontrollarm (Tabelle 4-29).



Study: KEYNOTE 590 (Database Cutoff Date: 09JUL2021)  
Overall Survival

Abbildung 4: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesamtüberleben (KEYNOTE 590)

Tabelle 4-29: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben zu spezifischen Zeitpunkten aus der Studie KEYNOTE 590

Gesamtüberleben	Studie: KEYNOTE 590 <sup>a</sup>	
	Pembrolizumab + Chemotherapie N <sup>b</sup> = 37	Chemotherapie N <sup>b</sup> = 43
<b>Kaplan-Meier Rate zu einem spezifischen Zeitpunkt, % [95%-KI]<sup>c</sup></b>		
Monat 3	91,9 [76,9; 97,3]	97,7 [84,6; 99,7]
Monat 6	73,0 [55,6; 84,4]	81,4 [66,2; 90,2]
Monat 9	62,2 [44,6; 75,6]	55,8 [39,8; 69,1]
Monat 12	51,4 [34,4; 65,9]	41,9 [27,1; 55,9]
Monat 18	40,5 [24,9; 55,7]	32,6 [19,3; 46,5]
Monat 24	32,4 [18,2; 47,5]	18,6 [8,7; 31,4]

a: Datenschnitt: 09. Juli 2021  
b: Anzahl der Patient:innen: Intention-to-Treat Population mit Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs, Siewert Typ I und CPS ≥ 1  
c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten  
CPS: Combined Positive Score; KI: Konfidenzintervall

**Studie KEYNOTE 062**

Tabelle 4-30: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben aus der Studie KEYNOTE 062

Studie: KEYNOTE 062 <sup>a</sup>	Pembrolizumab + Chemotherapie			Chemotherapie			Pembrolizumab + Chemotherapie vs. Chemotherapie	
	N <sup>b</sup>	Patient:innen mit Ereignis	Mediane Ereigniszeit <sup>c</sup> in Monaten [95 %-KI]	N <sup>b</sup>	Patient:innen mit Ereignis	Mediane Ereigniszeit <sup>c</sup> in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] <sup>d</sup>	p-Wert <sup>d,e</sup>
		n (%)			n (%)			
Gesamtüberleben	255	226 (88,6)	12,5 [11,1; 13,9]	250	235 (94,0)	11,1 [9,2; 12,8]	0,85 [0,70; 1,02]	0,075

a: Datenschnitt: 19. April 2021  
b: Anzahl der Patient:innen: Intention-to-Treat Population mit 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) Krankheitsstatus (lokal fortgeschritten vs. metastasierender Erkrankung) und Behandlung mit Fluoropyrimidinen (5-FU vs. Capecitabin) 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; CPS: Combined Positive Score; KI: Konfidenzintervall

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein numerischer jedoch nicht statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR [95 %-KI]: 0,85 [0,70; 1,02];  $p = 0,075$ ). Die Überlebenszeit lag bei Patient:innen, die mit Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie behandelt wurden, im Median bei 12,5 Monaten und bei Patient:innen, die Placebo in Kombination mit Chemotherapie erhalten haben, bei 11,1 Monaten (Tabelle 4-30; Abbildung 5). Die Überlebensrate zu Monat 24 beträgt 24,7 % im Interventionsarm und 18,8 % im Kontrollarm (Tabelle 4-31).

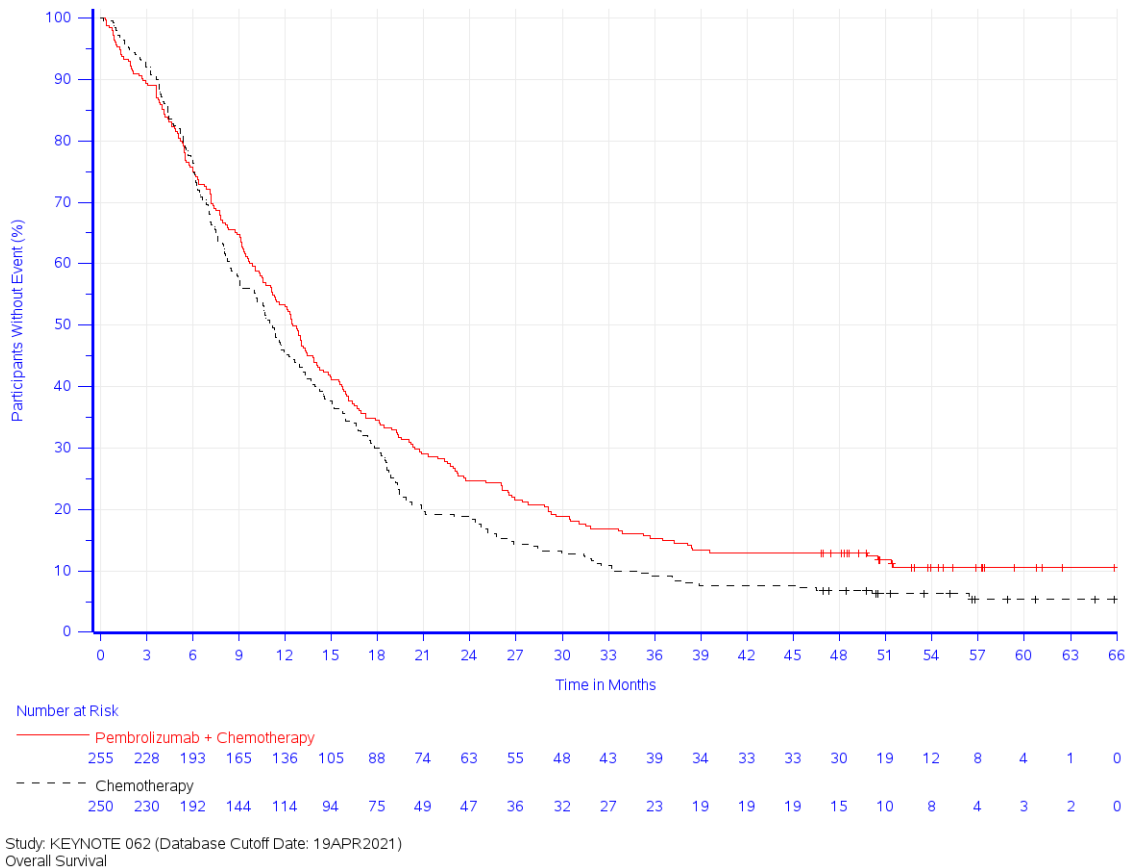


Abbildung 5: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesamtüberleben (KEYNOTE 062)

Tabelle 4-31: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben zu spezifischen Zeitpunkten aus der Studie KEYNOTE 062

Gesamtüberleben	Studie: KEYNOTE 062 <sup>a</sup>	
	Pembrolizumab + Chemotherapie N <sup>b</sup> = 255	Chemotherapie N <sup>b</sup> = 250
<b>Kaplan-Meier Rate zu einem spezifischen Zeitpunkt, % [95%-KI]<sup>c</sup></b>		
Monat 6	75,7 [69,9; 80,5]	76,8 [71,1; 81,6]
Monat 12	53,3 [47,0; 59,2]	45,6 [39,3; 51,6]
Monat 18	34,5 [28,7; 40,3]	30,0 [24,4; 35,7]
Monat 24	24,7 [19,6; 30,1]	18,8 [14,2; 23,9]
a: Datenschnitt: 19. April 2021 b: Anzahl der Patient:innen: Intention-to-Treat Population mit CPS ≥ 1 c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten CPS: Combined Positive Score; 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

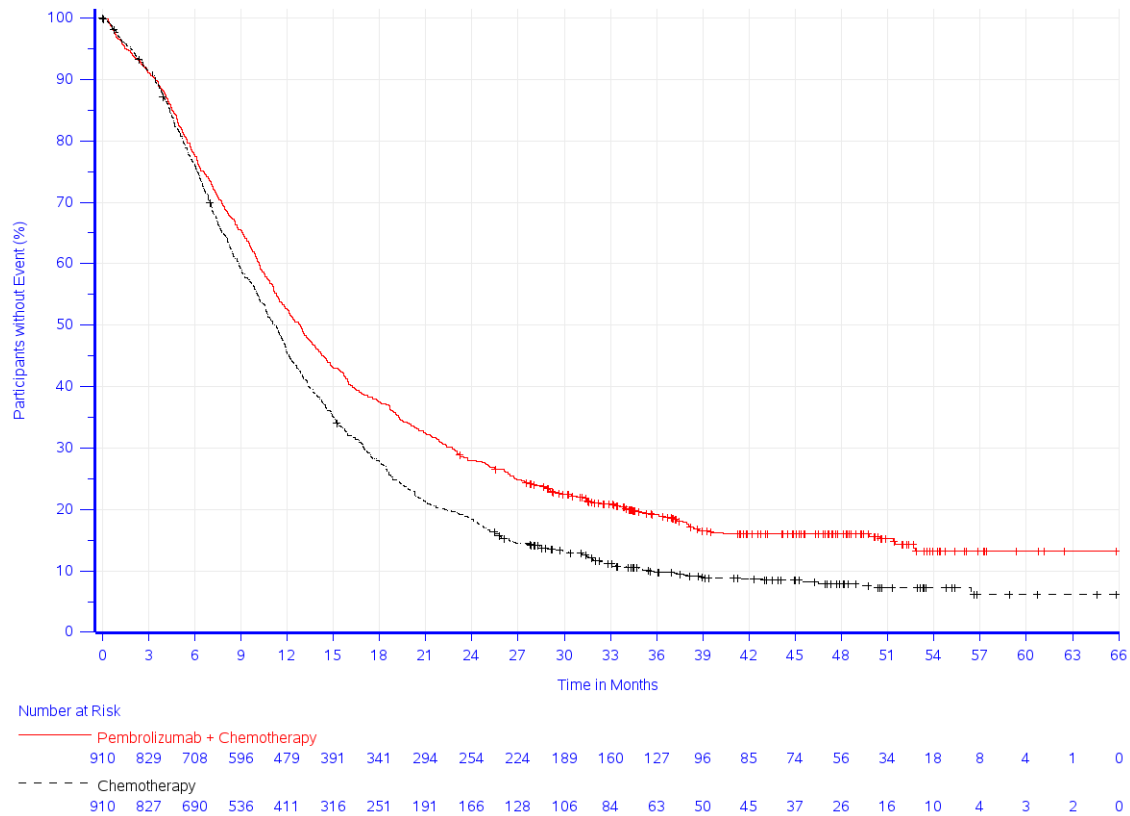
einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Tabelle 4-32: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben aus der Meta-Analyse

Studie: KEYNOTE 859 + KEYNOTE 062 + KEYNOTE 590 <sup>a</sup>	Pembrolizumab + Chemotherapie		Chemotherapie		Pembrolizumab + Chemotherapie vs. Chemotherapie	
	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>c</sup> in Monaten [95 %-KI]	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>c</sup> in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] <sup>d</sup>	p-Wert <sup>d,e</sup>
Gesamtüberleben	910 755 (83,0)	12,8 [11,7; 13,8]	910 821 (90,2)	11,2 [10,5; 11,9]	0,77 [0,70; 0,85]	< 0,001

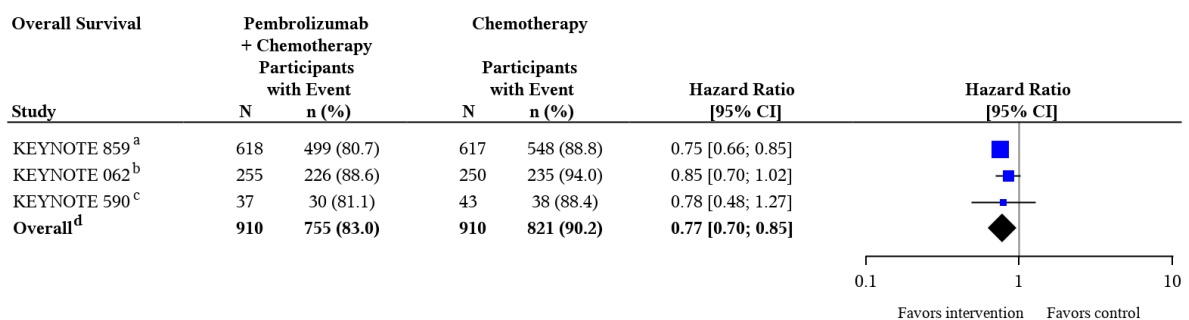
a: Datenschnitt: 22. August 2023 (KEYNOTE 859), 19. April 2021 (KEYNOTE 062), 09. Juli 2021 (KEYNOTE 590)  
b: Anzahl der Patient:innen: Intention-to-Treat Population mit CPS  $\geq$  1 (KEYNOTE 859, KEYNOTE 062), Intention-to-Treat Population mit Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs, Siewert Typ I und CPS  $\geq$  1 (KEYNOTE 590)  
c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten  
d: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung, Region (West-Europa / Israel/ Nordamerika / Australien vs. Asien vs. Rest der Welt) und Chemotherapie-Backbone (5-FU + Cisplatin vs. Capecitabin + Cisplatin vs. Capecitabin + Oxaliplatin) als Kovariate, stratifiziert nach Studie  
e: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme)  
5-FU: 5-Fluorouracil; CPS: Combined Positive Score; KI: Konfidenzintervall

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigen sich homogene Effekte in der Meta-Analyse der drei Studien. Es besteht ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie, mit einer Verringerung des Sterberisikos für die Patient:innen im Interventionsarm im Vergleich zum Kontrollarm um 23 % (HR [95 %-KI]: 0,77 [0,70; 0,85];  $p < 0,001$ ). Die Überlebenszeit lag bei Patient:innen, die mit Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie behandelt wurden, im Median bei 12,8 Monaten und bei Patient:innen, die Placebo in Kombination mit Chemotherapie erhalten haben, bei 11,2 Monaten (Tabelle 4-32; Abbildung 6). Die Überlebensrate zu Monat 24 beträgt 28,0 % im Interventionsarm und 18,4 % im Kontrollarm (Tabelle 4-33).



Study: KEYNOTE 859 (Database Cutoff Date: 22AUG2023), KEYNOTE 062 (Database Cutoff Date: 19APR2021), KEYNOTE 590 (Database Cutoff Date: 09JUL2021)  
Overall Survival

Abbildung 6: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesamtüberleben (Meta-Analyse)



Test for overall effect on KEYNOTE 859 + KEYNOTE 062 + KEYNOTE 590, p-value: < 0.001

Heterogeneity test, p-value: 0.548<sup>e</sup>

a: KEYNOTE 859 (Database Cutoff Date: 22AUG2023): Based on Cox model with treatment as a covariate stratified by Geographic region (Western Europe/Israel/North America/Australia vs. Asia vs. Rest of World), and Chemotherapy regimen (FP vs. CAPOX) with small strata collapsed as pre-specified in the sSAP

b: KEYNOTE 062 (Database Cutoff Date: 19APR2021): Based on Cox model with treatment as a covariate stratified by Geographic region (Western Europe/Israel/North America/Australia vs. Asia vs. Rest of World), Disease Status (locally advanced vs. metastatic disease) and Fluoropyrimidine treatment (5-FU vs. capecitabine) with small strata collapsed

c: KEYNOTE 590 (Database Cutoff Date: 09JUL2021): Based on Cox model with treatment as a covariate

d: Overall: Based on Cox model with treatment, Geographic region (Western Europe/Israel/North America/Australia vs. Asia vs. Rest of World) and Chemotherapy regimen (5-FU + Cisplatin vs. Capecitabine + Cisplatin vs. Capecitabine + Oxaliplatin) as covariates and stratified by study

e: Heterogeneity test: Based on Cox model with treatment, Geographic region (Western Europe/Israel/North America/Australia vs. Asia vs. Rest of World), Chemotherapy regimen (5-FU + Cisplatin vs. Capecitabine + Cisplatin vs. Capecitabine + Oxaliplatin) and study as covariates and treatment-by-study interaction (p-value of likelihood ratio test for interaction term)

Abbildung 7: Forest Plot der Meta-Analyse zum Gesamtüberleben

Tabelle 4-33: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben zu spezifischen Zeitpunkten aus der Meta-Analyse

Gesamtüberleben	Studie: KEYNOTE 859 + KEYNOTE 062 + KEYNOTE 590 <sup>a</sup>	
	Pembrolizumab + Chemotherapie N <sup>b</sup> = 910	Chemotherapie N <sup>b</sup> = 910
<b>Kaplan-Meier Rate zu einem spezifischen Zeitpunkt, % [95%-KI]<sup>c</sup></b>		
Monat 3	91,1 [89,1; 92,8]	91,3 [89,3; 93,0]
Monat 6	77,8 [75,0; 80,4]	76,3 [73,4; 78,9]
Monat 9	65,5 [62,3; 68,5]	59,3 [56,1; 62,5]
Monat 12	52,6 [49,3; 55,8]	45,5 [42,2; 48,7]
Monat 18	37,5 [34,3; 40,6]	27,9 [25,0; 30,8]
Monat 24	28,0 [25,1; 31,0]	18,4 [16,0; 21,0]
Monat 30	22,4 [19,8; 25,2]	13,1 [11,0; 15,4]
a: Datenschnitt: 22. August 2023 (KEYNOTE 859), 19. April 2021 (KEYNOTE 062), 09. Juli 2021 (KEYNOTE 590)		
b: Anzahl der Patient:innen: Intention-to-Treat Population mit CPS $\geq$ 1 (KEYNOTE 859, KEYNOTE 062), Intention-to-Treat Population mit Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs, Siewert Typ I und CPS $\geq$ 1 (KEYNOTE 590)		
c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten		
CPS: Combined Positive Score; KI: Konfidenzintervall		

#### 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 4-34: Operationalisierung des Endpunkts Zeit bis zur ersten Folgetherapie (oder Tod)

Studie	Operationalisierung
KEYNOTE 859	<p><b>Hauptanalyse</b></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 22. August 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><b>Ergänzende Analyse</b></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 August 2023 noch leben, 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 Datenschnitt vom 22. August 2023 (Langzeit-Follow-Up) verwendet.</p> <p>Alle Auswertungen erfolgen auf Grundlage der ITT-Population mit PD-L1 CPS <math>\geq 1</math>.</p>
KEYNOTE 590	<p>Siehe Studie KEYNOTE 859</p> <p>Für die Auswertungen wird der Datenschnitt vom 09. Juli 2021 (Langzeit-Follow-Up) verwendet.</p>
KEYNOTE 062	<p>Siehe Studie KEYNOTE 859</p> <p>Für die Auswertungen wird der Datenschnitt vom 19. April 2021 (Langzeit-Follow-Up) verwendet.</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 4-35: 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 859	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
KEYNOTE 590	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
KEYNOTE 062	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ITT: Intention-To-Treat						

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Die Endpunkte Zeit bis zur ersten Folgetherapie (oder Tod) wurden sowohl in der Studie KEYNOTE 859, KEYNOTE 590 als auch in der Studie KEYNOTE 062 innerhalb der ITT-Population ausgewertet. Diese schloss alle randomisierten Patient:innen ein, unabhängig davon, ob sie die Studienmedikation erhalten haben oder nicht. Da bei allen drei Studien die relevante Studienmedikation doppelblind gegeben wurde, waren sowohl die Patient:innen als auch das Prüfpersonal über den gesamten Behandlungsverlauf verblindet. Sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren, liegen in keiner der drei 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 allen drei Studien 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.*

### Studie KEYNOTE 859

#### Hauptanalyse

Tabelle 4-36: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod aus der Studie KEYNOTE 859

Studie: KEYNOTE 859 <sup>a</sup>	Pembrolizumab + Chemotherapie		Chemotherapie		Pembrolizumab + Chemotherapie vs. Chemotherapie	
	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>c</sup> in Monaten [95 %-KI]	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>c</sup> in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] <sup>d</sup>	p-Wert <sup>d,e</sup>
Onkologische Folgetherapie oder Tod	618 542 (87,7)	8,4 [7,6; 9,1]	617 588 (95,3)	7,2 [6,9; 7,6]	0,72 [0,64; 0,81]	< 0,001

a: Datenschnitt: 22. August 2023

Studie: KEYNOTE 859 <sup>a</sup>	Pembrolizumab + Chemotherapie			Chemotherapie			Pembrolizumab + Chemotherapie vs. Chemotherapie	
	Patient:innen mit Ereignis		Mediane Ereigniszeit <sup>c</sup> in Monaten [95 %-KI]	Patient:innen mit Ereignis		Mediane Ereigniszeit <sup>c</sup> in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] <sup>d</sup>	p-Wert <sup>d,e</sup>
	N <sup>b</sup>	n (%)	N <sup>b</sup>	n (%)				
b: Anzahl der Patient:innen: Intention-to-Treat Population mit 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, wie im sSAP präspezifiziert, 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; sSAP: ergänzender statistischer Analyseplan								

Für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie gegenüber Placebo in Kombination mit Chemotherapie (HR [95 %-KI]: 0,72 [0,64; 0,81]; p < 0,001). Die mediane Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod lag bei Patient:innen, die mit Pembrolizumab behandelt wurden, bei 8,4 Monaten und bei Patient:innen, die Placebo in Kombination mit Chemotherapie erhalten haben, bei 7,2 Monaten (Tabelle 4-36; Abbildung 8).

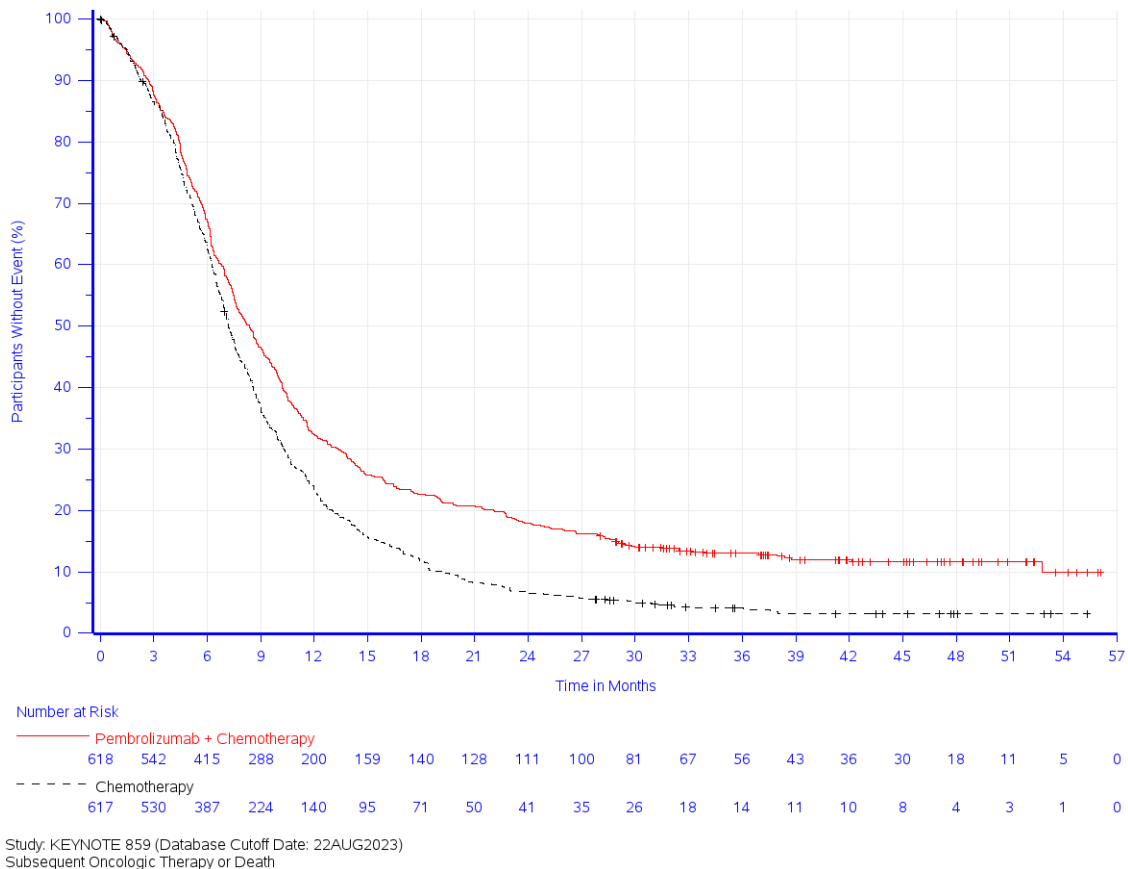


Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod (KEYNOTE 859)

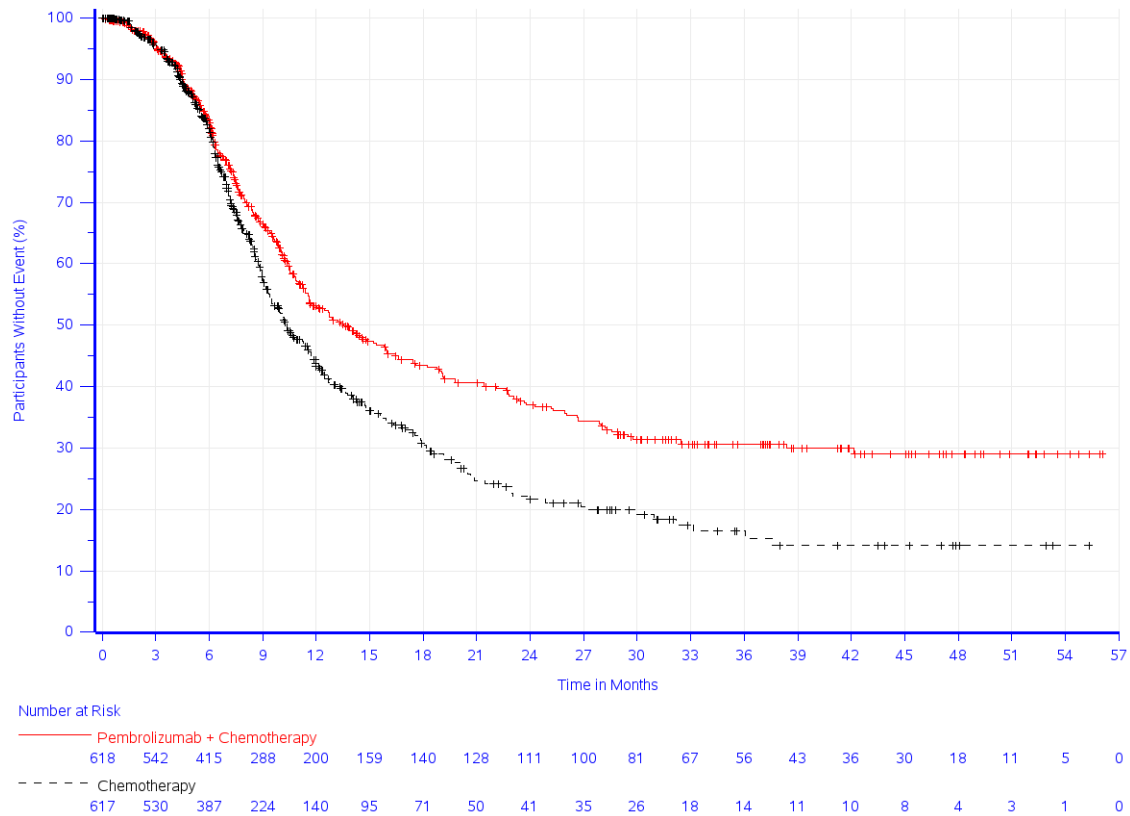
**Ergänzende Analyse**

Tabelle 4-37: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie aus der Studie KEYNOTE 859

Studie: KEYNOTE 859 <sup>a</sup>	Pembrolizumab + Chemotherapie			Chemotherapie			Pembrolizumab + Chemotherapie vs. Chemotherapie	
	N <sup>b</sup>	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>c</sup> in Monaten [95 %-KI]	N <sup>b</sup>	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>c</sup> in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] <sup>d</sup>	p-Wert <sup>d,e</sup>
Onkologische Folgetherapie	618	298 (48,2)	13,6 [11,6; 16,0]	617	314 (50,9)	10,3 [9,4; 11,7]	0,73 [0,63; 0,86]	< 0,001

a: Datenschnitt: 22. August 2023  
b: Anzahl der Patient:innen: Intention-to-Treat Population mit 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, wie im sSAP präspezifiziert, 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; sSAP: ergänzender statistischer Analyseplan

Die ergänzende Analyse Zeit bis zur ersten Folgetherapie bestätigt das Ergebnis der Hauptanalyse, auch hier liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie vor (HR [95 %-KI]: 0,73 [0,63; 0,86];  $p < 0,001$ ). Die mediane Zeit bis zur ersten Folgetherapie lag bei Patient:innen, die mit Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie behandelt wurden, im Median bei 13,6 Monaten und bei Patient:innen, die Placebo in Kombination mit Chemotherapie erhalten haben, bei 10,3 Monaten (Tabelle 4-37; Abbildung 9).



Study: KEYNOTE 859 (Database Cutoff Date: 22AUG2023)  
Subsequent Oncologic Therapy

Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie (KEYNOTE 859)

**Ergänzende Übersicht der ersten Folgetherapien**

Nachfolgend sind die jeweiligen ersten onkologischen Folgetherapien (Tabelle 4-38) und die ersten onkologischen systemischen Folgetherapien (Tabelle 4-39) für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod bzw. Zeit bis zur ersten Folgetherapie aufgeführt.

Tabelle 4-38: Übersicht der ersten onkologischen Folgetherapien in der Studie KEYNOTE 859

Erste onkologische Folgetherapie	Studie: KEYNOTE 859 <sup>a</sup>	
	Pembrolizumab + Chemotherapie N <sup>b</sup> = 618	Chemotherapie N <sup>b</sup> = 617
<b>Erste onkologische Folgetherapie, n (%)</b>		
Erste Folgetherapie war eine systemische Therapie	274 (44,3)	280 (45,4)
Erste Folgetherapie war eine Radiotherapie	24 (3,9)	33 (5,3)
Erste Folgetherapie war eine systemische Therapie und Radiotherapie <sup>c</sup>	0 (0,0)	1 (0,2)
Verstorben ohne eine Folgetherapie erhalten zu haben	244 (39,5)	274 (44,4)
Haben keine Folgetherapie erhalten	76 (12,3)	29 (4,7)
a: Datenschnitt: 22. August 2023 b: Anzahl der Patient:innen: Intention-to-Treat Population mit CPS ≥ 1 c: Patient:innen die sowohl eine systemische Therapie, als auch Radiotherapie erhalten haben, werden nur einmal in der kombinierten Kategorie gewertet CPS: Combined Positive Score		

Tabelle 4-39: Übersicht der ersten onkologischen systemischen Folgetherapien in der Studie KEYNOTE 859

Studie: KEYNOTE 859 <sup>a</sup> Therapiekategorie <sup>b</sup> Therapiebegriff <sup>c</sup>	Patient:innen mit Ereignis n (%)	
	Pembrolizumab + Chemotherapie (N <sup>d</sup> = 618)	Chemotherapie (N <sup>d</sup> = 617)
Patienten, die als erstes eine systemische Folgetherapie erhalten haben	274 (44,34)	281 (45,54)
Chemotherapie	251 (40,61)	264 (42,79)
Paclitaxel	118 (19,09)	132 (21,39)
Fluorouracil	48 (7,77)	49 (7,94)
Irinotecan	43 (6,96)	48 (7,78)
Docetaxel	28 (4,53)	28 (4,54)
nab-Paclitaxel	25 (4,05)	22 (3,57)
Capecitabin	18 (2,91)	20 (3,24)
Oxaliplatin	11 (1,78)	24 (3,89)
Gimeracil; Oteracil Kalium; Tegafur	18 (2,91)	10 (1,62)
Cisplatin	17 (2,75)	9 (1,46)
Carboplatin	9 (1,46)	6 (0,97)
Irinotecan Hydrochlorid	6 (0,97)	2 (0,32)
Etoposid	1 (0,16)	1 (0,16)
Tegafur	1 (0,16)	1 (0,16)
Antineoplastische Therapien	1 (0,16)	0 (0,00)
Doxorubicin Hydrochlorid	1 (0,16)	0 (0,00)
Epirubicin	0 (0,00)	1 (0,16)
Andere antineoplastische Wirkstoffe	0 (0,00)	1 (0,16)
Raltitrexed	0 (0,00)	1 (0,16)
Andere	54 (8,74)	52 (8,43)
Kalziumfolinat	19 (3,07)	19 (3,08)
Folinsäure	5 (0,81)	9 (1,46)
Weitere Arzneimittel	5 (0,81)	6 (0,97)
Calciumlevofolinat	5 (0,81)	4 (0,65)
Prüfpräparat	5 (0,81)	4 (0,65)
GSK 2636771	2 (0,32)	2 (0,32)
Varlitinib	1 (0,16)	2 (0,32)
ASTRAGALUS MONGHOLICUS ROOT;BEAR BILE;CORNUS OFFICINALIS FRUIT;CURCUMA SPP.	2 (0,32)	0 (0,00)
Bintrafusp Alfa	0 (0,00)	2 (0,32)
VACTOSERTIB	0 (0,00)	2 (0,32)
ASCIMINIB	1 (0,16)	0 (0,00)
ASTRAGALUS SPP. ROOT;BUPLEURUM SPP. ROOT;CAMPTOTHECA ACUMINATA SEED;CURCUMA CERLASERTIB	0 (0,00)	1 (0,16)
Cetuximab	1 (0,16)	0 (0,00)
ELZOVANTINIB	1 (0,16)	0 (0,00)
IPATASERTIB	1 (0,16)	0 (0,00)
OBI-888	1 (0,16)	0 (0,00)
PORIA COCOS SCLEROTIUM	0 (0,00)	1 (0,16)
THOR 707	1 (0,16)	0 (0,00)
Tocilizumab	1 (0,16)	0 (0,00)
UNSPECIFIED HERBAL AND TRADITIONAL MEDICINE	1 (0,16)	0 (0,00)
VISCUM ALBUM HERB	1 (0,16)	0 (0,00)
ZOLEDRONIC ACID MONOHYDRATE	0 (0,00)	1 (0,16)
PD-1/PD-L1 Immun-Checkpoint-Inhibitoren	11 (1,78)	16 (2,59)
Pembrolizumab	5 (0,81)	6 (0,97)
Nivolumab	3 (0,49)	4 (0,65)
Sintilimab	1 (0,16)	1 (0,16)
CADONILIMAB	0 (0,00)	1 (0,16)
Camrelizumab	1 (0,16)	0 (0,00)
Dostarlimab	0 (0,00)	1 (0,16)
Durvalumab	1 (0,16)	0 (0,00)
PD-1/PDL-1 (Programmed Cell Death Protein 1/Programmed Cell Death Ligand 1) Inhibitoren	0 (0,00)	1 (0,16)

Studie: KEYNOTE 859 <sup>a</sup>	Patient:innen mit Ereignis n (%)	
	Pembrolizumab + Chemotherapie (N <sup>d</sup> = 618)	Chemotherapie (N <sup>d</sup> = 617)
Therapiekategorie <sup>b</sup> Therapiebegriff <sup>c</sup>		
PENPULIMAB	0 (0,00)	1 (0,16)
Toripalimab	0 (0,00)	1 (0,16)
VEGF/VEGFR-Inhibitor	74 (11,97)	84 (13,61)
Ramucirumab	65 (10,52)	75 (12,16)
Rivoceranib Mesylate	1 (0,16)	6 (0,97)
Fruquintinib	3 (0,49)	1 (0,16)
DERAZANTINIB	2 (0,32)	0 (0,00)
Rivoceranib	1 (0,16)	1 (0,16)
Afatinib	1 (0,16)	0 (0,00)
CATEQUENTINIB	1 (0,16)	0 (0,00)
Catequentinib hydrochloride	0 (0,00)	1 (0,16)

a: Datenschnitt: 22. August 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 ein Ereignis hatte, gewertet  
d: Anzahl der Patient:innen: Intention-to-Treat Population mit CPS ≥ 1  
CPS: Combined Positive Score

## Studie KEYNOTE 590

### Hauptanalyse

Tabelle 4-40: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod aus der Studie KEYNOTE 590

Studie: KEYNOTE 590 <sup>a</sup>	Pembrolizumab + Chemotherapie			Chemotherapie			Pembrolizumab + Chemotherapie vs. Chemotherapie	
	N <sup>b</sup>	Patient:innen mit Ereignis	Mediane Ereigniszeit <sup>c</sup> in Monaten	N <sup>b</sup>	Patient:innen mit Ereignis	Mediane Ereigniszeit <sup>c</sup> in Monaten	Hazard Ratio	p-Wert <sup>d,e</sup>
		n (%)	[95 %-KI]		n (%)	[95 %-KI]		
Onkologische Folgetherapie oder Tod	37	34 (91,9)	6,9 [5,9; 10,1]	43	43 (100,0)	6,9 [5,5; 8,2]	0,67 [0,42; 1,07]	0,093

a: Datenschnitt: 09. Juli 2021  
b: Anzahl der Patient:innen: Intention-to-Treat Population mit Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs, Siewert Typ I und CPS ≥ 1  
c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten  
d: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate  
e: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme)  
CPS: Combined Positive Score; KI: Konfidenzintervall

Für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR [95 %-KI]: 0,67 [0,42; 1,07]; p = 0,093). Die mediane Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod lag in beiden Studienarmen bei 6,9 Monaten (Tabelle 4-40; Abbildung 10).

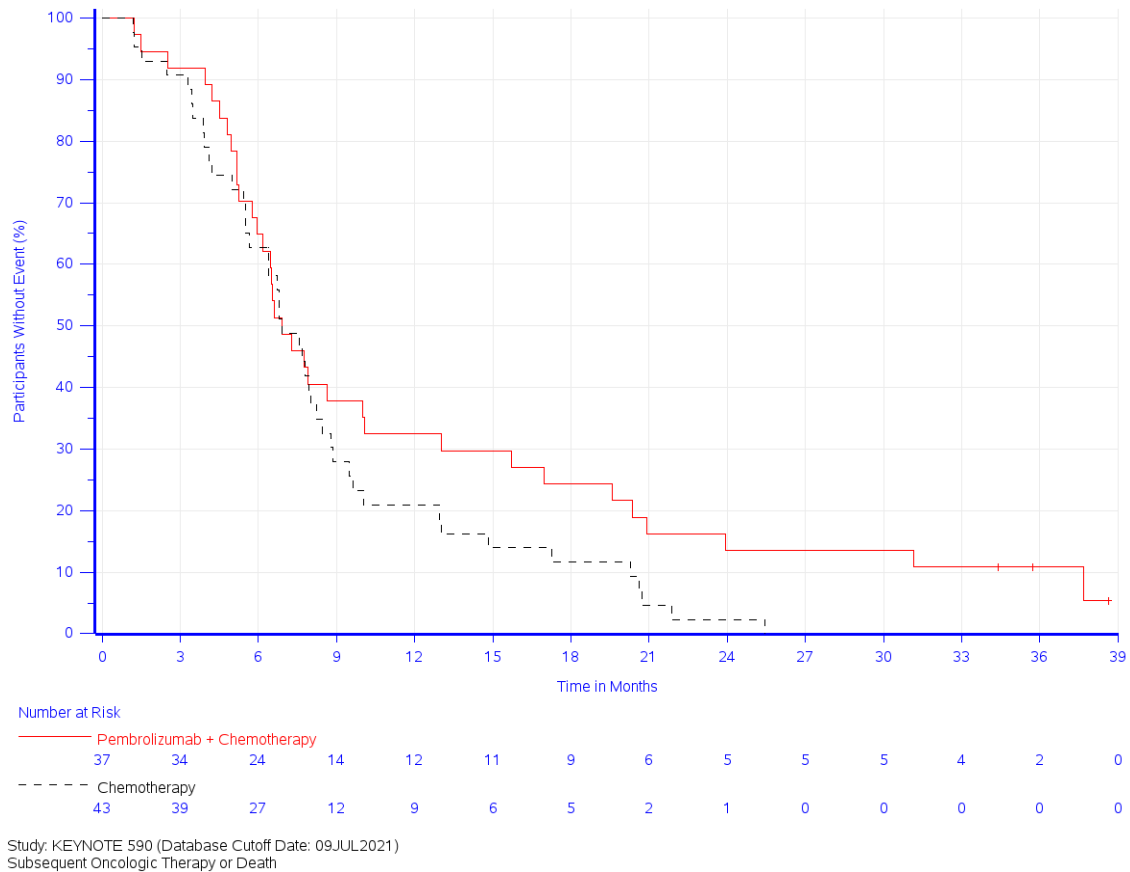


Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod (KEYNOTE 590)

**Ergänzende Analyse**

Tabelle 4-41: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie aus der Studie KEYNOTE 590

Studie: KEYNOTE 590 <sup>a</sup>	Pembrolizumab + Chemotherapie		Chemotherapie		Pembrolizumab + Chemotherapie vs. Chemotherapie	
	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>c</sup> in Monaten [95 %-KI]	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>c</sup> in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] <sup>d</sup>	p-Wert <sup>d,e</sup>
Onkologische Folgetherapie	37 16 (43,2)	20,4 [7,3; 31,1]	43 28 (65,1)	8,8 [6,8; 13,0]	0,46 [0,24; 0,88]	0,019

a: Datenschnitt: 09. Juli 2021  
 b: Anzahl der Patient:innen: Intention-to-Treat Population mit Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs, Siewert Typ I und CPS ≥ 1  
 c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten  
 d: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate  
 e: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme)  
 CPS: Combined Positive Score; KI: Konfidenzintervall

Bei der ergänzenden Analyse Zeit bis zur ersten Folgetherapie zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie



gegenüber Placebo in Kombination mit Chemotherapie (HR [95 %-KI]: 0,46 [0,24; 0,88];  $p = 0,019$ ). Die mediane Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod lag bei Patient:innen, die mit Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie behandelt wurden, bei 20,4 Monaten und bei Patient:innen, die Placebo in Kombination mit Chemotherapie erhalten haben, bei 8,8 Monaten (Tabelle 4-41; Abbildung 11).

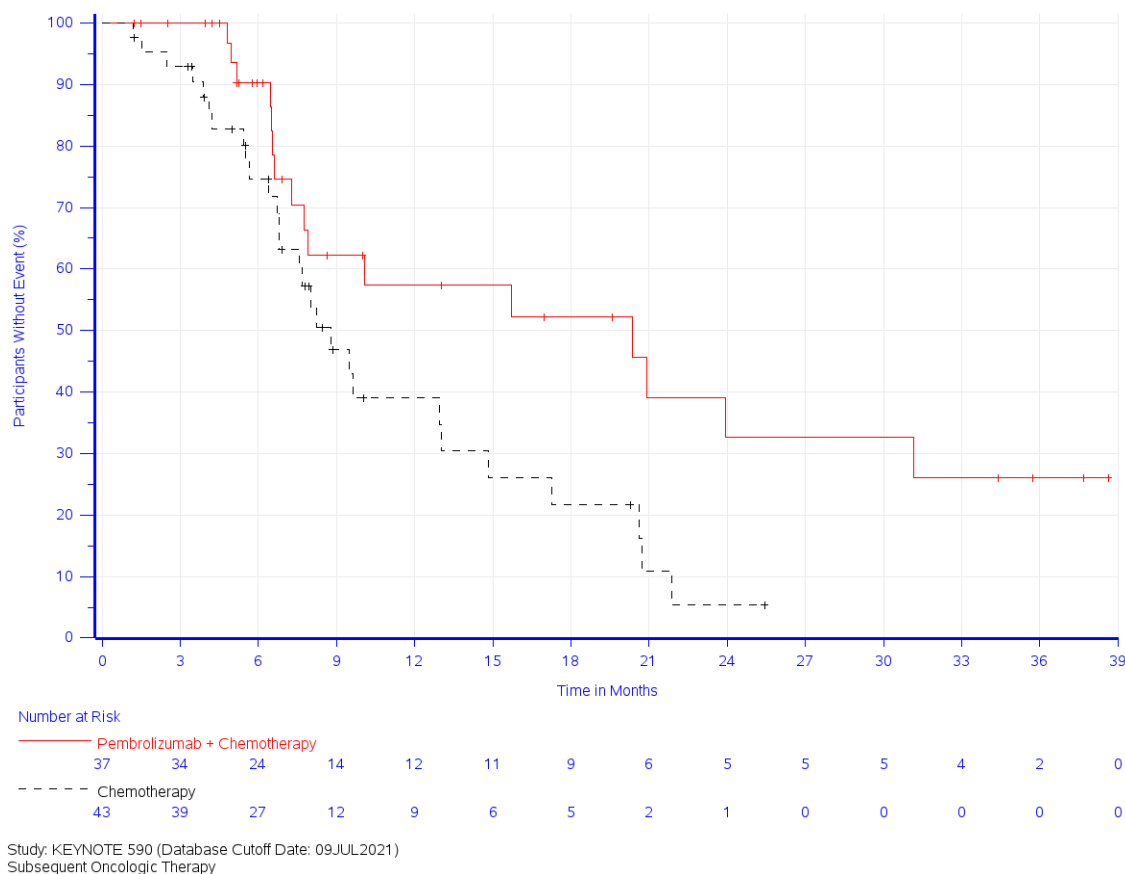


Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie (KEYNOTE 590)

### ***Ergänzende Übersicht der ersten Folgetherapien***

Nachfolgend sind die jeweiligen ersten onkologischen Folgetherapien (Tabelle 4-42) und die ersten onkologischen systemischen Folgetherapien (Abbildung 39) für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod bzw. Zeit bis zur ersten Folgetherapie aufgeführt.

Tabelle 4-42: Übersicht der ersten onkologischen Folgetherapien in der Studie KEYNOTE 590

Erste onkologische Folgetherapie	Studie: KEYNOTE 590 <sup>a</sup>	
	Pembrolizumab + Chemotherapie N <sup>b</sup> = 37	Chemotherapie N <sup>b</sup> = 43
<b>Erste onkologische Folgetherapie, n (%)</b>		
Erste Folgetherapie war eine systemische Therapie	14 (37,8)	23 (53,5)
Erste Folgetherapie war eine Radiotherapie	2 (5,4)	5 (11,6)

Erste onkologische Folgetherapie	Studie: KEYNOTE 590 <sup>a</sup>	
	Pembrolizumab + Chemotherapie N <sup>b</sup> = 37	Chemotherapie N <sup>b</sup> = 43
Erste Folgetherapie war eine systemische Therapie und Radiotherapie <sup>c</sup>	0 (0,0)	0 (0,0)
Verstorben ohne eine Folgetherapie erhalten zu haben	18 (48,6)	15 (34,9)
Haben keine Folgetherapie erhalten	3 (8,1)	0 (0,0)

a: Datenschnitt: 09. Juli 2021  
b: Anzahl der Patient:innen: Intention-to-Treat Population mit Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs, Siewert Typ I und CPS  $\geq$  1  
c: Patient:innen die sowohl eine systemische Therapie, als auch Radiotherapie erhalten haben, werden nur einmal in der kombinierten Kategorie gewertet  
CPS: Combined Positive Score

Tabelle 4-43: Übersicht der ersten onkologischen systemischen Folgetherapien in der Studie KEYNOTE 590

Studie: KEYNOTE 590 <sup>a</sup> Therapiekategorie <sup>b</sup> Therapiebeginn <sup>c</sup>	Patient:innen mit Ereignis n (%)	
	Pembrolizumab + Chemotherapie (N <sup>d</sup> = 37)	Chemotherapie (N <sup>d</sup> = 43)
Patienten, die als erstes eine systemische Folgetherapie erhalten haben	14 (37,84)	23 (53,49)
Antineoplastische und Immunmodulierende Therapien	13 (35,14)	23 (53,49)
Paclitaxel	5 (13,51)	12 (27,91)
Ramucirumab	4 (10,81)	8 (18,60)
Fluorouracil	4 (10,81)	7 (16,28)
Oxaliplatin	4 (10,81)	3 (6,98)
Irinotecan	1 (2,70)	4 (9,30)
Cisplatin	1 (2,70)	2 (4,65)
Nab-Paclitaxel	1 (2,70)	2 (4,65)
Carboplatin	0 (0,00)	2 (4,65)
Capecitabin	1 (2,70)	0 (0,00)
Docetaxel	1 (2,70)	0 (0,00)
Gimeracil (+) Oteracil (+) Tegafur	1 (2,70)	0 (0,00)
Blut und blutbildende Organe	0 (0,00)	1 (2,33)
Folsäure	0 (0,00)	1 (2,33)
Verschiedene	4 (10,81)	4 (9,30)
Calciumfolinat	2 (5,41)	2 (4,65)
Folinsäure	0 (0,00)	2 (4,65)
[composition unspecified]	1 (2,70)	0 (0,00)
(L)-Calciumfolinat	1 (2,70)	0 (0,00)

a: Datenschnitt: 09. Juli 2021  
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 ein Ereignis hatte, gewertet  
d: Anzahl der Patient:innen: Intention-to-Treat Population mit Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs, Siewert Typ I und CPS  $\geq$  1  
CPS: Combined Positive Score

**Studie KEYNOTE 062****Hauptanalyse**

Tabelle 4-44: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod in der Studie KEYNOTE 062

Studie: KEYNOTE 062 <sup>a</sup>	Pembrolizumab + Chemotherapie			Chemotherapie			Pembrolizumab + Chemotherapie vs. Chemotherapie	
	N <sup>b</sup>	Patient:innen mit Ereignis	Mediane Ereigniszeit <sup>c</sup> in Monaten [95 %-KI]	N <sup>b</sup>	Patient:innen mit Ereignis	Mediane Ereigniszeit <sup>c</sup> in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] <sup>d</sup>	p-Wert <sup>d,e</sup>
		n (%)			n (%)			
Onkologische Folgetherapie oder Tod	255	234 (91,8)	8,1 [7,2; 9,0]	250	246 (98,4)	6,5 [6,0; 7,4]	0,73 [0,61; 0,87]	< 0,001

a: Datenschnitt: 19. April 2021  
b: Anzahl der Patient:innen: Intention-to-Treat Population mit 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) Krankheitsstatus (lokal fortgeschritten vs. metastasierender Erkrankung) und Behandlung mit Fluoropyrimidinen (5-FU vs. Capecitabin) 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; CPS: Combined Positive Score; KI: Konfidenzintervall

Für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie gegenüber Placebo in Kombination mit Chemotherapie (HR [95 %-KI]: 0,73 [0,61; 0,87];  $p < 0,001$ ). Die mediane Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod lag bei Patient:innen, die mit Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie behandelt wurden, bei 8,1 Monaten und bei Patient:innen, die Placebo in Kombination mit Chemotherapie erhalten haben, bei 6,5 Monaten (Tabelle 4-44; Abbildung 12).

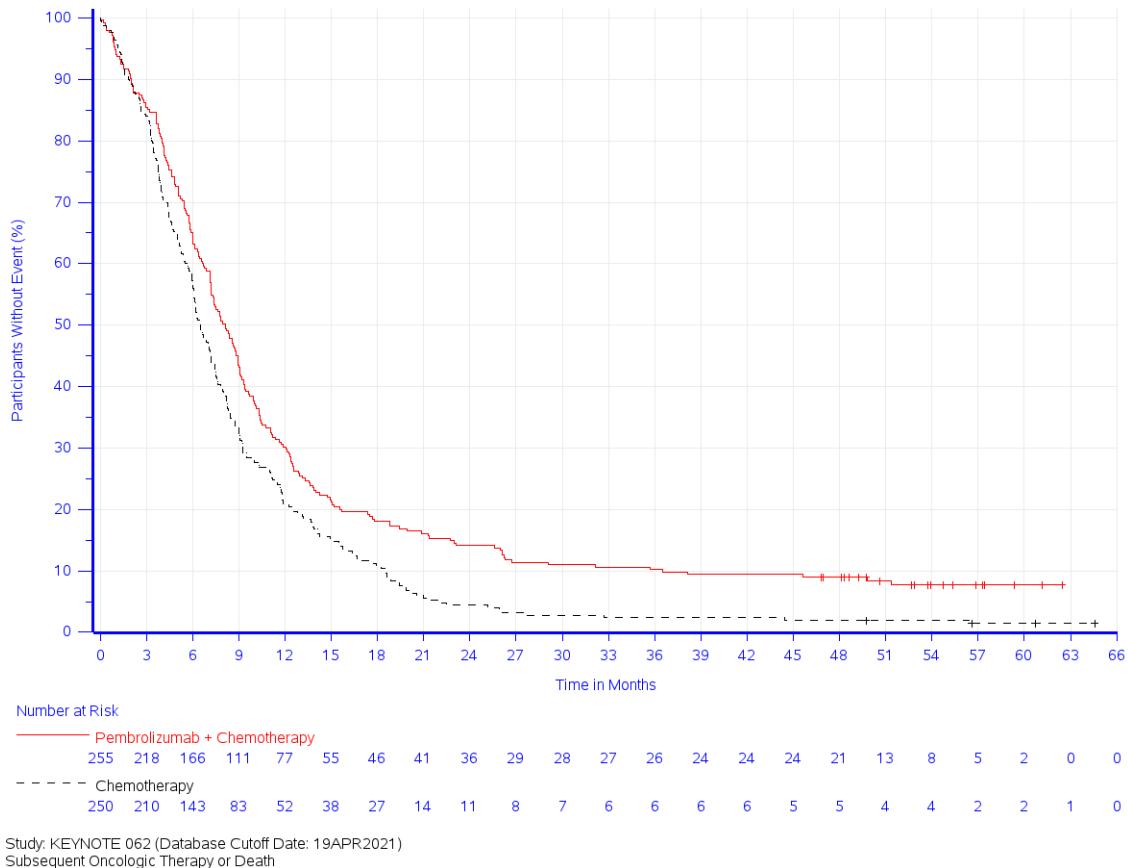


Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod (KEYNOTE 062)

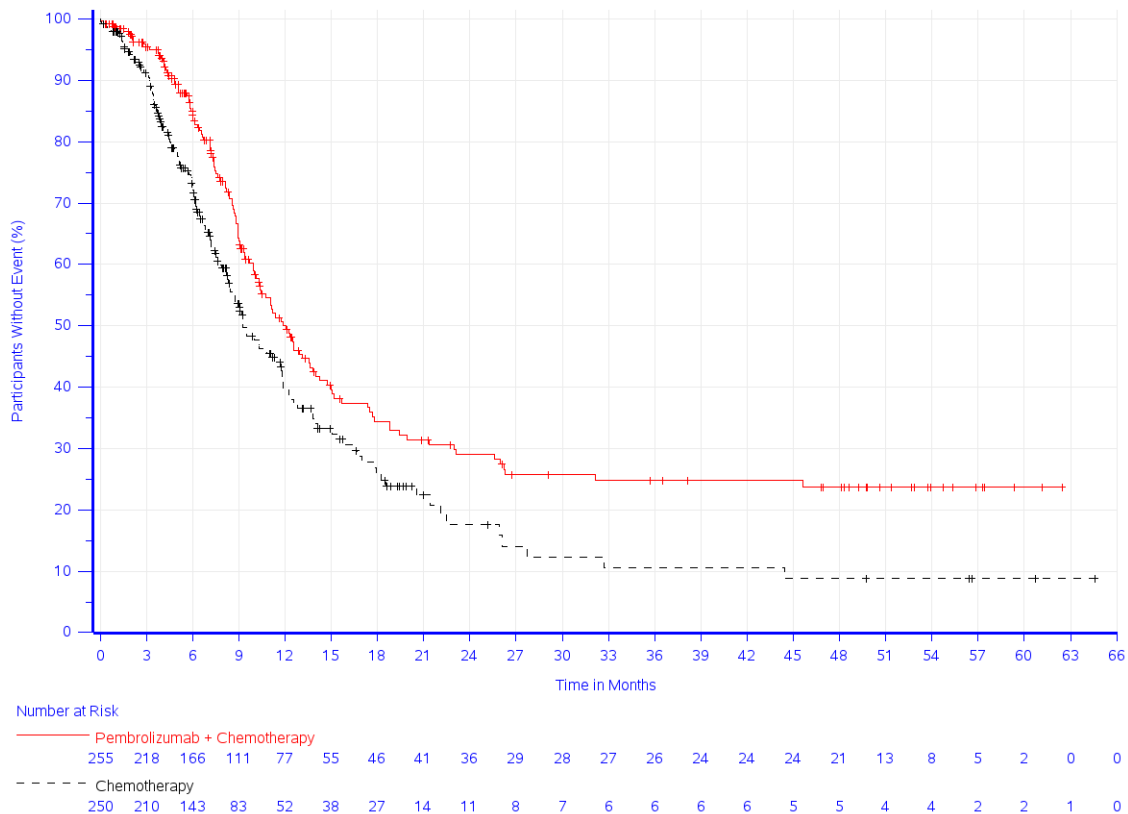
**Ergänzende Analyse**

Tabelle 4-45: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie in der Studie KEYNOTE 062

Studie: KEYNOTE 062 <sup>a</sup>	Pembrolizumab + Chemotherapie			Chemotherapie			Pembrolizumab + Chemotherapie vs. Chemotherapie	
	N <sup>b</sup>	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>c</sup> in Monaten [95 %-KI]	N <sup>b</sup>	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>c</sup> in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] <sup>d</sup>	p-Wert <sup>d,e</sup>
Onkologische Folgetherapie	255	128 (50,2)	12,1 [10,3; 13,8]	250	141 (56,4)	9,2 [8,3; 11,8]	0,67 [0,52; 0,85]	0,001

a: Datenschnitt: 19. April 2021  
 b: Anzahl der Patient:innen: Intention-to-Treat Population mit 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) Krankheitsstatus (lokal fortgeschritten vs. metastasierender Erkrankung) und Behandlung mit Fluoropyrimidinen (5-FU vs. Capecitabin) falls Strata zu klein waren, wurden diese zusammengelegt  
 e: Zweistufiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme)  
 5-FU: 5-Fluorouracil; CPS: Combined Positive Score; KI: Konfidenzintervall

Die ergänzende Analyse Zeit bis zur ersten Folgetherapie bestätigt das Ergebnis der Hauptanalyse, auch hier liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie vor (HR [95 %-KI]: 0,67 [0,52; 0,85];  $p = 0,001$ ). Die mediane Zeit bis zur ersten Folgetherapie lag bei Patient:innen, die mit Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie behandelt wurden, im Median bei 12,1 Monaten und bei Patient:innen, die Placebo in Kombination mit Chemotherapie erhalten haben, bei 9,2 Monaten (Tabelle 4-45; Abbildung 13).



Study: KEYNOTE 062 (Database Cutoff Date: 19APR2021)  
Subsequent Oncologic Therapy

Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie (KEYNOTE 062)

### ***Ergänzende Übersicht der ersten Folgetherapien***

Nachfolgend sind die jeweiligen ersten onkologischen Folgetherapien (Tabelle 4-46) und die ersten onkologischen systemischen Folgetherapien (Tabelle 4-47) für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod bzw. Zeit bis zur ersten Folgetherapie aufgeführt.

Tabelle 4-46: Übersicht der ersten onkologischen Folgetherapien in der Studie KEYNOTE 062

Erste onkologische Folgetherapie	Studie: KEYNOTE 062 <sup>a</sup>	
	Pembrolizumab + Chemotherapie N <sup>b</sup> = 255	Chemotherapie N <sup>b</sup> = 250
<b>Erste onkologische Folgetherapie, n (%)</b>		
Erste Folgetherapie war eine systemische Therapie	116 (45,5)	133 (53,2)
Erste Folgetherapie war eine Radiotherapie	9 (3,5)	8 (3,2)
Erste Folgetherapie war eine systemische Therapie und Radiotherapie <sup>c</sup>	3 (1,2)	0 (0,0)
Verstorben ohne eine Folgetherapie erhalten zu haben	106 (41,6)	105 (42,0)
Haben keine Folgetherapie erhalten	21 (8,2)	4 (1,6)
a: Datenschnitt: 19. April 2021		
b: Anzahl der Patient:innen: Intention-to-Treat Population mit CPS ≥ 1		
c: Patient:innen die sowohl eine systemische Therapie, als auch Radiotherapie erhalten haben, werden nur einmal in der kombinierten Kategorie gewertet		
CPS: Combined Positive Score		

Tabelle 4-47: Übersicht der ersten onkologischen systemischen Folgetherapien in der Studie KEYNOTE 062

Studie: KEYNOTE 062 <sup>a</sup> Therapieklasse <sup>b</sup> Therapiebegriff <sup>c</sup>	Patient:innen mit Ereignis n (%)	
	Pembrolizumab + Chemotherapie (N <sup>d</sup> = 255)	Chemotherapie (N <sup>d</sup> = 250)
Patienten, die als erstes eine systemische Folgetherapie erhalten haben	119 (46,67)	133 (53,20)
alimentary tract and metabolism	0 (0,00)	2 (0,80)
Granisetron	0 (0,00)	2 (0,80)
Ondansetron	0 (0,00)	1 (0,40)
Antineoplastische und Immunmodulierende Therapien	118 (46,27)	131 (52,40)
Paclitaxel	68 (26,67)	68 (27,20)
Ramucirumab	43 (16,86)	41 (16,40)
Fluorouracil	18 (7,06)	26 (10,40)
Oxaliplatin	12 (4,71)	18 (7,20)
Irinotecan	14 (5,49)	13 (5,20)
Capecitabin	12 (4,71)	8 (3,20)
Docetaxel	9 (3,53)	10 (4,00)
Cisplatin	8 (3,14)	6 (2,40)
Gimeracil (+) Oteracil (+) Tegafur	4 (1,57)	5 (2,00)
Nivolumab	1 (0,39)	6 (2,40)
Pembrolizumab	1 (0,39)	4 (1,60)
Nab-Paclitaxel	2 (0,78)	2 (0,80)
Carboplatin	2 (0,78)	1 (0,40)
Irinotecan Hydrochlorid	2 (0,78)	1 (0,40)
Tislelizumab	0 (0,00)	2 (0,80)
Epirubicin	1 (0,39)	1 (0,40)
Tegafur	1 (0,39)	1 (0,40)
Trastuzumab	1 (0,39)	1 (0,40)
Afinib	0 (0,00)	1 (0,40)
Dendritische Zellen	0 (0,00)	1 (0,40)
Durvalumab	0 (0,00)	1 (0,40)
Etoposid	0 (0,00)	1 (0,40)
Regorafenib	0 (0,00)	1 (0,40)
anti-DKK1 Monoklonaler Antikörper (unspezifiziert)	1 (0,39)	0 (0,00)
Encequidar	1 (0,39)	0 (0,00)
Troxacitabin Nukleotid Prodrug (unspezifiziert)	1 (0,39)	0 (0,00)
Systemische Hormontherapien ohne Sexualhormone und Insulin	0 (0,00)	1 (0,40)
Dexamethason	0 (0,00)	1 (0,40)
Verschiedene	17 (6,67)	20 (8,00)

Studie: KEYNOTE 062 <sup>a</sup> Therapiekategorie <sup>b</sup> Therapiebegriff <sup>c</sup>	Patient:innen mit Ereignis n (%)	
	Pembrolizumab + Chemotherapie (N <sup>d</sup> = 255)	Chemotherapie (N <sup>d</sup> = 250)
Calciumfolinat	13 (5,10)	9 (3,60)
Folinsäure	1 (0,39)	5 (2,00)
(L)-Calciumfolinat	2 (0,78)	2 (0,80)
Prüfpräparat (unspezifiziert)	1 (0,39)	2 (0,80)
[composition unspecified]	0 (0,00)	1 (0,40)
Studienmedikation (nicht spezifiziert)	0 (0,00)	1 (0,40)

a: Datenschnitt: 19. April 2021  
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 ein Ereignis hatte, gewertet  
d: Anzahl der Patient:innen: Intention-to-Treat Population mit CPS ≥ 1  
CPS: Combined Positive Score

*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.*

### Hauptanalyse

Tabelle 4-48: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod aus der Meta-Analyse

Studie: KEYNOTE 859 + KEYNOTE 062 + KEYNOTE 590 <sup>a</sup>	Pembrolizumab + Chemotherapie		Chemotherapie		Pembrolizumab + Chemotherapie vs. Chemotherapie	
	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>c</sup> in Monaten [95 %-KI]	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>c</sup> in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] <sup>d</sup>	p-Wert <sup>d,e</sup>
Onkologische Folgetherapie oder Tod	910 810 (89,0)	8,1 [7,6; 8,8]	910 877 (96,4)	7,1 [6,7; 7,4]	0,72 [0,65; 0,79]	< 0,001

a: Datenschnitt: 22. August 2023 (KEYNOTE 859), 19. April 2021 (KEYNOTE 062), 09. Juli 2021 (KEYNOTE 590)  
b: Anzahl der Patient:innen: Intention-to-Treat Population mit CPS ≥ 1 (KEYNOTE 859, KEYNOTE 062), Intention-to-Treat Population mit Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs, Siewert Typ I und CPS ≥ 1 (KEYNOTE 590)  
c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten  
d: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung, Region (West-Europa / Israel/ Nordamerika / Australien vs. Asien vs. Rest der Welt) und Chemotherapie-Backbone (5-FU + Cisplatin vs. Capecitabin + Cisplatin vs. Capecitabin + Oxaliplatin) als Kovariate, stratifiziert nach Studie  
e: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme)  
5-FU: 5-Fluorouracil; CPS: Combined Positive Score; KI: Konfidenzintervall

Für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod zeigen sich homogene Effekte in der Meta-Analyse der drei Studien. Es besteht ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie gegenüber Placebo in Kombination mit Chemotherapie (HR [95 %-KI]: 0,72 [0,65; 0,79]; p < 0,001). Die mediane Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod lag bei Patient:innen, die mit Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie behandelt wurden, bei 8,1 Monaten und bei Patient:innen, die

Placebo in Kombination mit Chemotherapie erhalten haben, bei 7,1 Monaten (Tabelle 4-48; Abbildung 14).

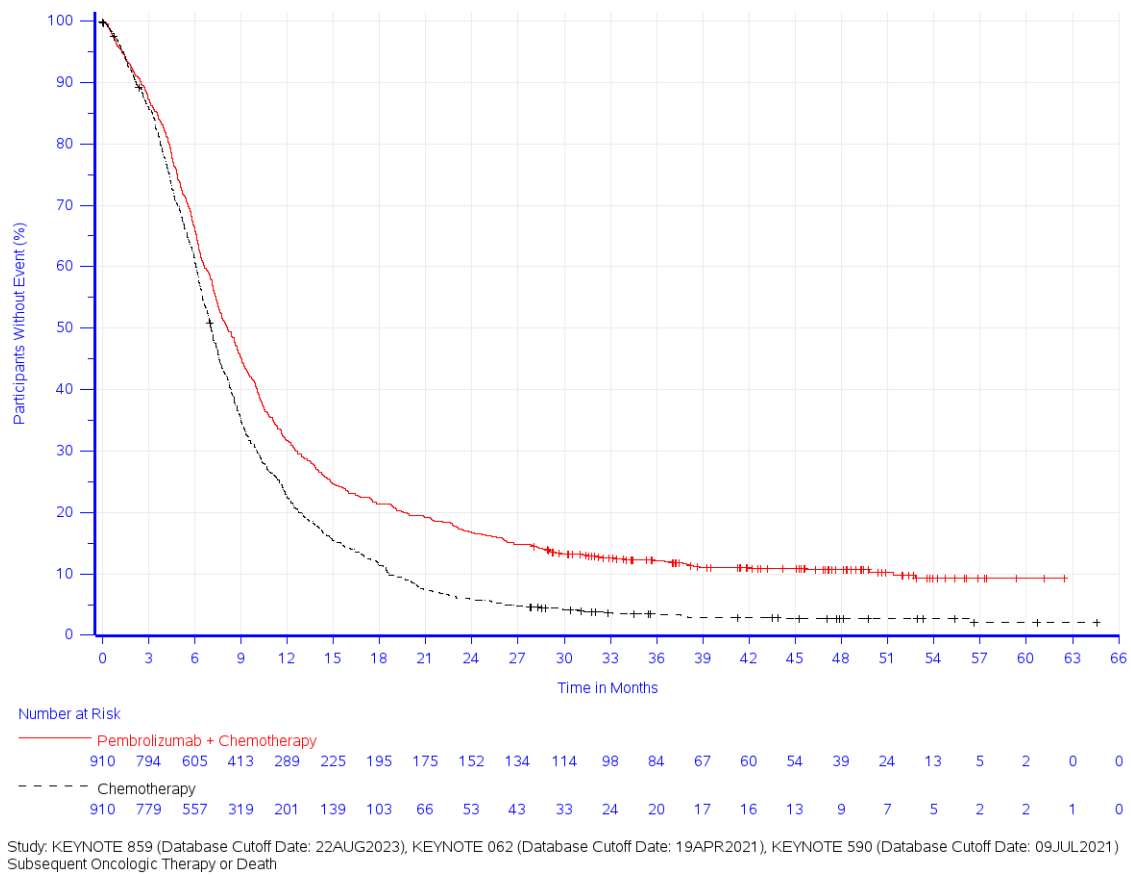
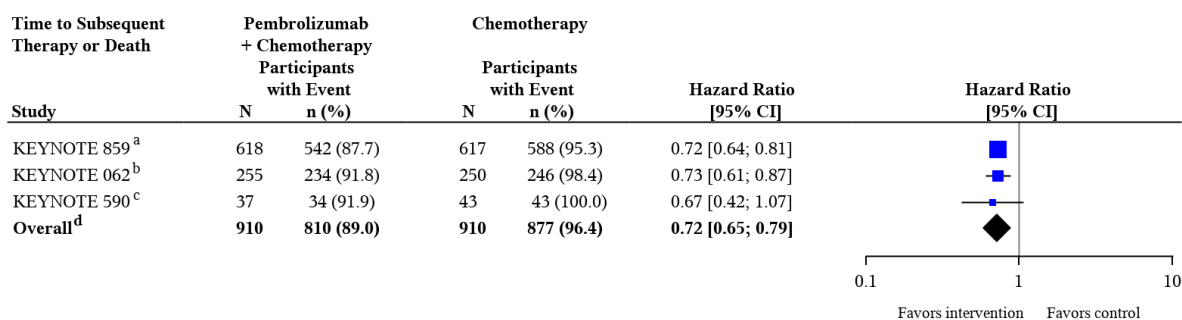


Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod (Meta-Analyse)





Test for overall effect on KEYNOTE 859 + KEYNOTE 062 + KEYNOTE 590, p-value: < 0.001

Heterogeneity test, p-value: 0.990<sup>e</sup>

- a: KEYNOTE 859 (Database Cutoff Date: 22AUG2023): Based on Cox model with treatment as a covariate stratified by Geographic region (Western Europe/Israel/North America/Australia vs. Asia vs. Rest of World), and Chemotherapy regimen (FP vs. CAPOX) with small strata collapsed as pre-specified in the sSAP
- b: KEYNOTE 062 (Database Cutoff Date: 19APR2021): Based on Cox model with treatment as a covariate stratified by Geographic region (Western Europe/Israel/North America/Australia vs. Asia vs. Rest of World), Disease Status (locally advanced vs. metastatic disease) and Fluoropyrimidine treatment (5-FU vs. capecitabine) with small strata collapsed
- c: KEYNOTE 590 (Database Cutoff Date: 09JUL2021): Based on Cox model with treatment as a covariate
- d: Overall: Based on Cox model with treatment, Geographic region (Western Europe/Israel/North America/Australia vs. Asia vs. Rest of World) and Chemotherapy regimen (5-FU + Cisplatin vs. Capecitabine + Cisplatin vs. Capecitabine + Oxaliplatin) as covariates and stratified by study
- e: Heterogeneity test: Based on Cox model with treatment, Geographic region (Western Europe/Israel/North America/Australia vs. Asia vs. Rest of World), Chemotherapy regimen (5-FU + Cisplatin vs. Capecitabine + Cisplatin vs. Capecitabine + Oxaliplatin) and study as covariates and treatment-by-study interaction (p-value of likelihood ratio test for interaction term)

Abbildung 15: Forest Plot der Meta-Analyse der Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod

**Ergänzende Analyse**

Tabelle 4-49: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie aus der Meta-Analyse

Studie: KEYNOTE 859 + KEYNOTE 062 + KEYNOTE 590 <sup>a</sup>	Pembrolizumab + Chemotherapie			Chemotherapie			Pembrolizumab + Chemotherapie vs. Chemotherapie	
	N <sup>b</sup>	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>c</sup> in Monaten [95 %-KI]	N <sup>b</sup>	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>c</sup> in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] <sup>d</sup>	p-Wert <sup>d,e</sup>
Onkologische Folgetherapie	910	442 (48,6)	12,9 [11,6; 14,8]	910	483 (53,1)	10,1 [9,2; 11,3]	0,69 [0,61; 0,79]	< 0,001

a: Datenschnitt: 22. August 2023 (KEYNOTE 859), 19. April 2021 (KEYNOTE 062), 09. Juli 2021 (KEYNOTE 590)  
 b: Anzahl der Patient:innen: Intention-to-Treat Population mit CPS ≥ 1 (KEYNOTE 859, KEYNOTE 062), Intention-to-Treat Population mit Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs, Siewert Typ I und CPS ≥ 1 (KEYNOTE 590)  
 c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten  
 d: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung, Region (West-Europa / Israel/ Nordamerika / Australien vs. Asien vs. Rest der Welt) und Chemotherapie-Backbone (5-FU + Cisplatin vs. Capecitabin + Cisplatin vs. Capecitabin + Oxaliplatin) als Kovariate, stratifiziert nach Studie  
 e: Zweistufiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme)  
 5-FU: 5-Fluorouracil; CPS: Combined Positive Score; KI: Konfidenzintervall

Auch für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie zeigen sich homogene Effekte in der Meta-Analyse der drei Studien und die Ergebnisse bestätigen die Ergebnisse der Hauptanalyse, auch hier liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie vor (HR [95 %-KI]: 0,69 [0,61; 0,79]; p < 0,001). Die mediane Zeit bis zur ersten Folgetherapie lag bei Patient:innen, die mit Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie behandelt wurden, im Median bei 12,9 Monaten und bei

Patient:innen, die Placebo in Kombination mit Chemotherapie erhalten haben, bei 10,1 Monaten (Tabelle 4-49; Abbildung 16).

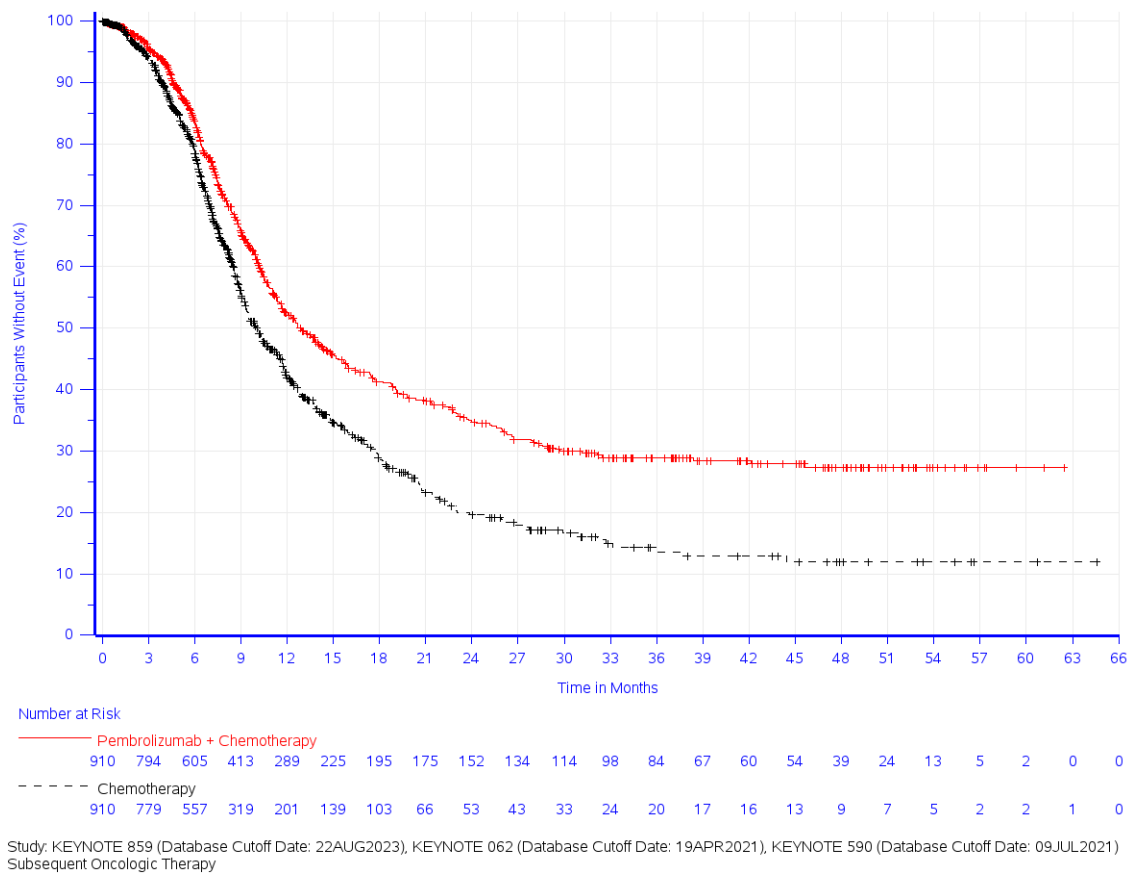
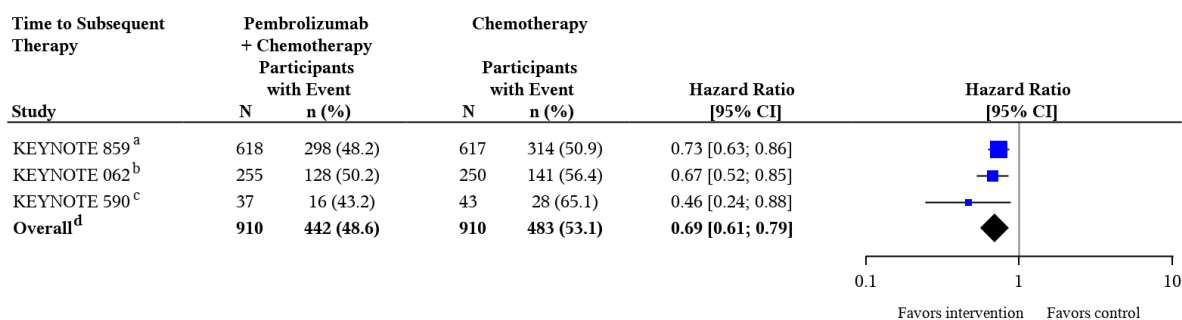


Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie (Meta-Analyse)



Test for overall effect on KEYNOTE 859 + KEYNOTE 062 + KEYNOTE 590, p-value: < 0.001

Heterogeneity test, p-value: 0.327<sup>e</sup>

- a: KEYNOTE 859 (Database Cutoff Date: 22AUG2023): Based on Cox model with treatment as a covariate stratified by Geographic region (Western Europe/Israel/North America/Australia vs. Asia vs. Rest of World), and Chemotherapy regimen (FP vs. CAPOX) with small strata collapsed as pre-specified in the sSAP
- b: KEYNOTE 062 (Database Cutoff Date: 19APR2021): Based on Cox model with treatment as a covariate stratified by Geographic region (Western Europe/Israel/North America/Australia vs. Asia vs. Rest of World), Disease Status (locally advanced vs. metastatic disease) and Fluoropyrimidine treatment (5-FU vs. capecitabine) with small strata collapsed
- c: KEYNOTE 590 (Database Cutoff Date: 09JUL2021): Based on Cox model with treatment as a covariate
- d: Overall: Based on Cox model with treatment, Geographic region (Western Europe/Israel/North America/Australia vs. Asia vs. Rest of World) and Chemotherapy regimen (5-FU + Cisplatin vs. Capecitabine + Cisplatin vs. Capecitabine + Oxaliplatin) as covariates and stratified by study
- e: Heterogeneity test: Based on Cox model with treatment, Geographic region (Western Europe/Israel/North America/Australia vs. Asia vs. Rest of World), Chemotherapy regimen (5-FU + Cisplatin vs. Capecitabine + Cisplatin vs. Capecitabine + Oxaliplatin) and study as covariates and treatment-by-study interaction (p-value of likelihood ratio test for interaction term)

Abbildung 17: Forest Plot der Meta-Analyse der Zeit bis zur ersten Folgetherapie

### Ergänzende Übersicht der ersten Folgetherapien

Nachfolgend sind die jeweiligen ersten onkologischen Folgetherapien (Tabelle 4-50) und die ersten onkologischen systemischen Folgetherapien (Tabelle 4-51) für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod bzw. Zeit bis zur ersten Folgetherapie aufgeführt.

Tabelle 4-50: Übersicht der ersten onkologischen Folgetherapien aus der Meta-Analyse

Erste onkologische Folgetherapie	Studie: KEYNOTE 859 + KEYNOTE 062 + KEYNOTE 590 <sup>a</sup>	
	Pembrolizumab + Chemotherapie N <sup>b</sup> = 910	Chemotherapie N <sup>b</sup> = 910
<b>Erste onkologische Folgetherapie, n (%)</b>		
Erste Folgetherapie war eine systemische Therapie	404 (44,4)	436 (47,9)
Erste Folgetherapie war eine Radiotherapie	35 (3,8)	46 (5,1)
Erste Folgetherapie war eine systemische Therapie und Radiotherapie <sup>c</sup>	3 (0,3)	1 (0,1)
Verstorben ohne eine Folgetherapie erhalten zu haben	368 (40,4)	394 (43,3)
Haben keine Folgetherapie erhalten	100 (11,0)	33 (3,6)

a: Datenschnitt: 22. August 2023 (KEYNOTE 859), 19. April 2021 (KEYNOTE 062), 09. Juli 2021 (KEYNOTE 590)  
 b: Anzahl der Patient:innen: Intention-to-Treat Population mit CPS ≥ 1 (KEYNOTE 859, KEYNOTE 062), Intention-to-Treat Population mit Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs, Siewert Typ I und CPS ≥ 1 (KEYNOTE 590)  
 c: Patient:innen die sowohl eine systemische Therapie, als auch Radiotherapie erhalten haben, werden nur einmal in der kombinierten Kategorie gewertet  
 CPS: Combined Positive Score

Tabelle 4-51: Übersicht der ersten onkologischen systemischen Folgetherapien aus der Meta-Analyse

Studie: KEYNOTE 859 + KEYNOTE 062 + KEYNOTE 590 <sup>a</sup> Therapieklasse <sup>b</sup> Therapiebegriff <sup>c</sup>	Patient:innen mit Ereignis n (%)	
	Pembrolizumab + Chemotherapie (N <sup>d</sup> = 910)	Chemotherapie (N <sup>d</sup> = 910)
Patienten, die als erstes eine systemische Folgetherapie erhalten haben	407 (44,73)	437 (48,02)
Chemotherapie	251 (27,58)	264 (29,01)
Paclitaxel	118 (12,97)	132 (14,51)
Fluorouracil	48 (5,27)	49 (5,38)
Irinotecan	43 (4,73)	48 (5,27)
Docetaxel	28 (3,08)	28 (3,08)
nab-Paclitaxel	25 (2,75)	22 (2,42)
Capecitabin	18 (1,98)	20 (2,20)
Oxaliplatin	11 (1,21)	24 (2,64)
Gimeracil; Oteracil Kalium; Tegafur	18 (1,98)	10 (1,10)
Cisplatin	17 (1,87)	9 (0,99)
Carboplatin	9 (0,99)	6 (0,66)
Irinotecan Hydrochlorid	6 (0,66)	2 (0,22)
Etoposid	1 (0,11)	1 (0,11)
Tegafur	1 (0,11)	1 (0,11)
Antineoplastische Therapien	1 (0,11)	0 (0,00)
Doxorubicin Hydrochlorid	1 (0,11)	0 (0,00)
Epirubicin	0 (0,00)	1 (0,11)
Andere antineoplastische Wirkstoffe	0 (0,00)	1 (0,11)
Raltitrexed	0 (0,00)	1 (0,11)
Andere	54 (5,93)	52 (5,71)
Kalziumfolinat	19 (2,09)	19 (2,09)
Folinsäure	5 (0,55)	9 (0,99)
Weitere Arzneimittel	5 (0,55)	6 (0,66)
Calciumlevofofolinat	5 (0,55)	4 (0,44)
Prüfpräparat	5 (0,55)	4 (0,44)
gsk 2636771	2 (0,22)	2 (0,22)
Varlitinib	1 (0,11)	2 (0,22)
astragalus mongholicus root;bear bile;cornus officinalis fruit;curcuma spp.	2 (0,22)	0 (0,00)
Bintrafusp Alfa	0 (0,00)	2 (0,22)
vactosertib	0 (0,00)	2 (0,22)
asciminib	1 (0,11)	0 (0,00)
astragalus spp. root;bupleurum spp. root;camptotheca acuminata seed;curcuma	0 (0,00)	1 (0,11)
ceralasertib	1 (0,11)	0 (0,00)
Cetuximab	1 (0,11)	0 (0,00)
elzovantinib	1 (0,11)	0 (0,00)
ipatasertib	1 (0,11)	0 (0,00)
OBI-888	1 (0,11)	0 (0,00)
poria cocos sclerotium	0 (0,00)	1 (0,11)
thor 707	1 (0,11)	0 (0,00)
Tocilizumab	1 (0,11)	0 (0,00)
unspecified herbal and traditional medicine	1 (0,11)	0 (0,00)
viscum album herb	1 (0,11)	0 (0,00)
zoledronic acid monohydrate	0 (0,00)	1 (0,11)
PD-1/PD-L1 Immun-Checkpoint-Inhibitoren	11 (1,21)	16 (1,76)
Pembrolizumab	5 (0,55)	6 (0,66)
Nivolumab	3 (0,33)	4 (0,44)
Sintilimab	1 (0,11)	1 (0,11)
cadonilimab	0 (0,00)	1 (0,11)
Camrelizumab	1 (0,11)	0 (0,00)
Dostarlimab	0 (0,00)	1 (0,11)
Durvalumab	1 (0,11)	0 (0,00)
PD-1/PDL-1 (Programmed Cell Death Protein 1/Programmed Cell Death Ligand 1) Inhibitoren	0 (0,00)	1 (0,11)

Studie: KEYNOTE 859 + KEYNOTE 062 + KEYNOTE 590 <sup>a</sup>	Patient:innen mit Ereignis n (%)	
	Pembrolizumab + Chemotherapie (N <sup>d</sup> = 910)	Chemotherapie (N <sup>d</sup> = 910)
<b>Therapiekategorie<sup>b</sup></b>		
<b>Therapiebegriff<sup>c</sup></b>		
penpulimab	0 (0,00)	1 (0,11)
Toripalimab	0 (0,00)	1 (0,11)
VEGF/VEGFR-Inhibitor	74 (8,13)	84 (9,23)
Ramucirumab	65 (7,14)	75 (8,24)
Rivoceranib Mesylate	1 (0,11)	6 (0,66)
Fruquintinib	3 (0,33)	1 (0,11)
derazantinib	2 (0,22)	0 (0,00)
Rivoceranib	1 (0,11)	1 (0,11)
Afatinib	1 (0,11)	0 (0,00)
catequentinib	1 (0,11)	0 (0,00)
Catequentinib hydrochloride	0 (0,00)	1 (0,11)
alimentary tract and metabolism	0 (0,00)	2 (0,22)
Granisetron	0 (0,00)	2 (0,22)
Ondansetron	0 (0,00)	1 (0,11)
Antineoplastische und Immunmodulierende Therapien	131 (14,40)	154 (16,92)
Paclitaxel	73 (8,02)	80 (8,79)
Ramucirumab	47 (5,16)	49 (5,38)
Fluorouracil	22 (2,42)	33 (3,63)
Oxaliplatin	16 (1,76)	21 (2,31)
Irinotecan	15 (1,65)	17 (1,87)
Capecitabin	13 (1,43)	8 (0,88)
Docetaxel	10 (1,10)	10 (1,10)
Cisplatin	9 (0,99)	8 (0,88)
Gimeracil (+) Oteracil (+) Tegafur	5 (0,55)	5 (0,55)
Nivolumab	1 (0,11)	6 (0,66)
Nab-Paclitaxel	3 (0,33)	4 (0,44)
Carboplatin	2 (0,22)	3 (0,33)
Pembrolizumab	1 (0,11)	4 (0,44)
Irinotecan Hydrochlorid	2 (0,22)	1 (0,11)
Epirubicin	1 (0,11)	1 (0,11)
Tegafur	1 (0,11)	1 (0,11)
Tislelizumab	0 (0,00)	2 (0,22)
Trastuzumab	1 (0,11)	1 (0,11)
Afatinib	0 (0,00)	1 (0,11)
anti-DKK1 Monoklonaler Antikörper (unspezifiziert)	1 (0,11)	0 (0,00)
Dendritische Zellen	0 (0,00)	1 (0,11)
Durvalumab	0 (0,00)	1 (0,11)
Encequidar	1 (0,11)	0 (0,00)
Etoposid	0 (0,00)	1 (0,11)
Regorafenib	0 (0,00)	1 (0,11)
Troxacitabin Nukleotid Prodrug (unspezifiziert)	1 (0,11)	0 (0,00)
Blut und blutbildende Organe	0 (0,00)	1 (0,11)
Folsäure	0 (0,00)	1 (0,11)
Systemische Hormontherapien ohne Sexualhormone und Insulin	0 (0,00)	1 (0,11)
Dexamethason	0 (0,00)	1 (0,11)
Verschiedene	21 (2,31)	24 (2,64)
Calciumfolinat	15 (1,65)	11 (1,21)
Folinsäure	1 (0,11)	7 (0,77)
(L)-Calciumfolinat	3 (0,33)	2 (0,22)
Prüfpräparat (unspezifiziert)	1 (0,11)	2 (0,22)
[composition unspecified]	1 (0,11)	1 (0,11)
Studienmedikation (nicht spezifiziert)	0 (0,00)	1 (0,11)

a: Datenschnitt: 22. August 2023 (KEYNOTE 859), 19. April 2021 (KEYNOTE 062), 09. Juli 2021 (KEYNOTE 590)

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 ein Ereignis hatte, gewertet

d: Anzahl der Patient:innen: Intention-to-Treat Population mit CPS ≥ 1 (KEYNOTE 859, KEYNOTE 062), Intention-to-Treat Population mit Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs, Siewert Typ I und CPS ≥ 1 (KEYNOTE 590)

CPS: Combined Positive Score

#### 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 4-52: Operationalisierung des Endpunkts Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand

Studie	Operationalisierung
KEYNOTE 859	<p><b>Krankheitssymptomatik:</b></p> <p>Zur Einschätzung der Krankheitssymptomatik werden die 8<sup>a</sup> Symptomskalen des eEORTC QLQ-C30 Version 3.0 und die 9 Symptomskalen des eEORTC QLQ-STO22 Fragebogens Version 1.0 herangezogen.</p> <p>Der <u>EORTC QLQ-C30</u> umfasst 30 Fragen, von denen bis zu 5 verschiedene Fragen zu Funktions- bzw. Symptomskalen und zum globalen Gesundheitsstatus zusammengefasst werden. Keine der Fragen ist dabei in mehreren Skalen enthalten. Zu den Symptomskalen gehören: Erschöpfung, Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen, Atemnot (Dyspnö), Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Verstopfung, Diarrhö und finanzielle Schwierigkeiten. 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 <u>EORTC QLQ-STO22</u> ist ein validiertes Instrument und umfasst 22 Fragen, die zu 5 Multi-Items-Symptomskalen und 4 Einzel-Items Symptomskalen zusammengefasst sind (10). Zu den 5 Multi-Items gehören: Dysphagie, Schmerzen, Reflux, Einschränkungen beim Essen und Angst. Die 4 Einzel-Items umfassen: Mundtrockenheit, Körperbild, Haarausfall und Geschmacksstörungen. Zur Beantwortung der 18 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 (111) die jeweils aufsummierten Werte über lineare Transformation standardisiert, so dass Werte zwischen 0 und 100 angenommen werden. Für die Symptomskalen kann aus niedrigeren (abnehmenden) Werten eine weniger ausgeprägte Symptomatik abgeleitet werden. 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)</p> <p><b>Gesundheitszustand:</b></p> <p>Zur Einschätzung des Gesundheitszustandes wird die VAS des EQ-5D herangezogen.</p> <p>Der EuroQoL-5D (EQ-5D) ist ein krankheitsübergreifender, validierter Fragebogen zur Erfassung des Gesundheitszustandes (11). Er besteht aus 2 Teilen – dem deskriptiven System und der VAS, wobei für die vorliegende Nutzenbewertung lediglich die VAS relevant ist und dargestellt wird. Anhand der VAS schätzen die Patient:innen ihren Gesundheitszustand auf einer Skala von 0 (schlechtmöglicher aktueller Gesundheitszustand) bis 100 (bestmöglicher aktueller Gesundheitszustand) ein (64). Verändert sich bei Patient:innen 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 (63). Aufgrund der methodischen Vorgaben des G-BA wird die Analyse mit 15 % der Skalenspannweite, entsprechend 15 Punkte, dargestellt (68).</p>

Studie	Operationalisierung
	<p><b>Analyse der Endpunkte Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand</b>  Von einer ersten klinisch relevanten Verschlechterung wird ausgegangen, wenn sich die Patient:innen von Studienbeginn bis zu einer nachfolgenden PRO-Erhebung um mindestens 10 Punkte beim EORTC QLQ-C30/EORTC QLQ-STO22 bzw. um mindestens 15 Punkte bei der EQ-5D VAS verschlechtern.</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 zensuriert. Patient:innen ohne Werte zu Studienbeginn werden von der Analyse ausgeschlossen.</p> <p>In Abschnitt 4.3.1.3.1.2.2 dieses Nutzendossiers sind die Kaplan-Meier-Kurven für die signifikanten Ergebnisse (<math>p &lt; 0,05</math>) der Symptomskalen 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) dargestellt. Die Kaplan-Meier-Kurven der nicht signifikanten Symptomskalen (<math>p \geq 0,05</math>) werden dem Nutzendossier in Anhang 4-G beigelegt.</p> <p><b>Auswertung über den Studienverlauf</b>  In der vorliegenden Nutzenbewertung wird eine Auswertung über den Studienverlauf der einzelnen Symptomskalen und der VAS dargestellt. Hierzu werden zu jedem Erhebungszeitpunkt die Anzahl an verfügbaren Daten, der Mittelwert (inkl. Standardabweichung), der Median (inkl. Q1; Q3) und Minimum und Maximum zum jeweiligen Zeitpunkt tabellarisch dargestellt. Zusätzlich erfolgt eine grafische Darstellung des Mittelwerts und des Standardfehlers über den Studienverlauf.  Der EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-STO22 und EQ-5D-Fragebogen wurden gemäß Studienprotokoll bis zu Woche 12 alle drei Wochen (zu Woche 3, 6, 9, 12) und danach alle sechs Wochen (zu Woche 18, 24, 30, 36, 42, 48, 54, 60, 66, 72, 78, 84, 90, 96 und 102) sowie bei Therapieabbruch und im Rahmen des 30 Tage Follow-up nach Therapieabbruch erhoben. Die Auswertung über den Studienverlauf befindet sich in Anhang 4-G.</p> <p>Alle Auswertungen erfolgen auf Grundlage der FAS-Population mit PD-L1 CPS <math>\geq 1</math>.</p> <p>Für die Auswertungen wird der Datenschnitt vom 22. August 2023 (Langzeit-Follow-Up) verwendet.</p>
KEYNOTE 590	<p><b>Krankheitssymptomatik:</b>  Zur Einschätzung der Krankheitssymptomatik werden die 8<sup>a</sup> Symptomskalen des eEORTC QLQ-C30 Version 3.0 und die 10 Symptomskalen des eEORTC QLQ-OES18 Fragebogens Version 1.0 herangezogen.</p> <p>Der <u>EORTC QLO-C30</u> umfasst 30 Fragen, von denen bis zu 5 verschiedene Fragen zu Funktions- bzw. Symptomskalen und zum globalen Gesundheitsstatus zusammengefasst werden. Keine der Fragen ist dabei in mehreren Skalen enthalten. Zu den Symptomskalen gehören: Erschöpfung, Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen, Atemnot (Dyspnö), Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Verstopfung, Diarrhö und finanzielle Schwierigkeiten.  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 <u>EORTC QLO-OES18</u> ist ein validiertes Instrument und umfasst 18 Fragen, von denen bis zu 4 verschiedene Fragen zusammengefasst werden (56). Keine der Fragen ist dabei in mehreren Skalen enthalten. Zu den Symptomskalen gehören: Essen, Reflux und Schmerzen (Multi-Items) sowie Speichelschlucken, Verschlucken, Mundtrockenheit, Geschmackssinn, Husten und Sprechen (Einzel-Items). Das Multi-Item Dysphagie wird zwar als Funktionsskala aufgeführt, wird in der vorliegenden Nutzenbewertung aber ebenfalls den Symptomskalen zugeordnet.</p>

Studie	Operationalisierung
	<p>Aufgrund einer fehlerhaften Übersetzung in der japanischen Version des EORTC QLQ-OES18, welche die Symptomskalen Reflux und Dysphagie betrifft, musste für die Symptomskala Reflux Frage 41 als fehlend behandelt werden, da die Bedeutung innerhalb der japanischen Übersetzung nicht mit der in der englischen Version des EORTC QLQ-OES18 übereinstimmt („Sodbrennen“). Die Werte für die Beantwortung der Fragen der Symptomskala Dysphagie werden für die japanischen Teilnehmer invers kodiert, da innerhalb dieser Skala die Bedeutung der japanischen Übersetzung das Gegenteil der ursprünglichen englischen Version des EORTC QLQ-OES18 darstellt.</p> <p>Zur Beantwortung der 18 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-OES18 werden zur Auswertung gemäß Scoring Manual (111) die jeweils aufsummierten Werte über lineare Transformation standardisiert, so dass Werte zwischen 0 und 100 angenommen werden. Für die Symptomskalen kann aus niedrigeren (abnehmenden) Werten eine weniger ausgeprägte Symptomatik abgeleitet werden. 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).</p> <p><b>Gesundheitszustand:</b></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, wobei für die vorliegende Nutzenbewertung lediglich die VAS relevant ist und dargestellt wird. Anhand der VAS schätzen die Patient:innen ihren Gesundheitszustand auf einer Skala von 0 (schlechtmöglicher aktueller Gesundheitszustand) bis 100 (bestmöglicher aktueller Gesundheitszustand) ein (64). Verändert sich bei Patient:innen 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 (63). Aufgrund der methodischen Vorgaben des G-BA wird die Analyse mit 15 % der Skalenspannweite, entsprechend 15 Punkte, dargestellt (68).</p> <p><b>Analyse der Endpunkte Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand</b></p> <p>Von einer ersten klinisch relevanten Verschlechterung wird ausgegangen, wenn sich die Patient:innen von Studienbeginn bis zu einer nachfolgenden PRO-Erhebung um mindestens 10 Punkte beim EORTC QLQ-C30/EORTC QLQ-OES18 bzw. um mindestens 15 Punkte bei der EQ-5D VAS verschlechtern.</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 von der Analyse ausgeschlossen.</p> <p>In Abschnitt 4.3.1.3.1.2.2 dieses Nutzendossiers sind die Kaplan-Meier-Kurven für die signifikanten Ergebnisse (<math>p &lt; 0,05</math>) der Symptomskalen für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung für die Endpunkte Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-OES18) und Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) dargestellt. Die Kaplan-Meier-Kurven der nicht signifikanten Symptomskalen (<math>p \geq 0,05</math>) werden dem Nutzendossier in Anhang 4-G beigelegt.</p>



Studie	Operationalisierung
	<p><b>Auswertung über den Studienverlauf</b></p> <p>In der vorliegenden Nutzenbewertung wird eine Auswertung über den Studienverlauf der einzelnen Symptomskalen und der VAS dargestellt. Hierzu werden zu jedem Erhebungszeitpunkt die Anzahl an verfügbaren Daten, der Mittelwert (inkl. Standardabweichung), der Median (inkl. Q1; Q3) und Minimum und Maximum zum jeweiligen Zeitpunkt tabellarisch dargestellt. Zusätzlich erfolgt eine grafische Darstellung des Mittelwerts und des Standardfehlers über den Studienverlauf.</p> <p>Der EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-OES18 und EQ-5D-Fragebogen wurden gemäß Studienprotokoll bis zu Woche 24 alle drei Wochen (zu Woche 3, 6, 9, 12, 15, 18, 21, 24) und danach alle neun Wochen (zu Woche 33, 42, 51, 60, 69, 78, 87, 96, 105 und 114) sowie bei Therapieabbruch und im Rahmen des 30 Tage Follow-up nach Therapieabbruch erhoben. Die Auswertung über den Studienverlauf befindet sich in Anhang 4-G.</p> <p>Alle Auswertungen erfolgen auf Grundlage der FAS-Population mit PD-L1 CPS <math>\geq 1</math>.</p> <p>Für die Auswertungen wird der Datenschnitt vom 09. Juli 2021 (Langzeit-Follow-Up) verwendet.</p>
KEYNOTE 062	<p>Siehe Studie KEYNOTE 859</p> <p>Der EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-STO22 und EQ-5D-Fragebogen wurden gemäß Studienprotokoll bis zu Woche 12 alle drei Wochen (zu Woche 3, 6, 9, 12) und danach alle sechs Wochen (zu Woche 18, 24, 30, 36, 42 und 48) sowie bei Therapieabbruch und im Rahmen des 30 Tage Follow-up nach Therapieabbruch erhoben. Die Auswertung über den Studienverlauf befindet sich in Anhang 4-G.</p> <p>Für die Auswertungen wird der Datenschnitt vom 19. April 2021 (Langzeit-Follow-Up) verwendet.</p>
	<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>CPS: Combined Positive Score; (e)EORTC QLQ-C30: (Electronic) European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Cancer 30; (e)EORTC QLQ-OES18: (Electronic) European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Oesophageal Cancer Module 18; (e)EORTC QLQ-STO22: (Electronic) 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; Q1: erstes Quartil; Q3: drittes Quartil; 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 4-53: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Endpunkte Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-STO22 und EORTC QLQ-OES18) und Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips <sup>a</sup>	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<b>KEYNOTE 859</b>						
EORTC QLQ-C30 <sup>b</sup>	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
EORTC QLQ-STO22	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
EQ-5D VAS	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
<b>KEYNOTE 590</b>						
EORTC QLQ-C30 <sup>b</sup>	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
EORTC QLQ-OES18	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
EQ-5D VAS	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
<b>KEYNOTE 062</b>						
EORTC QLQ-C30 <sup>b</sup>	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>EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Cancer 30; EORTC QLQ-OES18: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Oesophageal Cancer Module 18; EORTC QLQ-STO22: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Stomach; EQ-5D: EuroQoL-5 Dimensions; FAS: Full-Analysis-Set; ICH: International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use; ITT: Intention-To-Treat; VAS: Visuelle Analogskala</p>						

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Die Einschätzung der Krankheitssymptomatik und des Gesundheitszustands erfolgte in der KEYNOTE 859, KEYNOTE 590 und KEYNOTE 062 durch den:die verblindete:n Patienten:Patientin. Die Auswertung wurde in der FAS-Population gemäß ITT-Prinzip und International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH) E9 Richtlinie durchgeführt. Diese umfasst alle 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.

### **Anteil eingeschlossener Studienteilnehmer:innen**

In der Studie KEYNOTE 859 und der Studie KEYNOTE 062 liegen die Rücklaufquoten bei allen drei Fragebögen (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-STO22, EQ-5D VAS) zu Baseline in beiden Studienarmen bei über 90 %. Des Weiteren liegt kein wesentlicher Unterschied zwischen den beiden Studienarmen in den Rücklaufquoten zu Studienbeginn bei allen drei Fragebögen (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-STO22, EQ-5D VAS) vor.

In der Studie KEYNOTE 590 liegen die Rücklaufquoten bei allen drei Fragebögen (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-OES18, EQ-5D VAS) zu Baseline in beiden Studienarmen bei über 90 %. Des Weiteren liegt kein wesentlicher Unterschied zwischen den beiden Studienarmen in den Rücklaufquoten zu Studienbeginn bei allen drei Fragebögen (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-OES18, EQ-5D VAS) vor.

### **Follow-up-Verluste**

Sowohl im Interventionsarm als auch im Kontrollarm bleiben die Rücklaufquoten der Gesamtpopulation  $CPS \geq 1$  in der Studie KEYNOTE 859 bei allen drei Fragebögen (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-STO22, EQ-5D VAS) bis Woche 12 überwiegend auf einem hohen Niveau. Fehlende Beobachtungen lassen sich zum größten Teil durch Versterben der Patient:innen sowie durch die Krankheitsprogression erklären. Des Weiteren liegt in den Rücklaufquoten kein wesentlicher Unterschied zwischen den beiden Studienarmen 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.

Sowohl im Interventionsarm als auch im Kontrollarm bleiben die Rücklaufquoten der Gesamtpopulation  $CPS \geq 1$  in der Studie KEYNOTE 590 bei allen drei Fragebögen (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-OES18, EQ-5D VAS) bis Woche 24 überwiegend auf einem hohen Niveau. Fehlende Beobachtungen lassen sich zum größten Teil durch Versterben der Patient:innen sowie durch die Krankheitsprogression erklären. Geringe Abweichungen in den Rücklaufquoten zwischen den beiden Studienarmen gibt es zu den Zeitpunkten Woche 9, Woche 12 und Woche 15. Dort liegt die Compliance im Kontrollarm aufgrund von fehlenden Visiten im Interventionsarm höher. Eine detaillierte Übersicht der Gründe für das Fehlen von Werten, getrennt nach Studienarmen und Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-OES18 und der EQ-5D VAS, befindet sich in Anhang 4-G.

Sowohl im Interventionsarm als auch im Kontrollarm bleiben die Rücklaufquoten der Gesamtpopulation  $CPS \geq 1$  in der Studie KEYNOTE 062 bei allen drei Fragebögen (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-STO22, EQ-5D VAS) bis Woche 12 überwiegend auf einem hohen Niveau. Fehlende Beobachtungen lassen sich zum größten Teil durch Versterben der Patient:innen sowie durch die Krankheitsprogression erklären. Des Weiteren liegt in den Rücklaufquoten kein wesentlicher Unterschied zwischen den beiden Studienarmen 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 in allen drei Studien 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.*

### Studie KEYNOTE 859

#### Analyse der Endpunkte Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand

Tabelle 4-54: 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 der Studie KEYNOTE 859

Studie: KEYNOTE 859 <sup>a</sup>	Pembrolizumab + Chemotherapie			Chemotherapie			Pembrolizumab + Chemotherapie vs. Chemotherapie	
	N <sup>b</sup>	Patient:innen mit Ereignis <sup>c</sup> n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>d</sup> in Monaten [95 %-KI]	N <sup>b</sup>	Patient:innen mit Ereignis <sup>c</sup> n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>d</sup> in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] <sup>e</sup>	p-Wert <sup>e,f</sup>
<b>EORTC QLQ-C30 Symptomskalen (10 Punkte)</b>								
Erschöpfung	576	399 (69,3)	1,8 [1,5; 2,2]	586	400 (68,3)	2,1 [1,5; 2,3]	0,98 [0,86; 1,13]	0,821
Übelkeit und Erbrechen	576	348 (60,4)	2,4 [2,1; 2,8]	586	333 (56,8)	2,8 [2,2; 3,0]	1,06 [0,92; 1,24]	0,417
Schmerzen	576	328 (56,9)	5,5 [4,2; 6,8]	586	334 (57,0)	4,4 [3,5; 5,6]	0,92 [0,79; 1,08]	0,303
Dyspnoe	576	265 (46,0)	8,9 [6,7; 11,7]	586	247 (42,2)	8,5 [7,2; 11,1]	1,03 [0,87; 1,23]	0,722
Schlaflosigkeit	576	269 (46,7)	7,6 [6,8; 10,7]	586	276 (47,1)	6,8 [5,6; 8,5]	0,91 [0,77; 1,08]	0,304
Appetitverlust	576	297 (51,6)	5,8 [4,2; 7,4]	586	289 (49,3)	5,8 [4,4; 7,2]	0,98 [0,84; 1,16]	0,836
Verstopfung	576	248 (43,1)	11,2 [7,4; 15,9]	586	259 (44,2)	8,4 [6,5; 9,7]	0,87 [0,73; 1,04]	0,134
Diarrhoe	576	286 (49,7)	5,8 [4,4; 8,3]	586	268 (45,7)	5,7 [4,4; 8,6]	1,05 [0,89; 1,24]	0,569
<b>EORTC QLQ-STO22 Symptomskalen (10 Punkte)</b>								
Dysphagie	546	275 (50,4)	7,1 [5,8; 8,3]	546	272 (49,8)	6,9 [5,5; 8,3]	0,92 [0,77; 1,08]	0,310
Schmerzen	546	206 (37,7)	14,0 [10,7; -]	546	213 (39,0)	10,1 [8,3; 13,4]	0,86 [0,71; 1,05]	0,136
Reflux	546	286 (52,4)	5,7 [3,0; 7,6]	546	267 (48,9)	5,5 [4,2; 8,5]	1,03 [0,87; 1,22]	0,691
Einschränkungen beim Essen	546	237 (43,4)	9,4 [7,1; 13,8]	546	224 (41,0)	9,8 [7,2; 12,9]	1,01 [0,84; 1,22]	0,888
Angst	546	259 (47,4)	7,2 [5,7; 10,1]	546	284 (52,0)	4,4 [3,0; 6,9]	0,83 [0,70; 0,98]	0,027
Mundtrockenheit	546	302 (55,3)	3,5 [2,8; 4,5]	546	278 (50,9)	4,4 [2,9; 5,8]	1,09 [0,92; 1,28]	0,328
Geschmacksstörungen	546	311	3,0	546	313	2,9	0,96	0,594

Studie: KEYNOTE 859 <sup>a</sup>	Pembrolizumab + Chemotherapie			Chemotherapie			Pembrolizumab + Chemotherapie vs. Chemotherapie	
	N <sup>b</sup>	Patient:innen mit Ereignis <sup>c</sup> n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>d</sup> in Monaten [95 %-KI]	N <sup>b</sup>	Patient:innen mit Ereignis <sup>c</sup> n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>d</sup> in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] <sup>e</sup>	p-Wert <sup>e,f</sup>
		(57,0)	[2,6; 4,2]		(57,3)	[2,3; 4,1]	[0,82; 1,12]	
Körperbild	546	253 (46,3)	8,0 [5,7; 10,8]	546	244 (44,7)	6,9 [5,9; 9,0]	1,00 [0,84; 1,20]	0,963
Haarausfall	52	15 (28,8)	17,7 [2,1; -]	51	21 (41,2)	4,6 [2,3; -]	0,72 [0,35; 1,45]	0,353
<b>EQ-5D (15 Punkte)</b>								
VAS	580	288 (49,7)	7,0 [5,8; 8,3]	587	255 (43,4)	7,6 [6,9; 9,6]	1,14 [0,97; 1,36]	0,117

a: Datenschnitt: 22. August 2023

b: Anzahl an Patient:innen: Full-Analysis-Set Population mit Baselineerhebung mit CPS  $\geq$  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

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 klein waren, wurden diese, wie im sSAP präspezifiziert, zusammengelegt

f: 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; 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; sSAP: ergänzender statistischer Analyseplan; VAS: Visuelle Analogskala

Für den Endpunkt Krankheitssymptomatik zeigt sich für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte beim EORTC QLQ-C30 in allen Symptomskalen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Studienarmen (Tabelle 4-54).

Für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte lässt sich in der Symptomskala Angst des EORTC QLQ-STO22 ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie feststellen (HR [95 %-KI]: 0,83 [0,70; 0,98]; p = 0,027) (Tabelle 4-54; Abbildung 18). Alle anderen Symptomskalen des EORTC QLQ-STO22 zeigen keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Studienarmen.

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 Studienarmen (Tabelle 4-54).

**Kaplan-Meier-Kurven für statistisch signifikante ( $p < 0,05$ ) Ergebnisse**

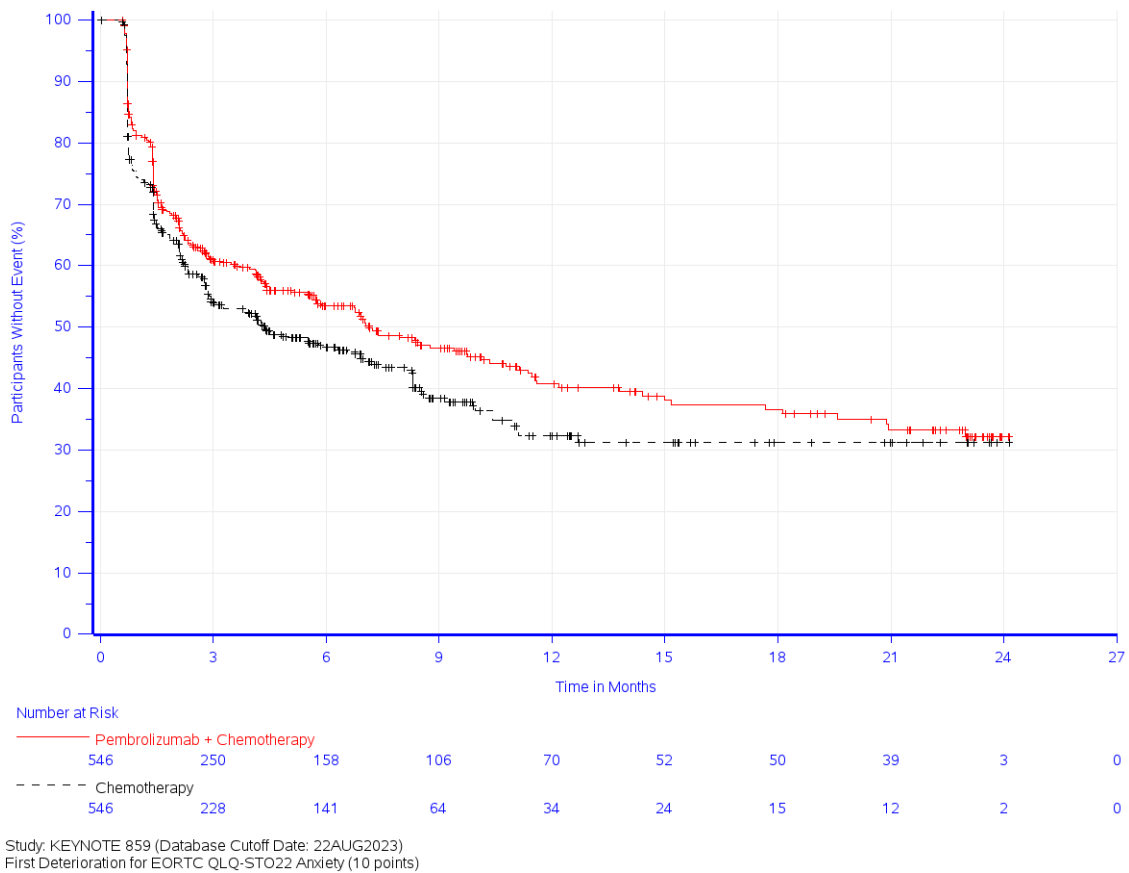


Abbildung 18: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Angst des EORTC QLQ-STO22 (KEYNOTE 859)

**Studie KEYNOTE 590****Analyse der Endpunkte Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand**

Tabelle 4-55: Ergebnisse für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung für die Endpunkte Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-OES18) und Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) aus der Studie KEYNOTE 590

Studie: KEYNOTE 590 <sup>a</sup>	Pembrolizumab + Chemotherapie			Chemotherapie			Pembrolizumab + Chemotherapie vs. Chemotherapie	
	N <sup>b</sup>	Patient:innen mit Ereignis <sup>c</sup> n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>d</sup> in Monaten [95 %-KI]	N <sup>b</sup>	Patient:innen mit Ereignis <sup>c</sup> n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>d</sup> in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] <sup>e</sup>	p-Wert <sup>e,f</sup>
<b>EORTC QLQ-C30 Symptomskalen (10 Punkte)</b>								
Erschöpfung	33	24 (72,7)	1,2 [0,8; 2,2]	40	31 (77,5)	1,4 [0,8; 2,1]	0,97 [0,57; 1,66]	0,906
Übelkeit und Erbrechen	33	19 (57,6)	2,4 [1,4; 4,7]	40	26 (65,0)	1,6 [1,0; 4,1]	0,81 [0,45; 1,47]	0,487
Schmerzen	33	21 (63,6)	2,6 [1,1; 8,7]	40	21 (52,5)	4,1 [1,9; -]	1,28 [0,70; 2,37]	0,422
Dyspnoe	33	14 (42,4)	5,1 [1,4; -]	40	23 (57,5)	4,6 [3,0; 8,1]	0,90 [0,46; 1,76]	0,768
Schlaflosigkeit	33	12 (36,4)	Nicht erreicht [2,6; -]	40	22 (55,0)	4,6 [2,8; -]	0,60 [0,29; 1,22]	0,157
Appetitverlust	33	19 (57,6)	2,6 [1,0; 4,9]	40	30 (75,0)	2,8 [1,0; 3,9]	0,77 [0,43; 1,38]	0,384
Verstopfung	33	16 (48,5)	3,0 [1,6; -]	40	22 (55,0)	3,0 [2,1; -]	0,96 [0,50; 1,82]	0,894
Diarrhoe	33	20 (60,6)	2,0 [1,0; 5,0]	40	18 (45,0)	Nicht erreicht [2,1; -]	1,70 [0,90; 3,23]	0,102
<b>EORTC QLQ-OES18 Symptomskalen (10 Punkte)</b>								
Dysphagie	33	16 (48,5)	20,6 [1,4; -]	39	23 (59,0)	3,0 [1,4; 6,9]	0,75 [0,39; 1,44]	0,390
Essen	33	15 (45,5)	3,4 [2,3; -]	39	21 (53,8)	4,4 [3,0; 5,9]	0,86 [0,44; 1,68]	0,665
Reflux	33	18 (54,5)	3,1 [1,5; 12,7]	39	20 (51,3)	10,2 [1,4; 12,0]	1,15 [0,61; 2,19]	0,661
Schmerzen	33	17 (51,5)	3,8 [1,2; -]	39	19 (48,7)	4,2 [3,0; -]	1,21 [0,63; 2,33]	0,576
Speichelschlucken	33	12 (36,4)	9,6 [4,2; -]	39	16 (41,0)	Nicht erreicht [3,4; -]	0,91 [0,43; 1,93]	0,806
Verschlucken	33	12 (36,4)	Nicht erreicht [2,3; -]	39	13 (33,3)	11,8 [4,2; -]	1,43 [0,65; 3,15]	0,370
Mundtrockenheit	33	21 (63,6)	1,5 [1,0; 5,3]	39	17 (43,6)	Nicht erreicht [2,1; -]	2,08 [1,09; 3,96]	0,026
Geschmackssinn	33	25 (75,8)	1,6 [1,0; 2,4]	39	30 (76,9)	1,6 [0,8; 4,1]	1,04 [0,61; 1,78]	0,888
Husten	33	18 (54,5)	3,0 [1,4; -]	39	13 (33,3)	12,9 [4,4; -]	2,59 [1,26; 5,30]	0,009
Sprechen	33	11 (33,3)	Nicht erreicht [1,5; -]	39	11 (28,2)	15,6 [5,1; -]	1,46 [0,63; 3,40]	0,379
<b>EQ-5D (15 Punkte)</b>								
VAS	33	13 (39,4)	Nicht erreicht [2,6; -]	40	22 (55,0)	5,0 [3,0; 9,4]	0,72 [0,36; 1,43]	0,342

a: Datenschnitt: 09. Juli 2021

b: Anzahl der Patient:innen: Full-Analysis-Set Population mit Baselineerhebung mit Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs, Siewert

Studie: KEYNOTE 590 <sup>a</sup>	Pembrolizumab + Chemotherapie		Chemotherapie		Pembrolizumab + Chemotherapie vs. Chemotherapie	
	Patient:innen mit Ereignis <sup>c</sup> N <sup>b</sup> n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>d</sup> in Monaten [95 %-KI]	Patient:innen mit Ereignis <sup>c</sup> N <sup>b</sup> n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>d</sup> in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] <sup>e</sup>	p-Wert <sup>e,f</sup>
Typ 1 und CPS $\geq$ 1						
c: Zeit bis zur ersten Verschlechterung ist definiert als die Zeit zum ersten Auftreten eines Anstiegs der EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-OES18 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						
e: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate						
f: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme)						
CPS: Combined Positive Score; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Core 30; EORTC QLQ-OES18: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Oesophageal Cancer 18 items; EQ-5D: European Quality of Life 5 Dimensions; KI: Konfidenzintervall; VAS: Visuelle Analogskala						

Für den Endpunkt Krankheitssymptomatik zeigt sich für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte beim EORTC QLQ-C30 in keiner der Symptomskalen ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen.

Für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte beim EORTC QLQ-OES18 lässt sich in der Symptomskala Mundtrockenheit (HR [95 %-KI]: 2,08 [1,09; 3,96]; p = 0,026) sowie Husten (HR [95 %-KI]: 2,59 [1,26; 5,30]; p = 0,009) ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie feststellen (Tabelle 4-55). Alle anderen Symptomskalen des EORTC QLQ-OES18 zeigen keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Studienarmen.

Aufgrund der insgesamt geringen Patientenzahl der hier ausgewerteten Ergebnisse zum EORTC QLQ-OES18, werden die Ergebnisse nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

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 Studienarmen (Tabelle 4-55).



**Kaplan-Meier-Kurven für statistisch signifikante ( $p < 0,05$ ) Ergebnisse**

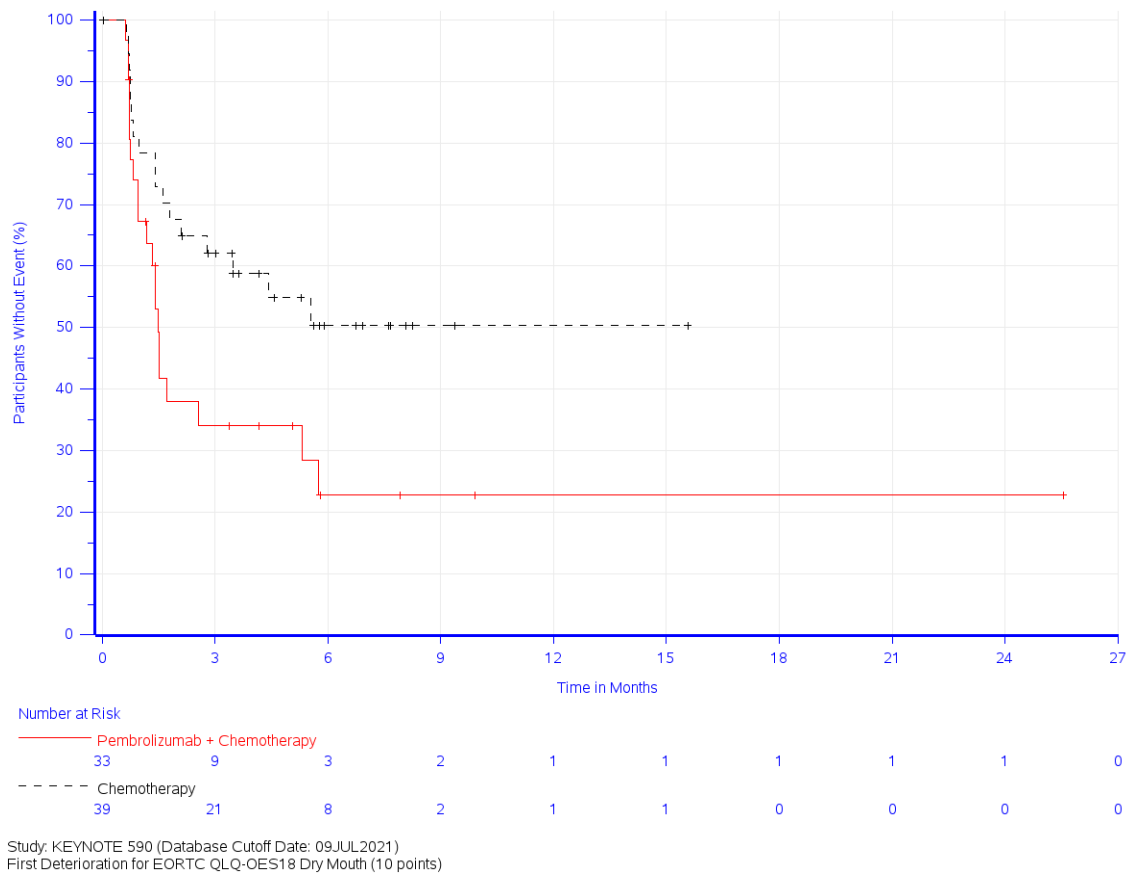
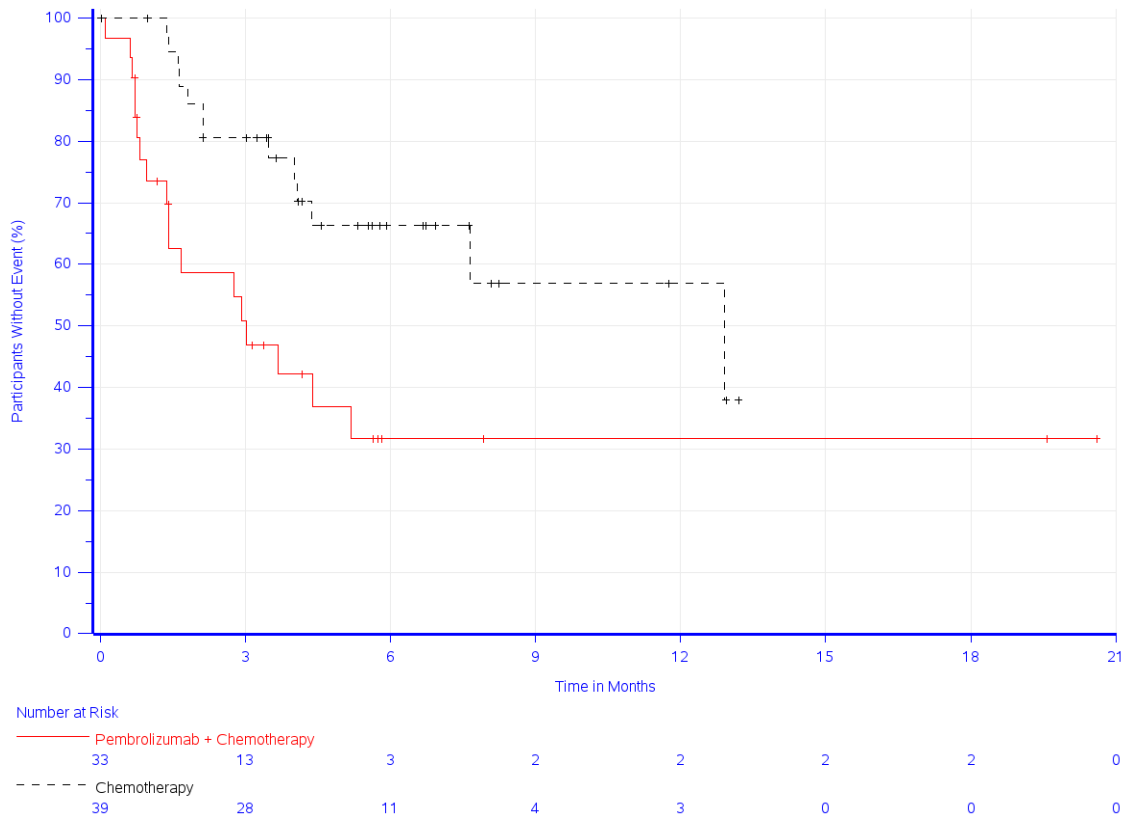


Abbildung 19: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Mundtrockenheit des EORTC QLQ-OES18 (KEYNOTE 590)



Study: KEYNOTE 590 (Database Cutoff Date: 09JUL2021)  
 First Deterioration for EORTC QLQ-OES18 Trouble with Coughing (10 points)

Abbildung 20: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Husten des EORTC QLQ-OES18 (KEYNOTE 590)

**Studie KEYNOTE 062****Analyse der Endpunkte Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand**

Tabelle 4-56: 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 der Studie KEYNOTE 062

Studie: KEYNOTE 062 <sup>a</sup>	Pembrolizumab + Chemotherapie			Chemotherapie			Pembrolizumab + Chemotherapie vs. Chemotherapie	
	N <sup>b</sup>	Patient:innen mit Ereignis <sup>c</sup> n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>d</sup> in Monaten [95 %-KI]	N <sup>b</sup>	Patient:innen mit Ereignis <sup>c</sup> n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>d</sup> in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] <sup>e</sup>	p-Wert <sup>e,f</sup>
<b>EORTC QLQ-C30 Symptomskalen (10 Punkte)</b>								
Erschöpfung	229	154 (67,2)	1,8 [1,4; 2,4]	234	164 (70,1)	1,5 [1,3; 2,1]	0,86 [0,68; 1,07]	0,172
Übelkeit und Erbrechen	229	129 (56,3)	2,8 [2,1; 5,3]	234	154 (65,8)	1,7 [1,4; 2,3]	0,75 [0,59; 0,95]	0,019
Schmerzen	229	121 (52,8)	5,1 [3,6; 7,8]	234	129 (55,1)	3,7 [2,6; 5,1]	0,79 [0,62; 1,02]	0,068
Dyspnoe	229	95 (41,5)	10,8 [5,6; -]	234	114 (48,7)	5,1 [3,6; 6,6]	0,72 [0,55; 0,95]	0,021
Schlaflosigkeit	229	98 (42,8)	9,9 [4,8; -]	234	108 (46,2)	5,6 [3,6; 6,9]	0,76 [0,57; 1,00]	0,050 <sup>g</sup>
Appetitverlust	229	120 (52,4)	5,3 [3,5; 6,9]	234	118 (50,4)	4,1 [2,8; 6,9]	0,90 [0,69; 1,16]	0,411
Verstopfung	229	112 (48,9)	6,5 [3,5; 9,0]	234	133 (56,8)	3,1 [2,3; 4,2]	0,71 [0,55; 0,92]	0,009
Diarrhoe	229	99 (43,2)	8,3 [4,9; 18,2]	234	110 (47,0)	6,0 [2,8; 12,0]	0,80 [0,61; 1,06]	0,121
<b>EORTC QLQ-STO22 Symptomskalen (10 Punkte)</b>								
Dysphagie	228	116 (50,9)	6,2 [4,4; 8,5]	233	124 (53,2)	3,4 [2,3; 5,8]	0,76 [0,59; 0,98]	0,035
Schmerzen	228	78 (34,2)	14,1 [9,7; -]	233	94 (40,3)	9,9 [5,8; 15,4]	0,68 [0,50; 0,92]	0,012
Reflux	228	121 (53,1)	5,6 [3,0; 8,5]	233	139 (59,7)	2,4 [1,9; 3,9]	0,71 [0,55; 0,91]	0,007
Einschränkungen beim Essen	228	102 (44,7)	8,3 [6,2; 12,4]	233	108 (46,4)	5,5 [3,7; 11,7]	0,77 [0,58; 1,01]	0,063
Angst	228	118 (51,8)	4,3 [2,4; 8,3]	233	120 (51,5)	3,5 [2,3; 7,2]	0,94 [0,72; 1,21]	0,609
Mundtrockenheit	228	124 (54,4)	3,1 [2,3; 5,4]	233	125 (53,6)	3,3 [2,1; 5,6]	0,93 [0,72; 1,19]	0,546
Geschmacksstörungen	228	156 (68,4)	2,1 [1,6; 2,3]	233	149 (63,9)	2,1 [1,4; 2,6]	0,97 [0,77; 1,22]	0,789
Körperbild	228	112 (49,1)	5,1 [2,9; 9,9]	233	111 (47,6)	4,9 [3,0; 6,9]	1,00 [0,77; 1,31]	0,992
Haarausfall	23	5 (21,7)	Nicht erreicht [4,6; -]	27	10 (37,0)	9,5 [1,9; -]	0,55 [0,16; 1,92]	0,348
<b>EQ-5D (15 Punkte)</b>								
VAS	231	105 (45,5)	7,5 [4,9; 14,6]	235	97 (41,3)	9,0 [5,2; 15,4]	1,04 [0,79; 1,37]	0,799

a: Datenschnitt: 19. April 2021  
b: Anzahl an Patient:innen: Full-Analysis-Set Population mit Baselineerhebung mit 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

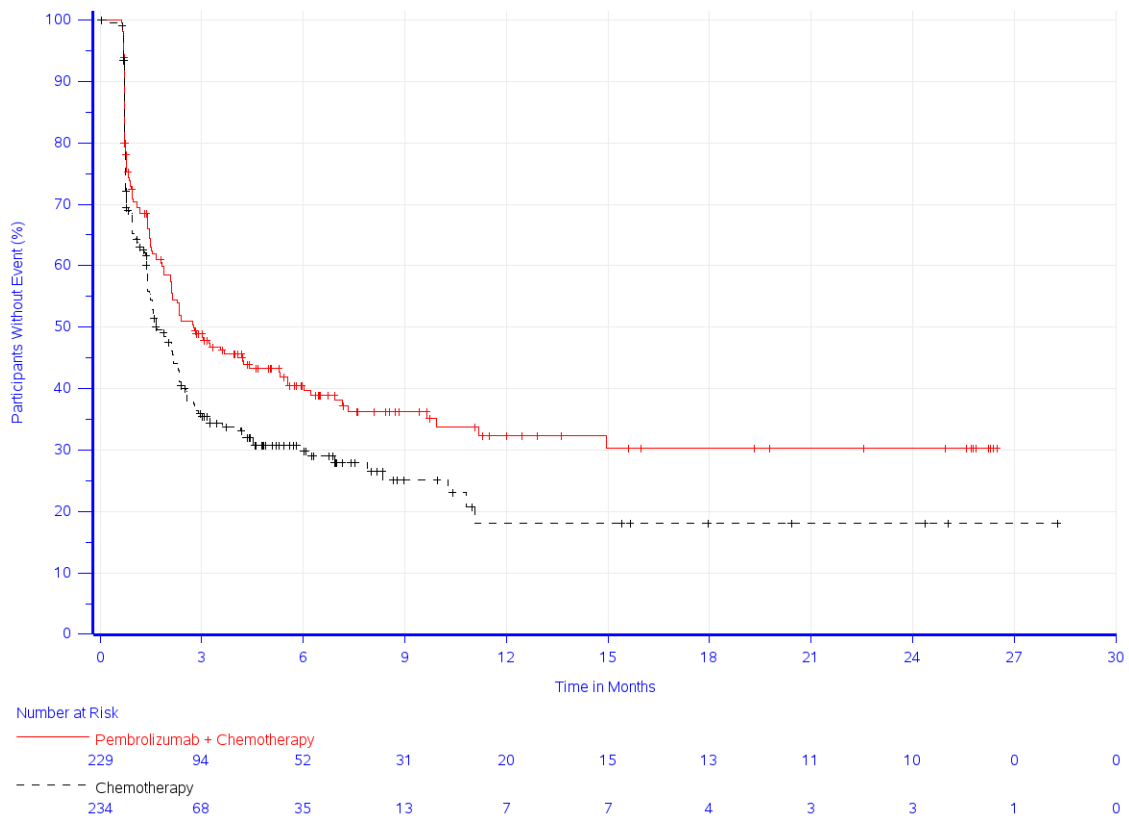
Studie: KEYNOTE 062 <sup>a</sup>	Pembrolizumab + Chemotherapie		Chemotherapie		Pembrolizumab + Chemotherapie vs. Chemotherapie	
	Patient:innen mit Ereignis <sup>c</sup> N <sup>b</sup> n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>d</sup> in Monaten [95 %-KI]	Patient:innen mit Ereignis <sup>c</sup> N <sup>b</sup> n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>d</sup> in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] <sup>e</sup>	p-Wert <sup>e,f</sup>
mindestens 15 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) Krankheitsstatus (lokal fortgeschritten vs. metastasierender Erkrankung) und Behandlung mit Fluoropyrimidinen (5-FU vs. Capecitabin) falls Strata zu klein waren, wurden diese zusammengelegt						
f: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme)						
g: Ungerundeter p-Wert < 0,05						
5-FU: 5-Fluorouracil; 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; KI: Konfidenzintervall; VAS: Visuelle Analogskala						

Für den Endpunkt Krankheitssymptomatik zeigt sich für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte beim EORTC QLQ-C30 in den Symptomskalen Übelkeit und Erbrechen (HR [95 %-KI]: 0,75 [0,59; 0,95]; p = 0,019), Dyspnö (HR [95 %-KI]: 0,72 [0,55; 0,95]; p = 0,021), Schlaflosigkeit (HR [95 %-KI]: 0,76 [0,57; 1,00]; p < 0,05) sowie Verstopfung (HR [95 %-KI]: 0,71 [0,55; 0,92]; p = 0,009), ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie (Tabelle 4-56). Alle anderen Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 zeigen keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Studienarmen.

Für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte beim EORTC QLQ-STO 22 lässt sich in der Symptomskala Dysphagie (HR [95 %-KI]: 0,76 [0,59; 0,98]; p = 0,035), Schmerzen (HR [95 %-KI]: 0,68 [0,50; 0,92]; p = 0,012) sowie Reflux (HR [95 %-KI]: 0,71 [0,55; 0,91]; p = 0,007) ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie feststellen (Tabelle 4-56). Alle anderen Symptomskalen des EORTC QLQ-STO22 zeigen keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Studienarmen.

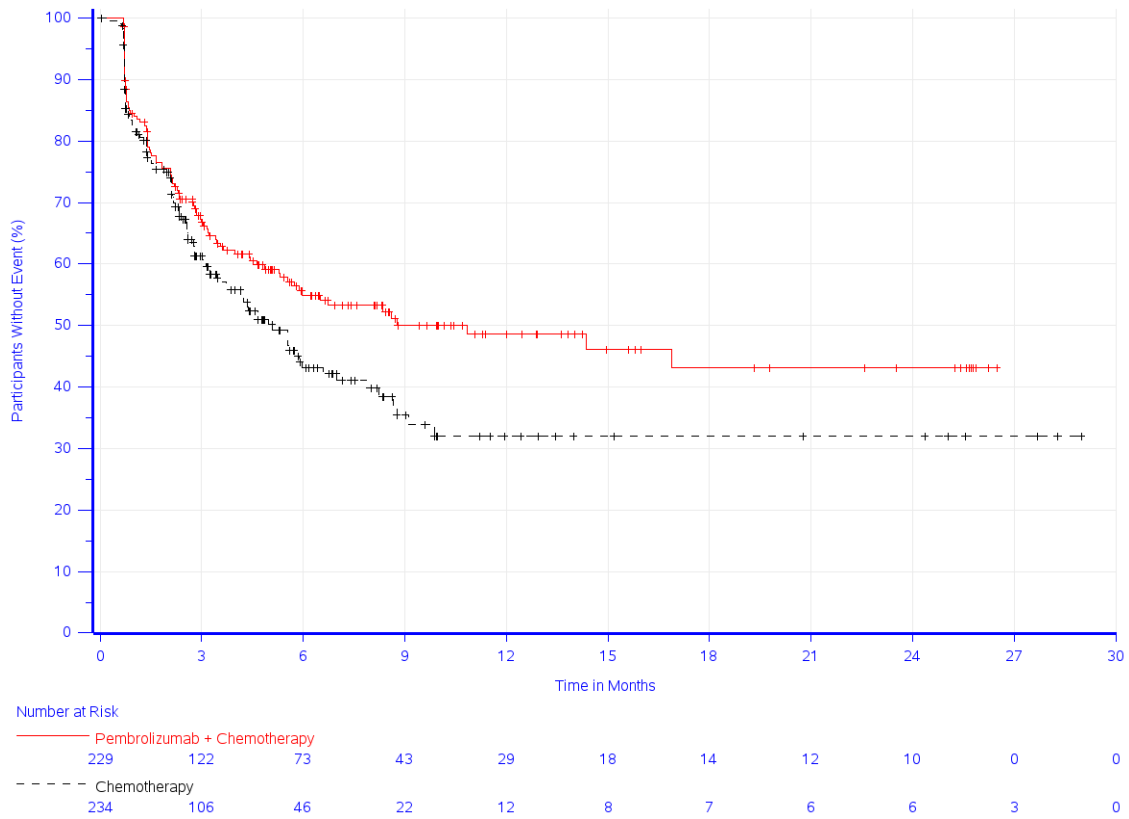
Für den Endpunkt Gesundheitszustand zeigt sich für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung bei der VAS des EQ-5D bei der Auswertung zur Verschlechterung um mindestens 15 Punkte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Studienarmen (Tabelle 4-56).

**Kaplan-Meier-Kurven für statistisch signifikante ( $p < 0,05$ ) Ergebnisse**



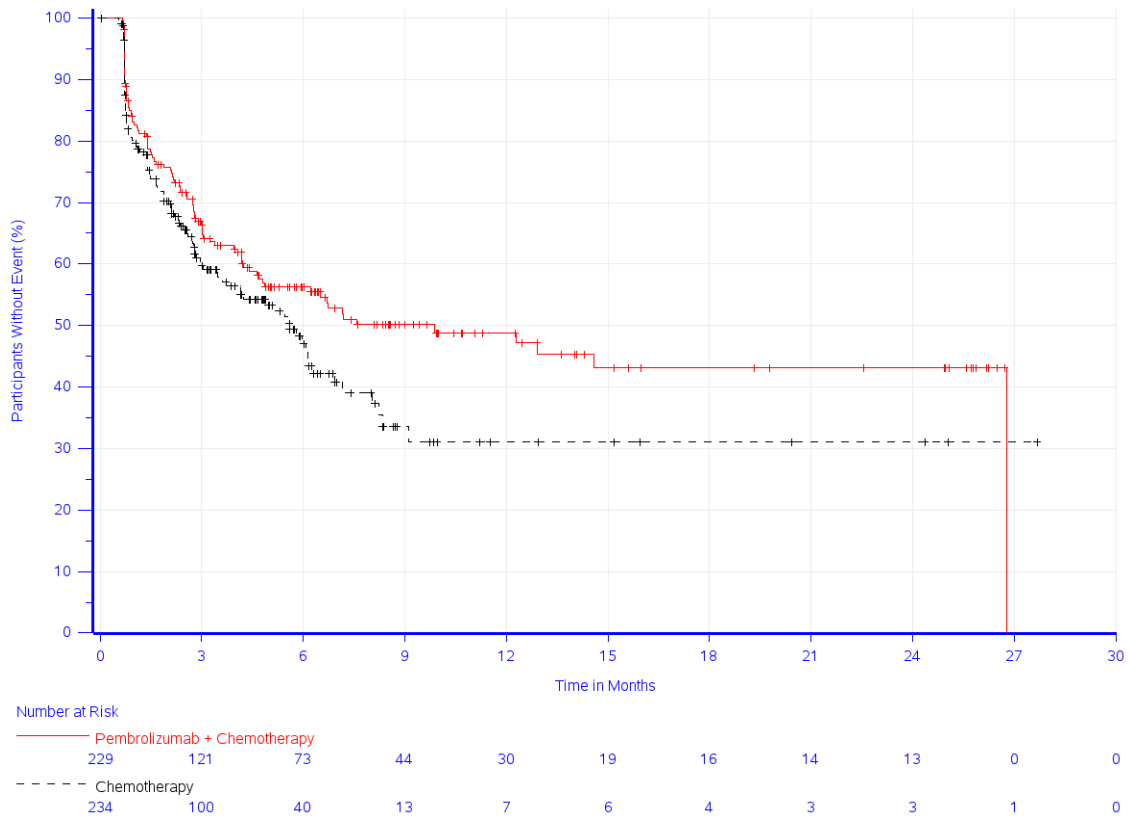
Study: KEYNOTE 062 (Database Cutoff Date: 19APR2021)  
 First Deterioration for EORTC QLQ-C30 Nausea and Vomiting (10 points)

Abbildung 21: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Übelkeit und Erbrechen des EORTC QLQ-C30 (KEYNOTE 062)



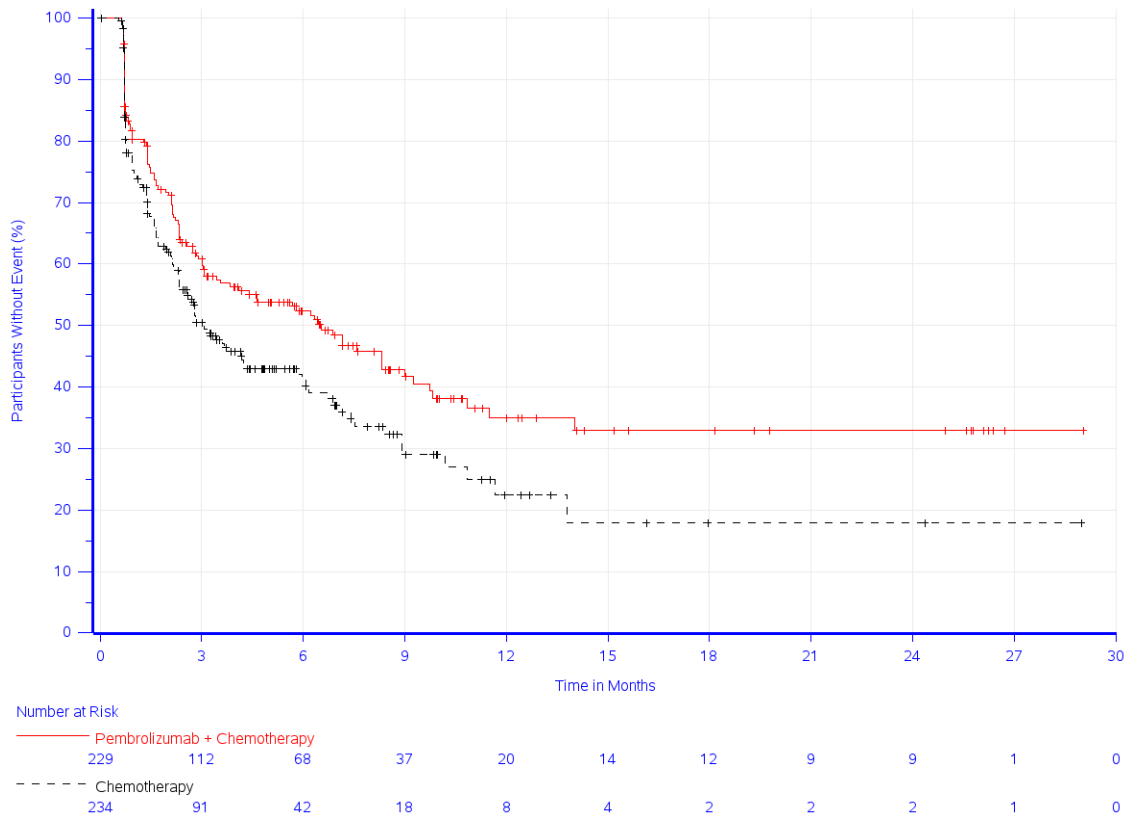
Study: KEYNOTE 062 (Database Cutoff Date: 19APR2021)  
 First Deterioration for EORTC QLQ-C30 Dyspnoea (10 points)

Abbildung 22: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Dyspnö des EORTC QLQ-C30 (KEYNOTE 062)



Study: KEYNOTE 062 (Database Cutoff Date: 19APR2021)  
 First Deterioration for EORTC QLQ-C30 Insomnia (10 points)

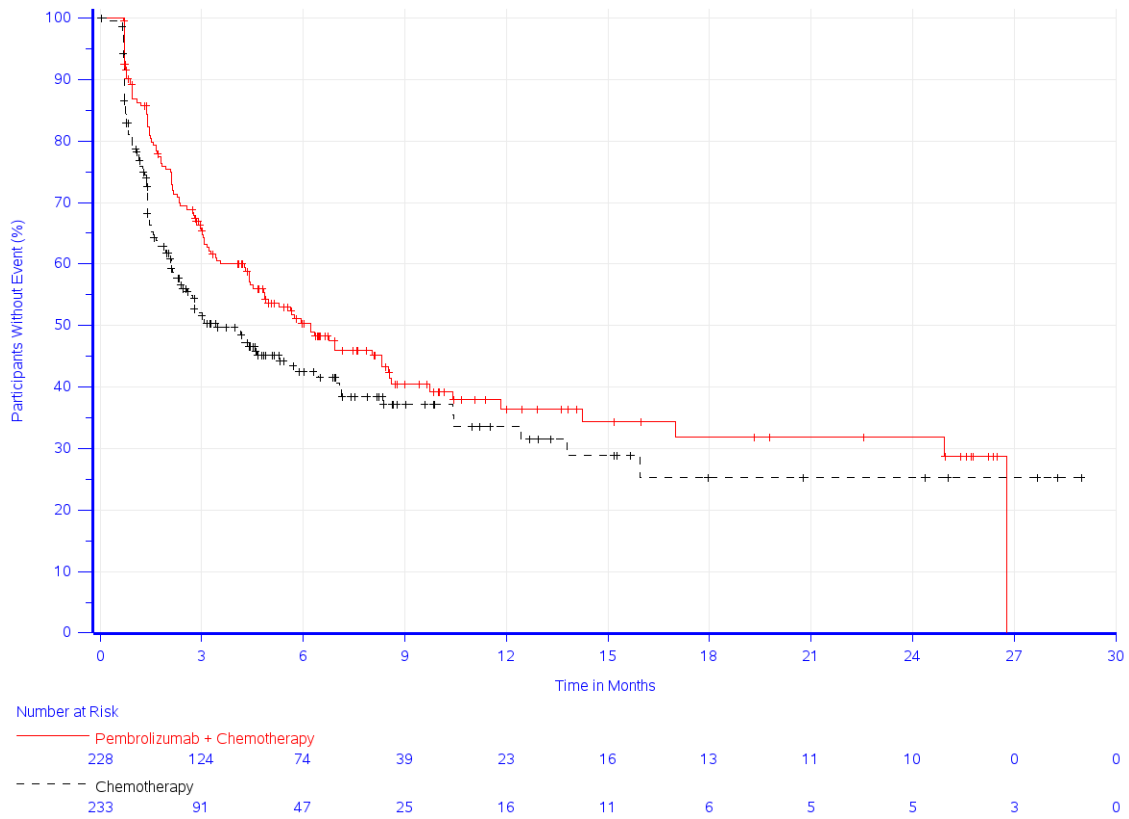
Abbildung 23: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Schlaflosigkeit des EORTC QLQ-C30 (KEYNOTE 062)



Study: KEYNOTE 062 (Database Cutoff Date: 19APR2021)  
 First Deterioration for EORTC QLQ-C30 Constipation (10 points)

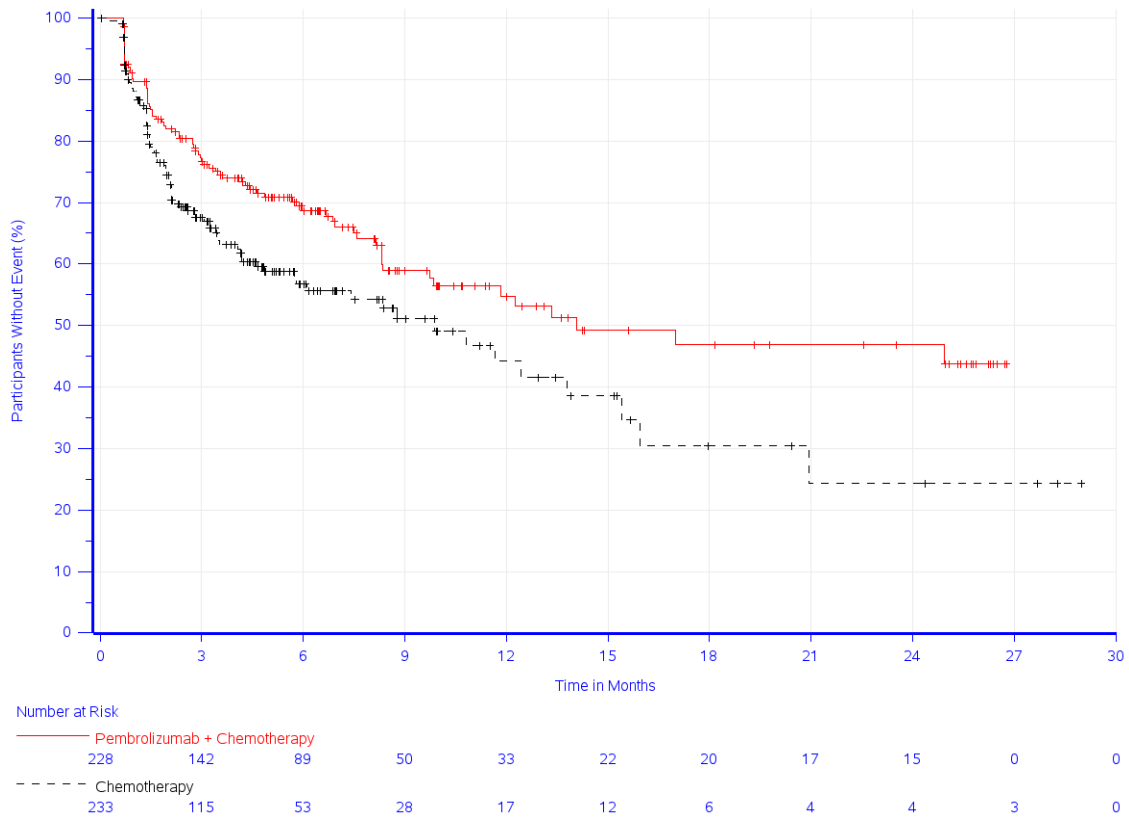
Abbildung 24: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Verstopfung des EORTC QLQ-C30 (KEYNOTE 062)





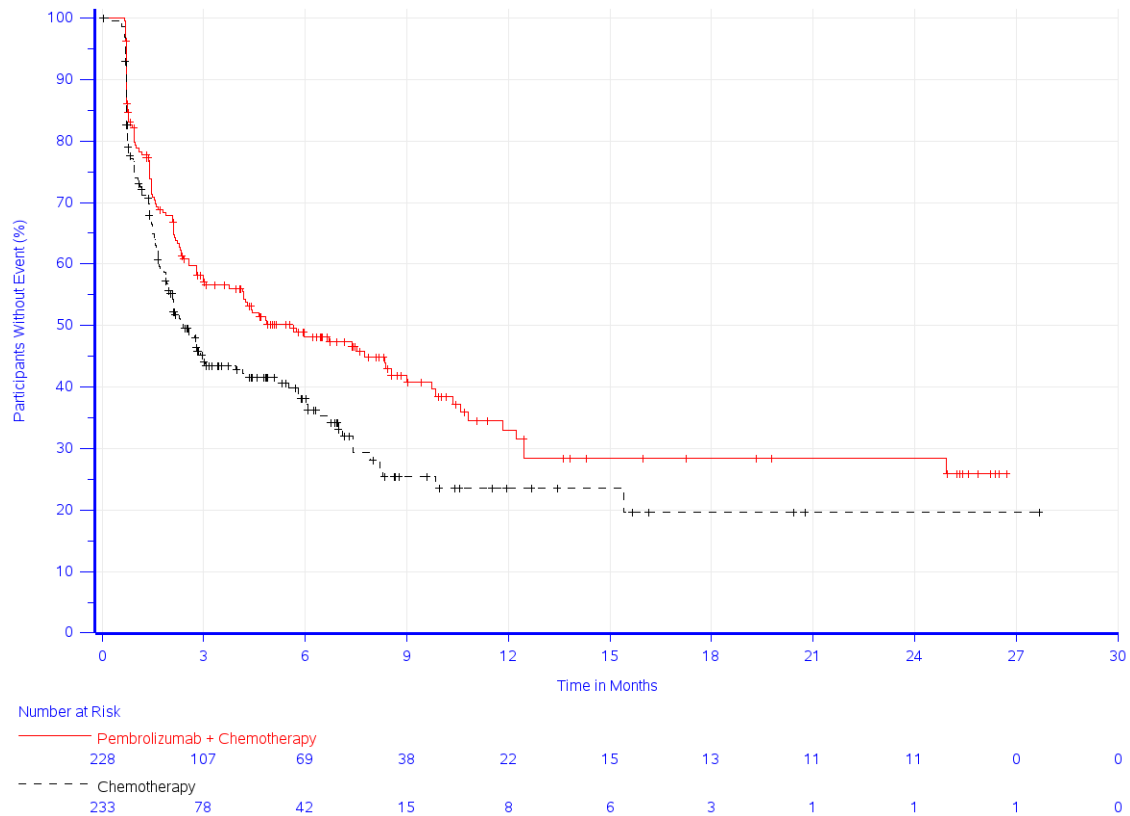
Study: KEYNOTE 062 (Database Cutoff Date: 19APR2021)  
 First Deterioration for EORTC QLQ-STO22 Dysphagia (10 points)

Abbildung 25: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Dysphagie des EORTC QLQ-STO22 (KEYNOTE 062)



Study: KEYNOTE 062 (Database Cutoff Date: 19APR2021)  
 First Deterioration for EORTC QLQ-STO22 Pain (10 points)

Abbildung 26: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Schmerzen des EORTC QLQ-STO22 (KEYNOTE 062)



Study: KEYNOTE 062 (Database Cutoff Date: 19APR2021)  
 First Deterioration for EORTC QLQ-STO22 Reflux Symptoms (10 points)

Abbildung 27: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Reflux des EORTC QLQ-STO22 (KEYNOTE 062)

*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.*

### Analyse der Endpunkte Krankheitssymptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 und Gesundheitszustand

Tabelle 4-57: Ergebnisse für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung für die Endpunkte Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30) und Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) aus der Meta-Analyse

Studie: KEYNOTE 859 + KEYNOTE 062 + KEYNOTE 590 <sup>a</sup>	Pembrolizumab + Chemotherapie		Chemotherapie		Pembrolizumab + Chemotherapie vs. Chemotherapie	
	Patient:innen mit Ereignis <sup>c</sup> N <sup>b</sup>	Mediane Ereigniszeit <sup>d</sup> in Monaten [95 %-KI]	Patient:innen mit Ereignis <sup>c</sup> N <sup>b</sup>	Mediane Ereigniszeit <sup>d</sup> in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] <sup>e</sup>	p-Wert <sup>e,f</sup>
<b>EORTC QLQ-C30 Symptomskalen (10 Punkte)</b>						
Erschöpfung	838	577 (68,9) [1,5; 2,1]	860	595 (69,2) [1,4; 2,1]	0,95 [0,85; 1,06]	0,371
Übelkeit und Erbrechen	838	496 (59,2) [2,1; 2,8]	860	513 (59,7) [2,1; 2,8]	0,95 [0,84; 1,08]	0,451
Schmerzen	838	470 (56,1) [4,2; 6,0]	860	484 (56,3) [3,5; 4,9]	0,90 [0,79; 1,02]	0,092
Dyspnoe	838	374 (44,6) [6,8; 11,7]	860	384 (44,7) [5,8; 8,5]	0,93 [0,81; 1,08]	0,357
Schlaflosigkeit	838	379 (45,2) [6,8; 10,7]	860	406 (47,2) [5,5; 7,4]	0,86 [0,74; 0,99]	0,033
Appetitverlust	838	436 (52,0) [4,2; 6,9]	860	437 (50,8) [4,1; 5,8]	0,95 [0,83; 1,08]	0,412
Verstopfung	838	376 (44,9) [6,9; 11,2]	860	414 (48,1) [5,1; 7,4]	0,83 [0,72; 0,95]	0,008
Diarrhoe	838	405 (48,3) [4,9; 8,3]	860	396 (46,0) [4,5; 8,5]	1,00 [0,87; 1,15]	0,966
<b>EQ-5D (15 Punkte)</b>						
VAS	844	406 (48,1) [5,9; 8,3]	862	374 (43,4) [6,9; 9,3]	1,10 [0,95; 1,26]	0,206

a: Datenschnitt: 22. August 2023 (KEYNOTE 859), 19. April 2021 (KEYNOTE 062), 09. Juli 2021 (KEYNOTE 590)  
b: Anzahl an Patient:innen: Full-Analysis-Set Population mit Baselineerhebung mit CPS  $\geq$  1 (KEYNOTE 859, KEYNOTE 062), Full-Analysis-Set Population mit Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs, Siewert Typ I und CPS  $\geq$  1 (KEYNOTE 590)  
c: Zeit bis zur ersten Verschlechterung ist definiert als die Zeit zum ersten Auftreten eines Anstiegs der EORTC QLQ-C30 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  
e: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung, Region (West-Europa / Israel/ Nordamerika / Australien vs. Asien vs. Rest der Welt) und Chemotherapie-Backbone (5-FU + Cisplatin vs. Capecitabin + Cisplatin vs. Capecitabin + Oxaliplatin) als Kovariate, stratifiziert nach Studie  
f: Zweistufiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme)  
5-FU: 5-Fluorouracil; CPS: Combined Positive Score; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Core 30; EQ-5D: European Quality of Life 5 Dimensions; KI: Konfidenzintervall; VAS: Visuelle Analogskala

Für den Endpunkt Gesundheitszustand und Krankheitssymptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 zeigen sich mit Ausnahme der Symptomskalen Übelkeit und Erbrechen homogene Effekte in der Meta-Analyse der drei Studien.

Für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte lässt sich in der Meta-Analyse in den Symptomskalen Schlaflosigkeit sowie Verstopfung des EORTC QLQ-C30 jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von

Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie feststellen (Schlaflosigkeit: HR [95 %-KI]: 0,86 [0,74; 0,99];  $p = 0,033$ ; Verstopfung: HR [95 %-KI]: 0,83 [0,72; 0,95];  $p = 0,008$ ; Tabelle 4-57; Abbildung 28; Abbildung 29). Alle anderen Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 zeigen keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Studienarmen.

Für den Endpunkt Gesundheitszustand zeigt sich in der Meta-Analyse 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 Studienarmen (Tabelle 4-57).

### Kaplan-Meier-Kurven für statistisch signifikante ( $p < 0,05$ ) Ergebnisse

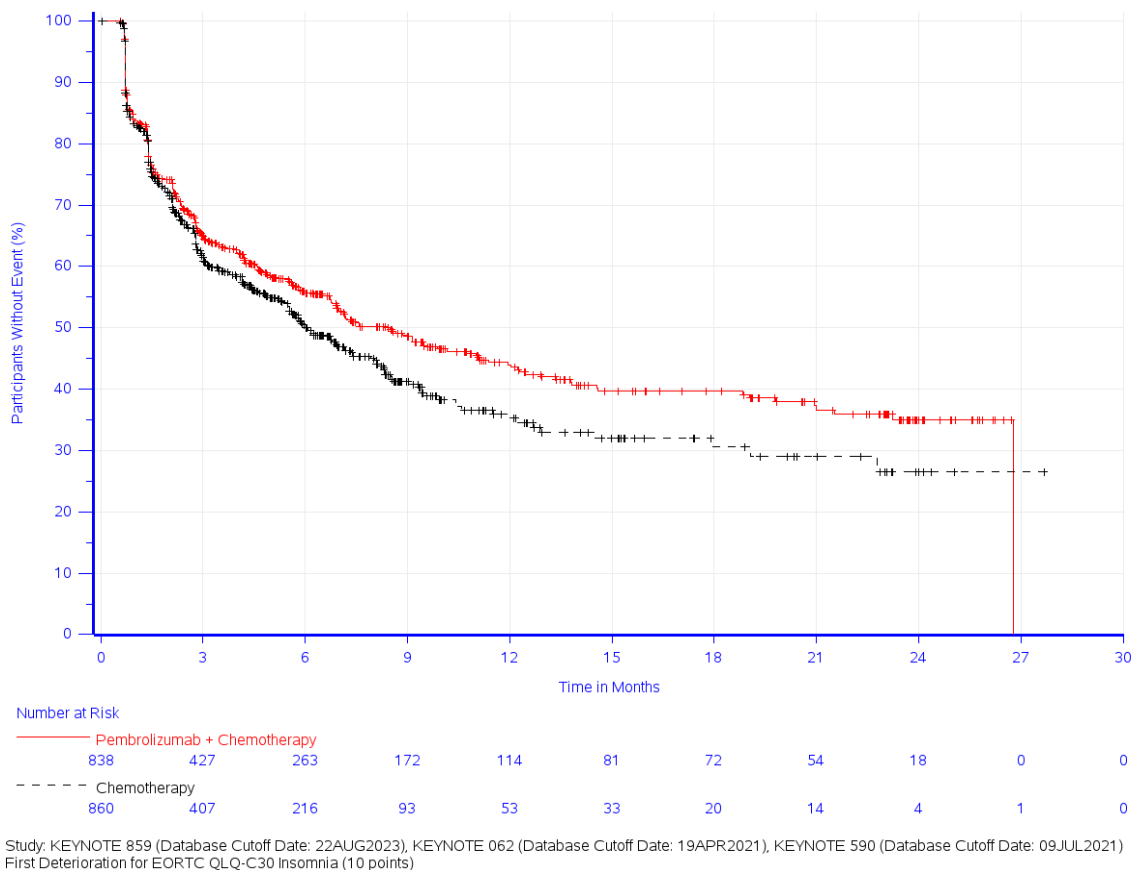
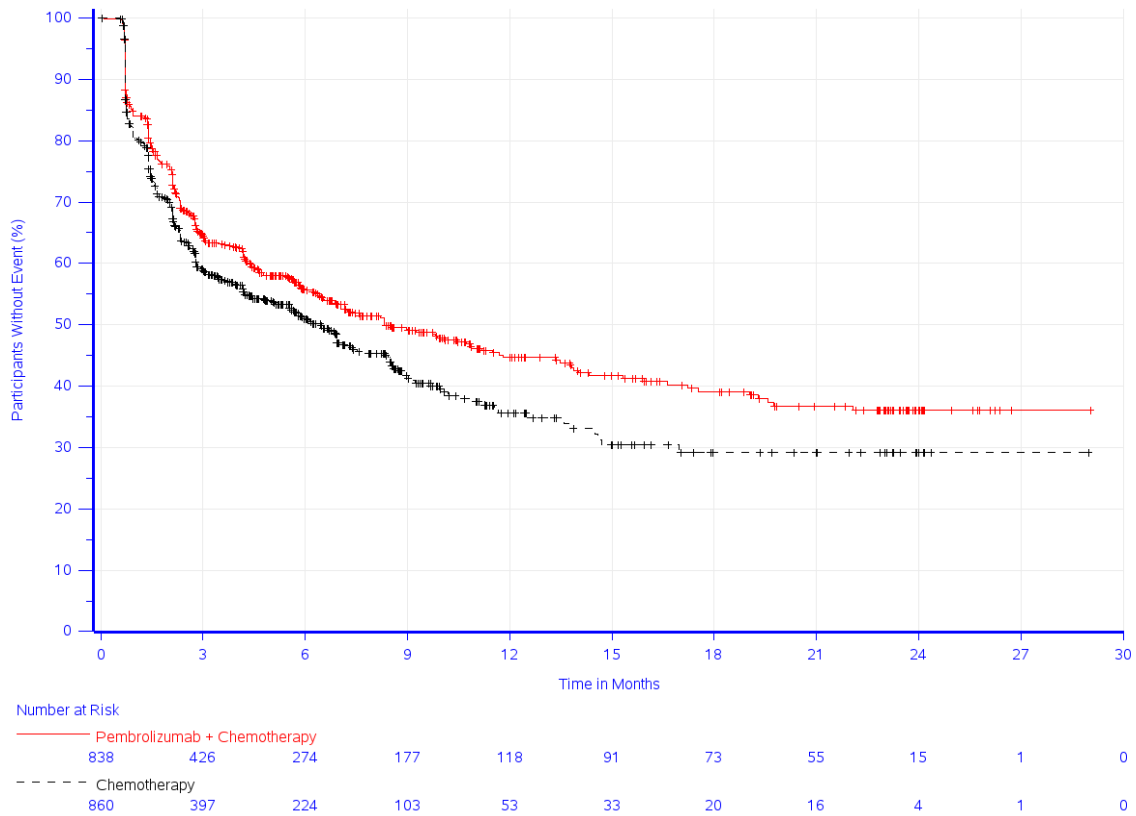


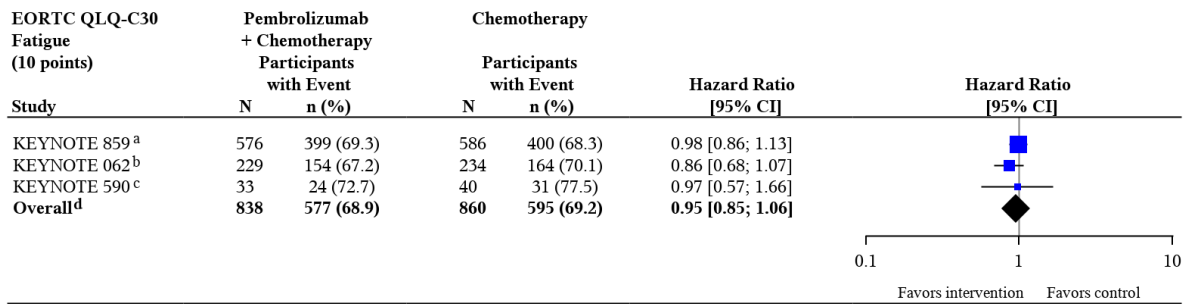
Abbildung 28: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Schlaflosigkeit des EORTC QLQ-C30 (Meta-Analyse)



Study: KEYNOTE 859 (Database Cutoff Date: 22AUG2023), KEYNOTE 062 (Database Cutoff Date: 19APR2021), KEYNOTE 590 (Database Cutoff Date: 09JUL2021)  
 First Deterioration for EORTC QLQ-C30 Constipation (10 points)

Abbildung 29: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Verstopfung des EORTC QLQ-C30 (Meta-Analyse)

**Forest Plots der Meta-Analyse der Krankheitssymptomatik anhand des EORTC QLQ-C30**

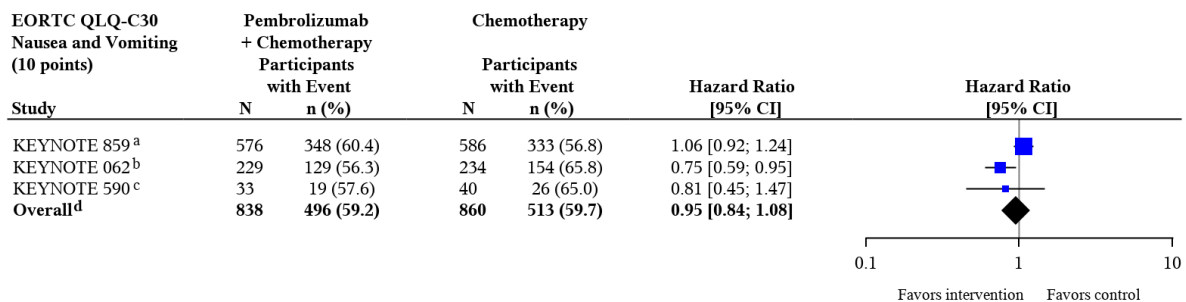


Test for overall effect on KEYNOTE 859 + KEYNOTE 062 + KEYNOTE 590, p-value: 0.371

Heterogeneity test, p-value: 0.656<sup>e</sup>

- a: KEYNOTE 859 (Database Cutoff Date: 22AUG2023): Based on Cox model with treatment as a covariate stratified by Geographic region (Western Europe/Israel/North America/Australia vs. Asia vs. Rest of World), and Chemotherapy regimen (FP vs. CAPOX) with small strata collapsed as pre-specified in the sSAP
- b: KEYNOTE 062 (Database Cutoff Date: 19APR2021): Based on Cox model with treatment as a covariate stratified by Geographic region (Western Europe/Israel/North America/Australia vs. Asia vs. Rest of World), Disease Status (locally advanced vs. metastatic disease) and Fluoropyrimidine treatment (5-FU vs. capecitabine) with small strata collapsed
- c: KEYNOTE 590 (Database Cutoff Date: 09JUL2021): Based on Cox model with treatment as a covariate
- d: Overall: Based on Cox model with treatment, Geographic region (Western Europe/Israel/North America/Australia vs. Asia vs. Rest of World) and Chemotherapy regimen (5-FU + Cisplatin vs. Capecitabine + Cisplatin vs. Capecitabine + Oxaliplatin) as covariates and stratified by study
- e: Heterogeneity test: Based on Cox model with treatment, Geographic region (Western Europe/Israel/North America/Australia vs. Asia vs. Rest of World), Chemotherapy regimen (5-FU + Cisplatin vs. Capecitabine + Cisplatin vs. Capecitabine + Oxaliplatin) and study as covariates and treatment-by-study interaction (p-value of likelihood ratio test for interaction term)

Abbildung 30: Forest Plot der Meta-Analyse der Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung der Symptomskala Erschöpfung des EORTC QLQ-C30

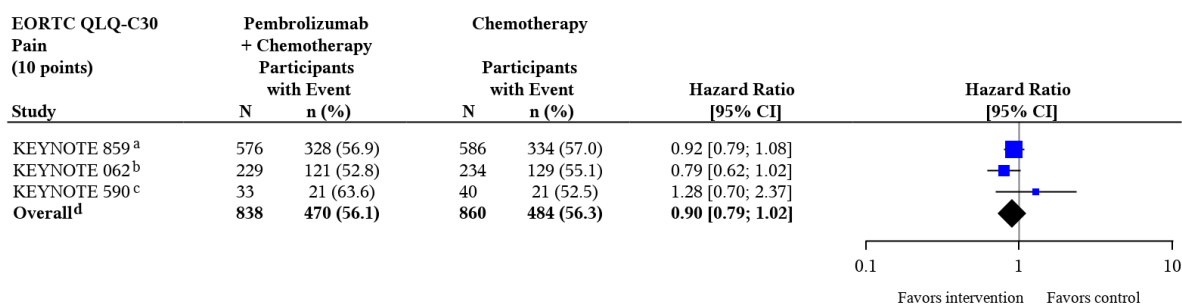


Test for overall effect on KEYNOTE 859 + KEYNOTE 062 + KEYNOTE 590, p-value: 0.451

Heterogeneity test, p-value: 0.028<sup>e</sup>

- a: KEYNOTE 859 (Database Cutoff Date: 22AUG2023): Based on Cox model with treatment as a covariate stratified by Geographic region (Western Europe/Israel/North America/Australia vs. Asia vs. Rest of World), and Chemotherapy regimen (FP vs. CAPOX) with small strata collapsed as pre-specified in the sSAP
- b: KEYNOTE 062 (Database Cutoff Date: 19APR2021): Based on Cox model with treatment as a covariate stratified by Geographic region (Western Europe/Israel/North America/Australia vs. Asia vs. Rest of World), Disease Status (locally advanced vs. metastatic disease) and Fluoropyrimidine treatment (5-FU vs. capecitabine) with small strata collapsed
- c: KEYNOTE 590 (Database Cutoff Date: 09JUL2021): Based on Cox model with treatment as a covariate
- d: Overall: Based on Cox model with treatment, Geographic region (Western Europe/Israel/North America/Australia vs. Asia vs. Rest of World) and Chemotherapy regimen (5-FU + Cisplatin vs. Capecitabine + Cisplatin vs. Capecitabine + Oxaliplatin) as covariates and stratified by study
- e: Heterogeneity test: Based on Cox model with treatment, Geographic region (Western Europe/Israel/North America/Australia vs. Asia vs. Rest of World), Chemotherapy regimen (5-FU + Cisplatin vs. Capecitabine + Cisplatin vs. Capecitabine + Oxaliplatin) and study as covariates and treatment-by-study interaction (p-value of likelihood ratio test for interaction term)

Abbildung 31: Forest Plot der Meta-Analyse der Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung der Symptomskala Übelkeit und Erbrechen des EORTC QLQ-C30

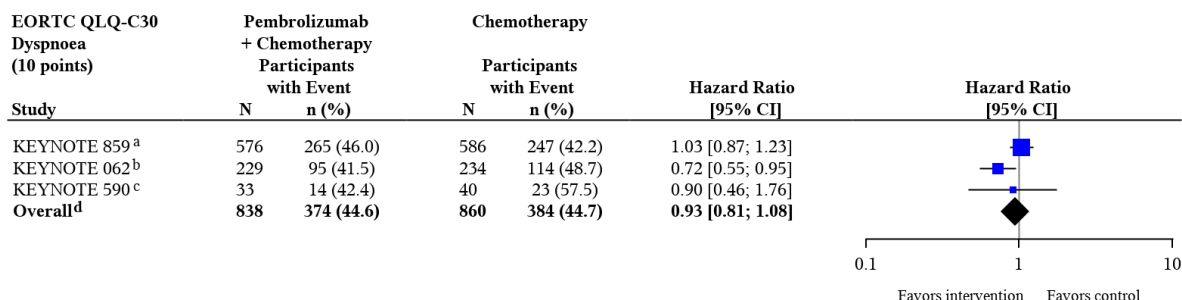


Test for overall effect on KEYNOTE 859 + KEYNOTE 062 + KEYNOTE 590, p-value: 0.092

Heterogeneity test, p-value: 0.405<sup>e</sup>

- a: KEYNOTE 859 (Database Cutoff Date: 22AUG2023): Based on Cox model with treatment as a covariate stratified by Geographic region (Western Europe/Israel/North America/Australia vs. Asia vs. Rest of World), and Chemotherapy regimen (FP vs. CAPOX) with small strata collapsed as pre-specified in the sSAP
- b: KEYNOTE 062 (Database Cutoff Date: 19APR2021): Based on Cox model with treatment as a covariate stratified by Geographic region (Western Europe/Israel/North America/Australia vs. Asia vs. Rest of World), Disease Status (locally advanced vs. metastatic disease) and Fluoropyrimidine treatment (5-FU vs. capecitabine) with small strata collapsed
- c: KEYNOTE 590 (Database Cutoff Date: 09JUL2021): Based on Cox model with treatment as a covariate
- d: Overall: Based on Cox model with treatment, Geographic region (Western Europe/Israel/North America/Australia vs. Asia vs. Rest of World) and Chemotherapy regimen (5-FU + Cisplatin vs. Capecitabine + Cisplatin vs. Capecitabine + Oxaliplatin) as covariates and stratified by study
- e: Heterogeneity test: Based on Cox model with treatment, Geographic region (Western Europe/Israel/North America/Australia vs. Asia vs. Rest of World), Chemotherapy regimen (5-FU + Cisplatin vs. Capecitabine + Cisplatin vs. Capecitabine + Oxaliplatin) and study as covariates and treatment-by-study interaction (p-value of likelihood ratio test for interaction term)

Abbildung 32: Forest Plot der Meta-Analyse der Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung der Symptomskala Schmerzen des EORTC QLQ-C30



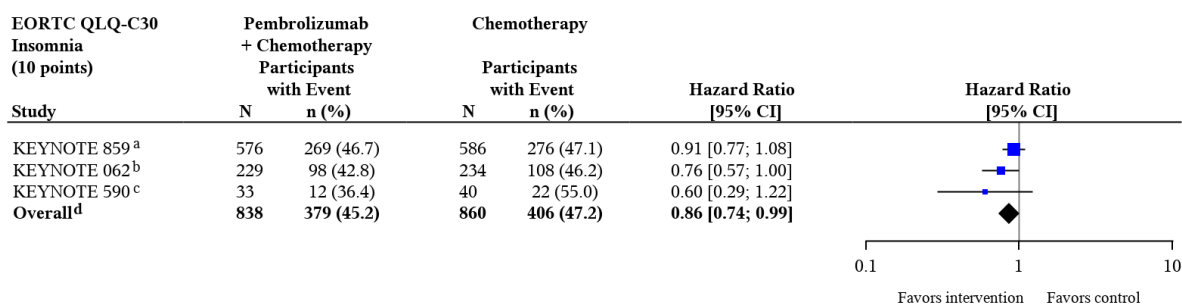
Test for overall effect on KEYNOTE 859 + KEYNOTE 062 + KEYNOTE 590, p-value: 0.357

Heterogeneity test, p-value: 0.091<sup>e</sup>

- a: KEYNOTE 859 (Database Cutoff Date: 22AUG2023): Based on Cox model with treatment as a covariate stratified by Geographic region (Western Europe/Israel/North America/Australia vs. Asia vs. Rest of World), and Chemotherapy regimen (FP vs. CAPOX) with small strata collapsed as pre-specified in the sSAP
- b: KEYNOTE 062 (Database Cutoff Date: 19APR2021): Based on Cox model with treatment as a covariate stratified by Geographic region (Western Europe/Israel/North America/Australia vs. Asia vs. Rest of World), Disease Status (locally advanced vs. metastatic disease) and Fluoropyrimidine treatment (5-FU vs. capecitabine) with small strata collapsed
- c: KEYNOTE 590 (Database Cutoff Date: 09JUL2021): Based on Cox model with treatment as a covariate
- d: Overall: Based on Cox model with treatment, Geographic region (Western Europe/Israel/North America/Australia vs. Asia vs. Rest of World) and Chemotherapy regimen (5-FU + Cisplatin vs. Capecitabine + Cisplatin vs. Capecitabine + Oxaliplatin) as covariates and stratified by study
- e: Heterogeneity test: Based on Cox model with treatment, Geographic region (Western Europe/Israel/North America/Australia vs. Asia vs. Rest of World), Chemotherapy regimen (5-FU + Cisplatin vs. Capecitabine + Cisplatin vs. Capecitabine + Oxaliplatin) and study as covariates and treatment-by-study interaction (p-value of likelihood ratio test for interaction term)

Abbildung 33: Forest Plot der Meta-Analyse der Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung der Symptomskala Dyspnö des EORTC QLQ-C30



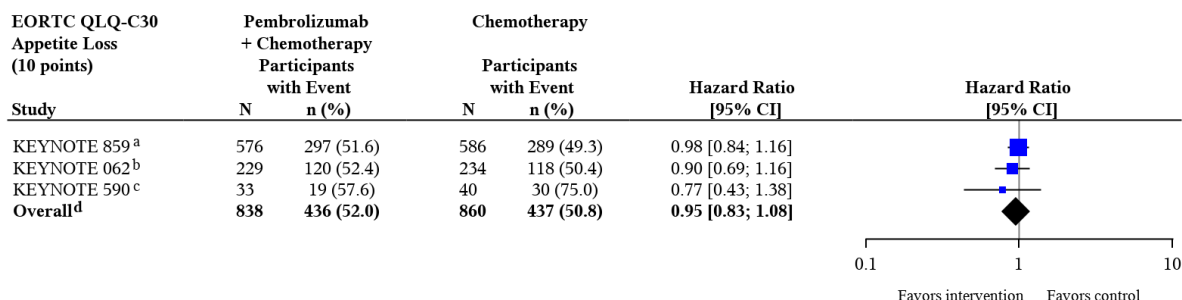


Test for overall effect on KEYNOTE 859 + KEYNOTE 062 + KEYNOTE 590, p-value: 0.033

Heterogeneity test, p-value: 0.222<sup>e</sup>

- a: KEYNOTE 859 (Database Cutoff Date: 22AUG2023): Based on Cox model with treatment as a covariate stratified by Geographic region (Western Europe/Israel/North America/Australia vs. Asia vs. Rest of World), and Chemotherapy regimen (FP vs. CAPOX) with small strata collapsed as pre-specified in the sSAP
- b: KEYNOTE 062 (Database Cutoff Date: 19APR2021): Based on Cox model with treatment as a covariate stratified by Geographic region (Western Europe/Israel/North America/Australia vs. Asia vs. Rest of World), Disease Status (locally advanced vs. metastatic disease) and Fluoropyrimidine treatment (5-FU vs. capecitabine) with small strata collapsed
- c: KEYNOTE 590 (Database Cutoff Date: 09JUL2021): Based on Cox model with treatment as a covariate
- d: Overall: Based on Cox model with treatment, Geographic region (Western Europe/Israel/North America/Australia vs. Asia vs. Rest of World) and Chemotherapy regimen (5-FU + Cisplatin vs. Capecitabine + Cisplatin vs. Capecitabine + Oxaliplatin) as covariates and stratified by study
- e: Heterogeneity test: Based on Cox model with treatment, Geographic region (Western Europe/Israel/North America/Australia vs. Asia vs. Rest of World), Chemotherapy regimen (5-FU + Cisplatin vs. Capecitabine + Cisplatin vs. Capecitabine + Oxaliplatin) and study as covariates and treatment-by-study interaction (p-value of likelihood ratio test for interaction term)

Abbildung 34: Forest Plot der Meta-Analyse der Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung der Symptomskala Schlaflosigkeit des EORTC QLQ-C30

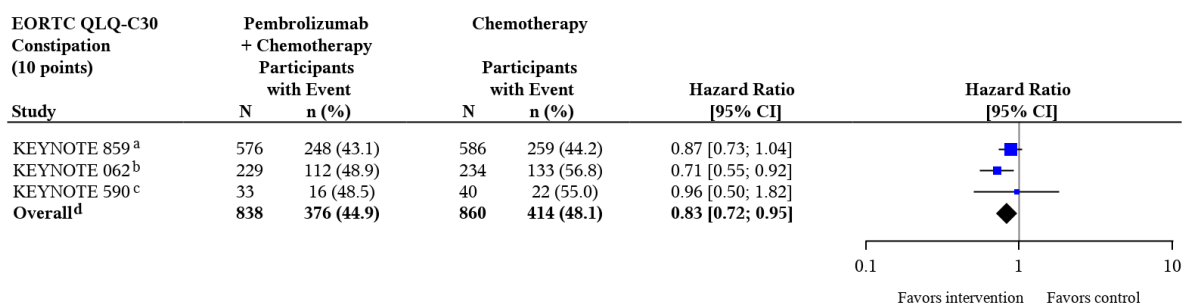


Test for overall effect on KEYNOTE 859 + KEYNOTE 062 + KEYNOTE 590, p-value: 0.412

Heterogeneity test, p-value: 0.663<sup>e</sup>

- a: KEYNOTE 859 (Database Cutoff Date: 22AUG2023): Based on Cox model with treatment as a covariate stratified by Geographic region (Western Europe/Israel/North America/Australia vs. Asia vs. Rest of World), and Chemotherapy regimen (FP vs. CAPOX) with small strata collapsed as pre-specified in the sSAP
- b: KEYNOTE 062 (Database Cutoff Date: 19APR2021): Based on Cox model with treatment as a covariate stratified by Geographic region (Western Europe/Israel/North America/Australia vs. Asia vs. Rest of World), Disease Status (locally advanced vs. metastatic disease) and Fluoropyrimidine treatment (5-FU vs. capecitabine) with small strata collapsed
- c: KEYNOTE 590 (Database Cutoff Date: 09JUL2021): Based on Cox model with treatment as a covariate
- d: Overall: Based on Cox model with treatment, Geographic region (Western Europe/Israel/North America/Australia vs. Asia vs. Rest of World) and Chemotherapy regimen (5-FU + Cisplatin vs. Capecitabine + Cisplatin vs. Capecitabine + Oxaliplatin) as covariates and stratified by study
- e: Heterogeneity test: Based on Cox model with treatment, Geographic region (Western Europe/Israel/North America/Australia vs. Asia vs. Rest of World), Chemotherapy regimen (5-FU + Cisplatin vs. Capecitabine + Cisplatin vs. Capecitabine + Oxaliplatin) and study as covariates and treatment-by-study interaction (p-value of likelihood ratio test for interaction term)

Abbildung 35: Forest Plot der Meta-Analyse der Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung der Symptomskala Appetitverlust des EORTC QLQ-C30

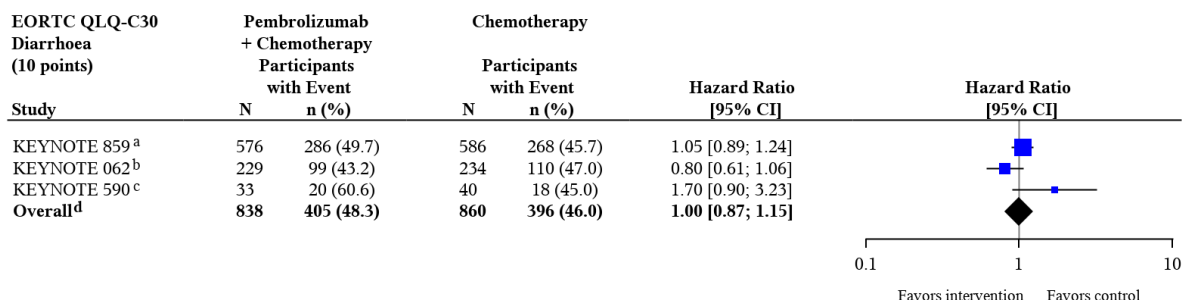


Test for overall effect on KEYNOTE 859 + KEYNOTE 062 + KEYNOTE 590, p-value: 0.008

Heterogeneity test, p-value: 0.489<sup>e</sup>

- a: KEYNOTE 859 (Database Cutoff Date: 22AUG2023): Based on Cox model with treatment as a covariate stratified by Geographic region (Western Europe/Israel/North America/Australia vs. Asia vs. Rest of World), and Chemotherapy regimen (FP vs. CAPOX) with small strata collapsed as pre-specified in the sSAP
- b: KEYNOTE 062 (Database Cutoff Date: 19APR2021): Based on Cox model with treatment as a covariate stratified by Geographic region (Western Europe/Israel/North America/Australia vs. Asia vs. Rest of World), Disease Status (locally advanced vs. metastatic disease) and Fluoropyrimidine treatment (5-FU vs. capecitabine) with small strata collapsed
- c: KEYNOTE 590 (Database Cutoff Date: 09JUL2021): Based on Cox model with treatment as a covariate
- d: Overall: Based on Cox model with treatment, Geographic region (Western Europe/Israel/North America/Australia vs. Asia vs. Rest of World) and Chemotherapy regimen (5-FU + Cisplatin vs. Capecitabine + Cisplatin vs. Capecitabine + Oxaliplatin) as covariates and stratified by study
- e: Heterogeneity test: Based on Cox model with treatment, Geographic region (Western Europe/Israel/North America/Australia vs. Asia vs. Rest of World), Chemotherapy regimen (5-FU + Cisplatin vs. Capecitabine + Cisplatin vs. Capecitabine + Oxaliplatin) and study as covariates and treatment-by-study interaction (p-value of likelihood ratio test for interaction term)

Abbildung 36: Forest Plot der Meta-Analyse der Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung der Symptomskala Verstopfung des EORTC QLQ-C30



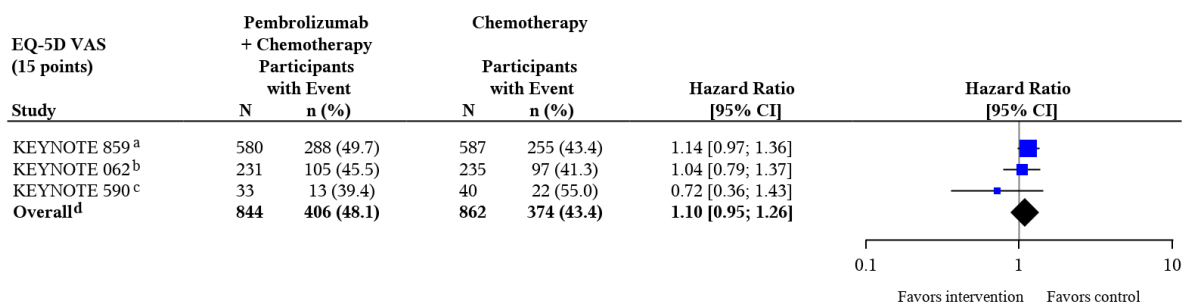
Test for overall effect on KEYNOTE 859 + KEYNOTE 062 + KEYNOTE 590, p-value: 0.966

Heterogeneity test, p-value: 0.076<sup>e</sup>

- a: KEYNOTE 859 (Database Cutoff Date: 22AUG2023): Based on Cox model with treatment as a covariate stratified by Geographic region (Western Europe/Israel/North America/Australia vs. Asia vs. Rest of World), and Chemotherapy regimen (FP vs. CAPOX) with small strata collapsed as pre-specified in the sSAP
- b: KEYNOTE 062 (Database Cutoff Date: 19APR2021): Based on Cox model with treatment as a covariate stratified by Geographic region (Western Europe/Israel/North America/Australia vs. Asia vs. Rest of World), Disease Status (locally advanced vs. metastatic disease) and Fluoropyrimidine treatment (5-FU vs. capecitabine) with small strata collapsed
- c: KEYNOTE 590 (Database Cutoff Date: 09JUL2021): Based on Cox model with treatment as a covariate
- d: Overall: Based on Cox model with treatment, Geographic region (Western Europe/Israel/North America/Australia vs. Asia vs. Rest of World) and Chemotherapy regimen (5-FU + Cisplatin vs. Capecitabine + Cisplatin vs. Capecitabine + Oxaliplatin) as covariates and stratified by study
- e: Heterogeneity test: Based on Cox model with treatment, Geographic region (Western Europe/Israel/North America/Australia vs. Asia vs. Rest of World), Chemotherapy regimen (5-FU + Cisplatin vs. Capecitabine + Cisplatin vs. Capecitabine + Oxaliplatin) and study as covariates and treatment-by-study interaction (p-value of likelihood ratio test for interaction term)

Abbildung 37: Forest Plot der Meta-Analyse der Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung der Symptomskala Diarrhö des EORTC QLQ-C30

**Forest Plot der Meta-Analyse des Gesundheitszustands anhand der VAS des EQ-5D**



Test for overall effect on KEYNOTE 859 + KEYNOTE 062 + KEYNOTE 590, p-value: 0.206

Heterogeneity test, p-value: 0.342<sup>e</sup>

- a: KEYNOTE 859 (Database Cutoff Date: 22AUG2023): Based on Cox model with treatment as a covariate stratified by Geographic region (Western Europe/Israel/North America/Australia vs. Asia vs. Rest of World), and Chemotherapy regimen (FP vs. CAPOX) with small strata collapsed as pre-specified in the sSAP
- b: KEYNOTE 062 (Database Cutoff Date: 19APR2021): Based on Cox model with treatment as a covariate stratified by Geographic region (Western Europe/Israel/North America/Australia vs. Asia vs. Rest of World), Disease Status (locally advanced vs. metastatic disease) and Fluoropyrimidine treatment (5-FU vs. capecitabine) with small strata collapsed
- c: KEYNOTE 590 (Database Cutoff Date: 09JUL2021): Based on Cox model with treatment as a covariate
- d: Overall: Based on Cox model with treatment, Geographic region (Western Europe/Israel/North America/Australia vs. Asia vs. Rest of World) and Chemotherapy regimen (5-FU + Cisplatin vs. Capecitabine + Cisplatin vs. Capecitabine + Oxaliplatin) as covariates and stratified by study
- e: Heterogeneity test: Based on Cox model with treatment, Geographic region (Western Europe/Israel/North America/Australia vs. Asia vs. Rest of World), Chemotherapy regimen (5-FU + Cisplatin vs. Capecitabine + Cisplatin vs. Capecitabine + Oxaliplatin) and study as covariates and treatment-by-study interaction (p-value of likelihood ratio test for interaction term)

Abbildung 38: Forest Plot der Meta-Analyse der Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung des Gesundheitszustands anhand der VAS des EQ-5D

**Analyse der Endpunkte Krankheitssymptomatik anhand des EORTC QLQ-STO22**

Tabelle 4-58: Ergebnisse für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung für den Endpunkt Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-STO22) aus der Meta-Analyse

Studie: KEYNOTE 859 + KEYNOTE 062 <sup>a</sup>	Pembrolizumab + Chemotherapie		Chemotherapie		Pembrolizumab + Chemotherapie vs. Chemotherapie			
	N <sup>b</sup>	Patient:innen mit Ereignis <sup>c</sup> n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>d</sup> in Monaten [95 %-KI]	N <sup>b</sup>	Patient:innen mit Ereignis <sup>c</sup> n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>d</sup> in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] <sup>e</sup>	p-Wert <sup>e,f</sup>
<b>EORTC QLQ-STO22 Symptomskalen (10 Punkte)</b>								
Dysphagie	774	391 (50,5)	6,9 [5,8; 8,0]	779	396 (50,8)	5,9 [4,4; 7,1]	0,87 [0,76; 1,01]	0,060
Schmerzen	774	284 (36,7)	14,1 [11,1; 24,9]	779	307 (39,4)	9,9 [8,3; 13,1]	0,80 [0,68; 0,94]	0,008
Reflux	774	407 (52,6)	5,7 [4,2; 7,4]	779	406 (52,1)	4,2 [3,0; 5,8]	0,91 [0,80; 1,05]	0,206
Einschränkungen beim Essen	774	339 (43,8)	8,5 [7,2; 11,8]	779	332 (42,6)	8,8 [6,8; 11,1]	0,92 [0,79; 1,07]	0,292
Angst	774	377 (48,7)	6,9 [4,7; 8,4]	779	404 (51,9)	4,2 [3,0; 6,0]	0,86 [0,75; 0,99]	0,034
Mundtrockenheit	774	426 (55,0)	3,2 [2,8; 4,3]	779	403 (51,7)	4,2 [2,9; 5,5]	1,05 [0,91; 1,20]	0,520
Geschmacksstörungen	774	467 (60,3)	2,6 [2,3; 3,0]	779	462 (59,3)	2,8 [2,2; 3,0]	0,97 [0,85; 1,10]	0,659
Körperbild	774	365 (47,2)	7,0 [5,2; 9,5]	779	355 (45,6)	6,6 [5,6; 8,2]	1,00 [0,87; 1,16]	0,974
Haarausfall	75	20	17,7	78	31	5,6	0,76	0,359

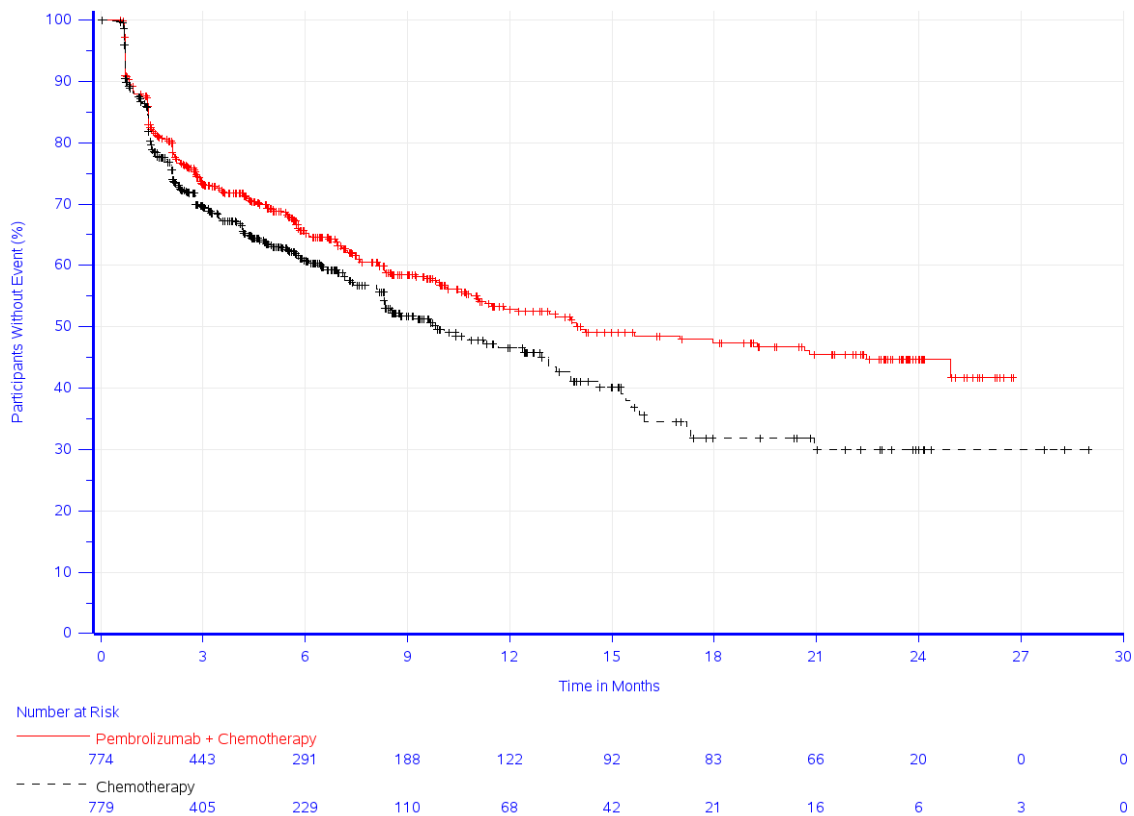
Studie: KEYNOTE 859 + KEYNOTE 062 <sup>a</sup>	Pembrolizumab + Chemotherapie		Chemotherapie		Pembrolizumab + Chemotherapie vs. Chemotherapie	
	Patient:innen mit Ereignis <sup>c</sup> N <sup>b</sup>	Mediane Ereigniszeit <sup>d</sup> in Monaten [95 %-KI]	Patient:innen mit Ereignis <sup>c</sup> N <sup>b</sup>	Mediane Ereigniszeit <sup>d</sup> in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] <sup>e</sup>	p-Wert <sup>e,f</sup>
	(26,7)	[4,2; -]	(39,7)	[2,5; 11,0]	[0,42; 1,37]	

a: Datenschnitt: 22. August 2023 (KEYNOTE 859), 19. April 2021 (KEYNOTE 062)  
b: Anzahl an Patient:innen: Full-Analysis-Set Population mit Baselineerhebung mit CPS  $\geq$  1 (KEYNOTE 859, KEYNOTE 062)  
c: Zeit bis zur ersten Verschlechterung ist definiert als die Zeit zum ersten Auftreten eines Anstiegs der EORTC QLQ-STO22 Symptomskalen um mindestens 10 Punkte gegenüber Baseline  
d: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten  
e: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung, Region (West-Europa / Israel/ Nordamerika / Australien vs. Asien vs. Rest der Welt) und Chemotherapie-Backbone (5-FU + Cisplatin vs. Capecitabin + Cisplatin vs. Capecitabin + Oxaliplatin) als Kovariate, stratifiziert nach Studie  
f: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme)  
5-FU: 5-Fluorouracil; CPS: Combined Positive Score; EORTC QLQ-STO22: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Gastric Cancer 22 items; KI: Konfidenzintervall

Für den Endpunkt Krankheitssymptomatik anhand des EORTC QLQ-STO22 zeigen sich mit Ausnahme der Symptomskala Reflux homogene Effekte in der Meta-Analyse der drei Studien. Auch für die Symptomskala Reflux wird die Meta-Analyse herangezogen, da sich keine unterschiedlich gerichteten Effekte zeigen.

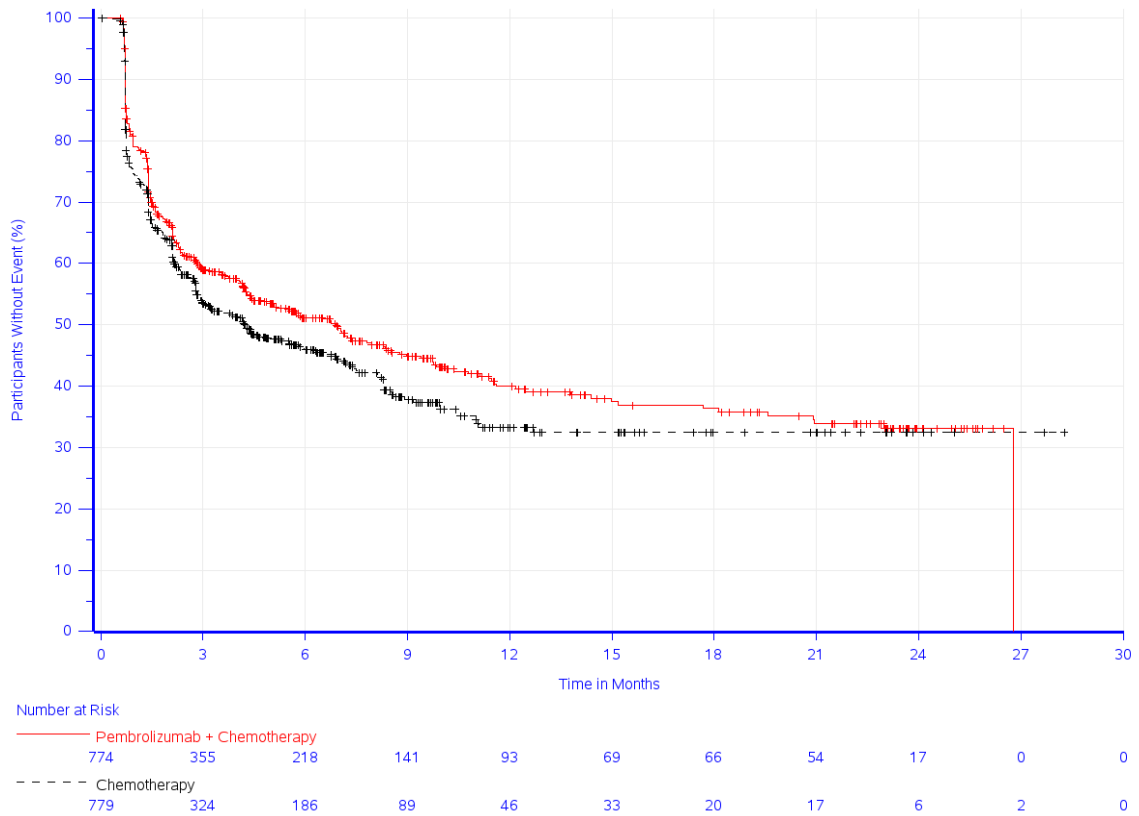
Für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte lässt sich in der Meta-Analyse in den Symptomskalen Schmerzen sowie Angst des EORTC QLQ-STO22 jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie feststellen (Schmerzen: HR [95 %-KI]: 0,80 [0,68; 0,94];  $p = 0,008$ ; Angst: HR [95 %-KI]: 0,86 [0,75; 0,99];  $p = 0,034$ ; Tabelle 4-58; Abbildung 39; Abbildung 40). Alle anderen Symptomskalen des EORTC QLQ-STO22 zeigen keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Studienarmen.

**Kaplan-Meier-Kurven für statistisch signifikante ( $p < 0,05$ ) Ergebnisse**



Study: KEYNOTE 859 (Database Cutoff Date: 22AUG2023), KEYNOTE 062 (Database Cutoff Date: 19APR2021)  
 First Deterioration for EORTC QLQ-STO22 Pain (10 points)

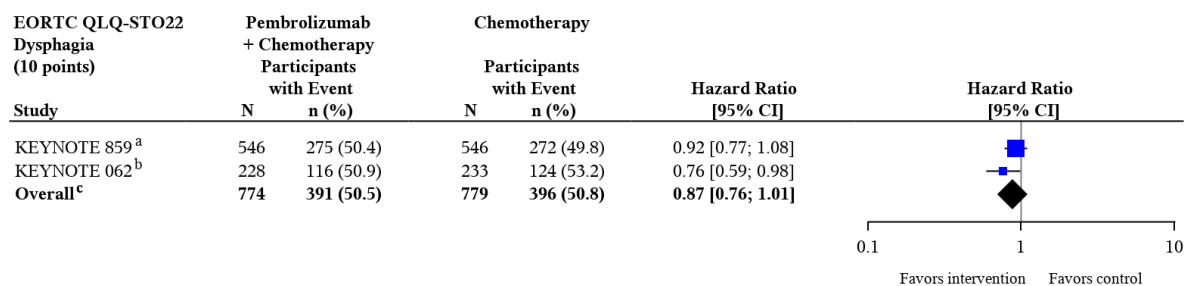
Abbildung 39: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Schmerzen des EORTC QLQ-STO22 (Meta-Analyse)



Study: KEYNOTE 859 (Database Cutoff Date: 22AUG2023), KEYNOTE 062 (Database Cutoff Date: 19APR2021)  
 First Deterioration for EORTC QLQ-STO22 Anxiety (10 points)

Abbildung 40: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Angst des EORTC QLQ-C30 (Meta-Analyse)

### Forest Plots der Meta-Analyse der Krankheitssymptomatik anhand des EORTC QLQ-STO22

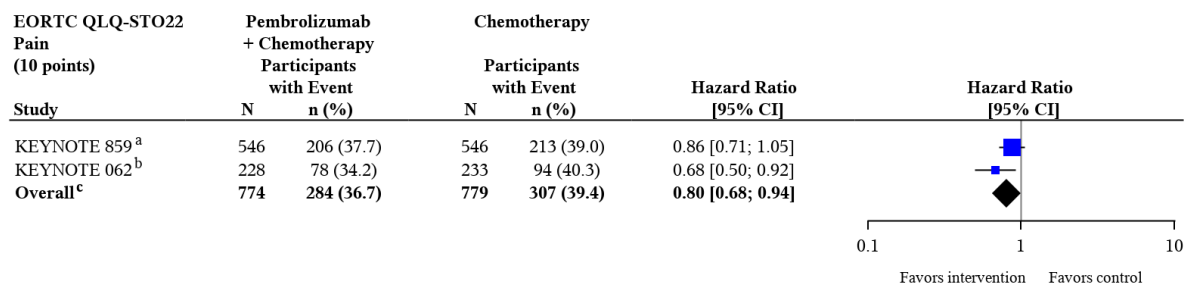


Test for overall effect on KEYNOTE 859 + KEYNOTE 062, p-value: 0.060

Heterogeneity test, p-value: 0.178<sup>d</sup>

- a: KEYNOTE 859 (Database Cutoff Date: 22AUG2023): Based on Cox model with treatment as a covariate stratified by Geographic region (Western Europe/Israel/North America/Australia vs. Asia vs. Rest of World), and Chemotherapy regimen (FP vs. CAPOX) with small strata collapsed as pre-specified in the sSAP
- b: KEYNOTE 062 (Database Cutoff Date: 19APR2021): Based on Cox model with treatment as a covariate stratified by Geographic region (Western Europe/Israel/North America/Australia vs. Asia vs. Rest of World), Disease Status (locally advanced vs. metastatic disease) and Fluoropyrimidine treatment (5-FU vs. capecitabine) with small strata collapsed
- c: Overall: Based on Cox model with treatment, Geographic region (Western Europe/Israel/North America/Australia vs. Asia vs. Rest of World) and Chemotherapy regimen (5-FU + Cisplatin vs. Capecitabine + Cisplatin vs. Capecitabine + Oxaliplatin) as covariates and stratified by study
- d: Heterogeneity test: Based on Cox model with treatment, Geographic region (Western Europe/Israel/North America/Australia vs. Asia vs. Rest of World), Chemotherapy regimen (5-FU + Cisplatin vs. Capecitabine + Cisplatin vs. Capecitabine + Oxaliplatin) and study as covariates and treatment-by-study interaction (p-value of likelihood ratio test for interaction term)

Abbildung 41: Forest Plot der Meta-Analyse der Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung der Symptomskala Dysphagie des EORTC QLQ-STO22

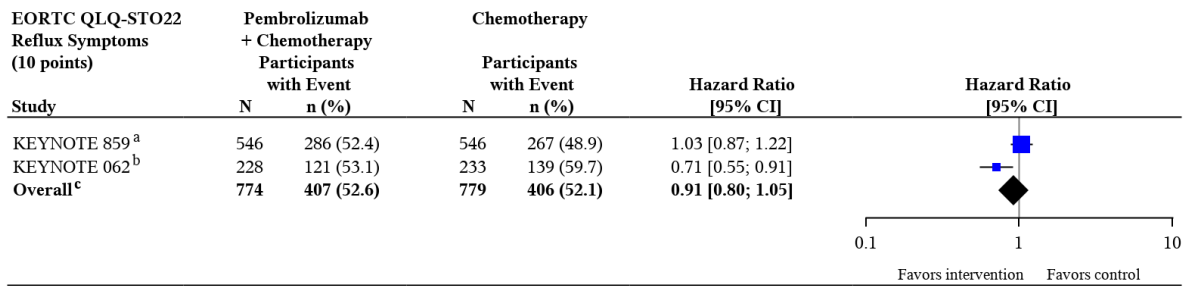


Test for overall effect on KEYNOTE 859 + KEYNOTE 062, p-value: 0.008

Heterogeneity test, p-value: 0.192<sup>d</sup>

- a: KEYNOTE 859 (Database Cutoff Date: 22AUG2023): Based on Cox model with treatment as a covariate stratified by Geographic region (Western Europe/Israel/North America/Australia vs. Asia vs. Rest of World), and Chemotherapy regimen (FP vs. CAPOX) with small strata collapsed as pre-specified in the sSAP
- b: KEYNOTE 062 (Database Cutoff Date: 19APR2021): Based on Cox model with treatment as a covariate stratified by Geographic region (Western Europe/Israel/North America/Australia vs. Asia vs. Rest of World), Disease Status (locally advanced vs. metastatic disease) and Fluoropyrimidine treatment (5-FU vs. capecitabine) with small strata collapsed
- c: Overall: Based on Cox model with treatment, Geographic region (Western Europe/Israel/North America/Australia vs. Asia vs. Rest of World) and Chemotherapy regimen (5-FU + Cisplatin vs. Capecitabine + Cisplatin vs. Capecitabine + Oxaliplatin) as covariates and stratified by study
- d: Heterogeneity test: Based on Cox model with treatment, Geographic region (Western Europe/Israel/North America/Australia vs. Asia vs. Rest of World), Chemotherapy regimen (5-FU + Cisplatin vs. Capecitabine + Cisplatin vs. Capecitabine + Oxaliplatin) and study as covariates and treatment-by-study interaction (p-value of likelihood ratio test for interaction term)

Abbildung 42: Forest Plot der Meta-Analyse der Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung der Symptomskala Schmerzen des EORTC QLQ-STO22

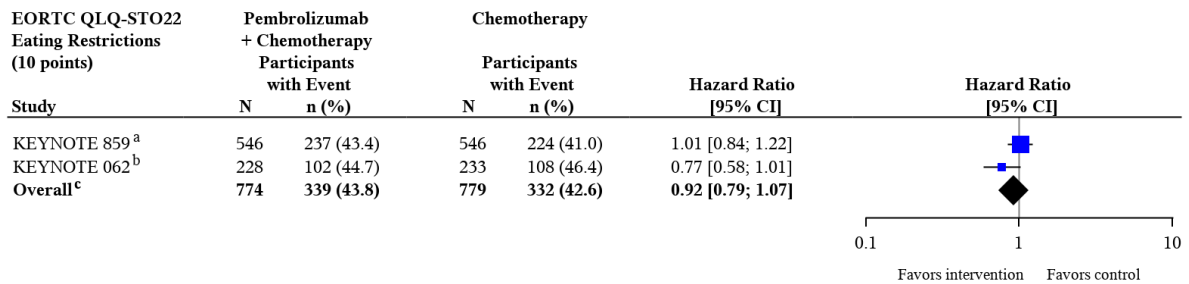


Test for overall effect on KEYNOTE 859 + KEYNOTE 062, p-value: 0.206

Heterogeneity test, p-value: 0.024<sup>d</sup>

- a: KEYNOTE 859 (Database Cutoff Date: 22AUG2023): Based on Cox model with treatment as a covariate stratified by Geographic region (Western Europe/Israel/North America/Australia vs. Asia vs. Rest of World), and Chemotherapy regimen (FP vs. CAPOX) with small strata collapsed as pre-specified in the sSAP
- b: KEYNOTE 062 (Database Cutoff Date: 19APR2021): Based on Cox model with treatment as a covariate stratified by Geographic region (Western Europe/Israel/North America/Australia vs. Asia vs. Rest of World), Disease Status (locally advanced vs. metastatic disease) and Fluoropyrimidine treatment (5-FU vs. capecitabine) with small strata collapsed
- c: Overall: Based on Cox model with treatment, Geographic region (Western Europe/Israel/North America/Australia vs. Asia vs. Rest of World) and Chemotherapy regimen (5-FU + Cisplatin vs. Capecitabine + Cisplatin vs. Capecitabine + Oxaliplatin) as covariates and stratified by study
- d: Heterogeneity test: Based on Cox model with treatment, Geographic region (Western Europe/Israel/North America/Australia vs. Asia vs. Rest of World), Chemotherapy regimen (5-FU + Cisplatin vs. Capecitabine + Cisplatin vs. Capecitabine + Oxaliplatin) and study as covariates and treatment-by-study interaction (p-value of likelihood ratio test for interaction term)

Abbildung 43: Forest Plot der Meta-Analyse der Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung der Symptomskala Reflux des EORTC QLQ-STO22



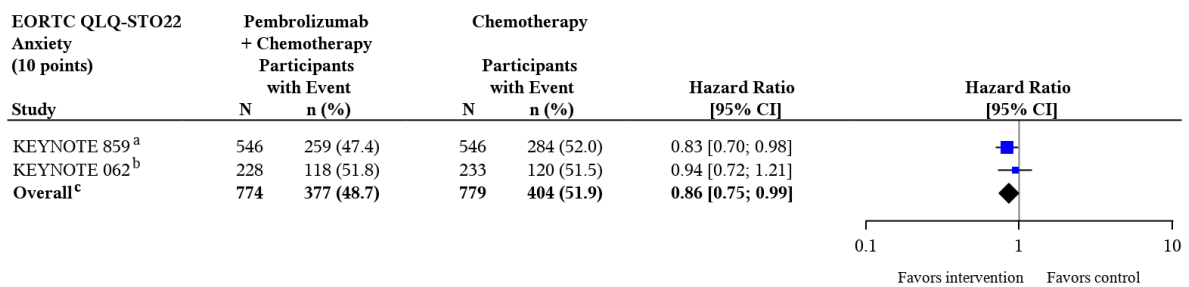
Test for overall effect on KEYNOTE 859 + KEYNOTE 062, p-value: 0.292

Heterogeneity test, p-value: 0.091<sup>d</sup>

- a: KEYNOTE 859 (Database Cutoff Date: 22AUG2023): Based on Cox model with treatment as a covariate stratified by Geographic region (Western Europe/Israel/North America/Australia vs. Asia vs. Rest of World), and Chemotherapy regimen (FP vs. CAPOX) with small strata collapsed as pre-specified in the sSAP
- b: KEYNOTE 062 (Database Cutoff Date: 19APR2021): Based on Cox model with treatment as a covariate stratified by Geographic region (Western Europe/Israel/North America/Australia vs. Asia vs. Rest of World), Disease Status (locally advanced vs. metastatic disease) and Fluoropyrimidine treatment (5-FU vs. capecitabine) with small strata collapsed
- c: Overall: Based on Cox model with treatment, Geographic region (Western Europe/Israel/North America/Australia vs. Asia vs. Rest of World) and Chemotherapy regimen (5-FU + Cisplatin vs. Capecitabine + Cisplatin vs. Capecitabine + Oxaliplatin) as covariates and stratified by study
- d: Heterogeneity test: Based on Cox model with treatment, Geographic region (Western Europe/Israel/North America/Australia vs. Asia vs. Rest of World), Chemotherapy regimen (5-FU + Cisplatin vs. Capecitabine + Cisplatin vs. Capecitabine + Oxaliplatin) and study as covariates and treatment-by-study interaction (p-value of likelihood ratio test for interaction term)

Abbildung 44: Forest Plot der Meta-Analyse der Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung der Symptomskala Einschränkungen beim Essen des EORTC QLQ-STO22



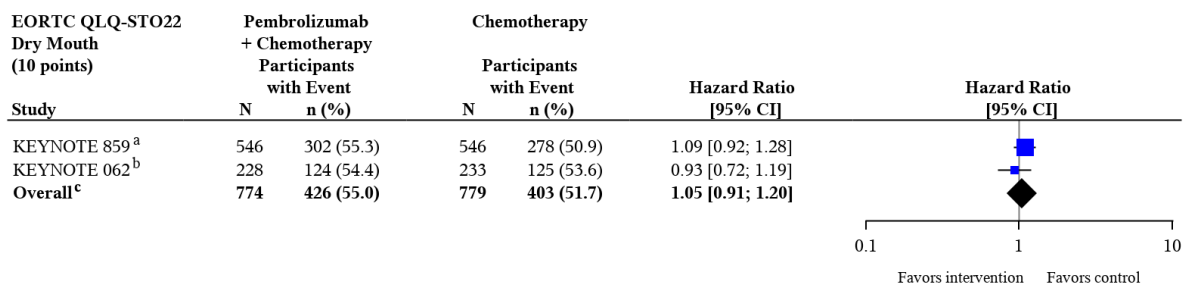


Test for overall effect on KEYNOTE 859 + KEYNOTE 062, p-value: 0.034

Heterogeneity test, p-value: 0.453<sup>d</sup>

- a: KEYNOTE 859 (Database Cutoff Date: 22AUG2023): Based on Cox model with treatment as a covariate stratified by Geographic region (Western Europe/Israel/North America/Australia vs. Asia vs. Rest of World), and Chemotherapy regimen (FP vs. CAPOX) with small strata collapsed as pre-specified in the sSAP
  - b: KEYNOTE 062 (Database Cutoff Date: 19APR2021): Based on Cox model with treatment as a covariate stratified by Geographic region (Western Europe/Israel/North America/Australia vs. Asia vs. Rest of World), Disease Status (locally advanced vs. metastatic disease) and Fluoropyrimidine treatment (5-FU vs. capecitabine) with small strata collapsed
  - c: Overall: Based on Cox model with treatment, Geographic region (Western Europe/Israel/North America/Australia vs. Asia vs. Rest of World) and Chemotherapy regimen (5-FU + Cisplatin vs. Capecitabine + Cisplatin vs. Capecitabine + Oxaliplatin) as covariates and stratified by study
  - d: Heterogeneity test: Based on Cox model with treatment, Geographic region (Western Europe/Israel/North America/Australia vs. Asia vs. Rest of World), Chemotherapy regimen (5-FU + Cisplatin vs. Capecitabine + Cisplatin vs. Capecitabine + Oxaliplatin) and study as covariates and treatment-by-study interaction (p-value of likelihood ratio test for interaction term)
- CPS: Combined Positive Score;; EORTC QLQ-STO22: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Gastric Cancer 22 items;

Abbildung 45: Forest Plot der Meta-Analyse der Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung der Symptomskala Angst des EORTC QLQ-STO22

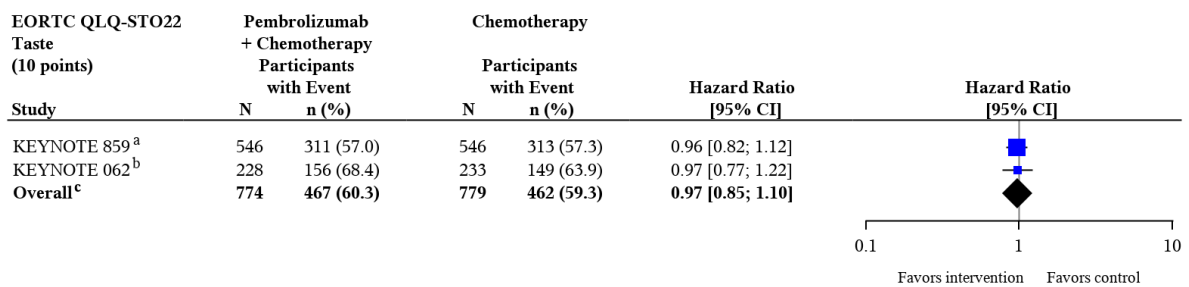


Test for overall effect on KEYNOTE 859 + KEYNOTE 062, p-value: 0.520

Heterogeneity test, p-value: 0.422<sup>d</sup>

- a: KEYNOTE 859 (Database Cutoff Date: 22AUG2023): Based on Cox model with treatment as a covariate stratified by Geographic region (Western Europe/Israel/North America/Australia vs. Asia vs. Rest of World), and Chemotherapy regimen (FP vs. CAPOX) with small strata collapsed as pre-specified in the sSAP
- b: KEYNOTE 062 (Database Cutoff Date: 19APR2021): Based on Cox model with treatment as a covariate stratified by Geographic region (Western Europe/Israel/North America/Australia vs. Asia vs. Rest of World), Disease Status (locally advanced vs. metastatic disease) and Fluoropyrimidine treatment (5-FU vs. capecitabine) with small strata collapsed
- c: Overall: Based on Cox model with treatment, Geographic region (Western Europe/Israel/North America/Australia vs. Asia vs. Rest of World) and Chemotherapy regimen (5-FU + Cisplatin vs. Capecitabine + Cisplatin vs. Capecitabine + Oxaliplatin) as covariates and stratified by study
- d: Heterogeneity test: Based on Cox model with treatment, Geographic region (Western Europe/Israel/North America/Australia vs. Asia vs. Rest of World), Chemotherapy regimen (5-FU + Cisplatin vs. Capecitabine + Cisplatin vs. Capecitabine + Oxaliplatin) and study as covariates and treatment-by-study interaction (p-value of likelihood ratio test for interaction term)

Abbildung 46: Forest Plot der Meta-Analyse der Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung der Symptomskala Mundtrockenheit des EORTC QLQ-STO22

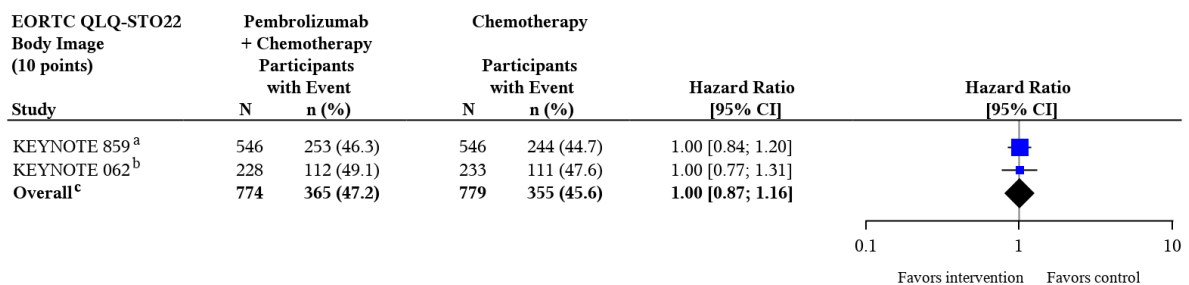


Test for overall effect on KEYNOTE 859 + KEYNOTE 062, p-value: 0.659

Heterogeneity test, p-value: 0.711<sup>d</sup>

- a: KEYNOTE 859 (Database Cutoff Date: 22AUG2023): Based on Cox model with treatment as a covariate stratified by Geographic region (Western Europe/Israel/North America/Australia vs. Asia vs. Rest of World), and Chemotherapy regimen (FP vs. CAPOX) with small strata collapsed as pre-specified in the sSAP
- b: KEYNOTE 062 (Database Cutoff Date: 19APR2021): Based on Cox model with treatment as a covariate stratified by Geographic region (Western Europe/Israel/North America/Australia vs. Asia vs. Rest of World), Disease Status (locally advanced vs. metastatic disease) and Fluoropyrimidine treatment (5-FU vs. capecitabine) with small strata collapsed
- c: Overall: Based on Cox model with treatment, Geographic region (Western Europe/Israel/North America/Australia vs. Asia vs. Rest of World) and Chemotherapy regimen (5-FU + Cisplatin vs. Capecitabine + Cisplatin vs. Capecitabine + Oxaliplatin) as covariates and stratified by study
- d: Heterogeneity test: Based on Cox model with treatment, Geographic region (Western Europe/Israel/North America/Australia vs. Asia vs. Rest of World), Chemotherapy regimen (5-FU + Cisplatin vs. Capecitabine + Cisplatin vs. Capecitabine + Oxaliplatin) and study as covariates and treatment-by-study interaction (p-value of likelihood ratio test for interaction term)

Abbildung 47: Forest Plot der Meta-Analyse der Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung der Symptomskala Geschmacksstörungen des EORTC QLQ-STO22

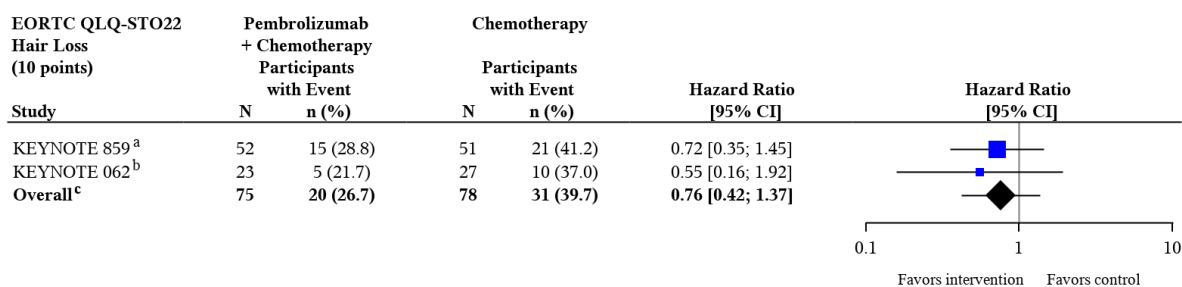


Test for overall effect on KEYNOTE 859 + KEYNOTE 062, p-value: 0.974

Heterogeneity test, p-value: 0.977<sup>d</sup>

- a: KEYNOTE 859 (Database Cutoff Date: 22AUG2023): Based on Cox model with treatment as a covariate stratified by Geographic region (Western Europe/Israel/North America/Australia vs. Asia vs. Rest of World), and Chemotherapy regimen (FP vs. CAPOX) with small strata collapsed as pre-specified in the sSAP
- b: KEYNOTE 062 (Database Cutoff Date: 19APR2021): Based on Cox model with treatment as a covariate stratified by Geographic region (Western Europe/Israel/North America/Australia vs. Asia vs. Rest of World), Disease Status (locally advanced vs. metastatic disease) and Fluoropyrimidine treatment (5-FU vs. capecitabine) with small strata collapsed
- c: Overall: Based on Cox model with treatment, Geographic region (Western Europe/Israel/North America/Australia vs. Asia vs. Rest of World) and Chemotherapy regimen (5-FU + Cisplatin vs. Capecitabine + Cisplatin vs. Capecitabine + Oxaliplatin) as covariates and stratified by study
- d: Heterogeneity test: Based on Cox model with treatment, Geographic region (Western Europe/Israel/North America/Australia vs. Asia vs. Rest of World), Chemotherapy regimen (5-FU + Cisplatin vs. Capecitabine + Cisplatin vs. Capecitabine + Oxaliplatin) and study as covariates and treatment-by-study interaction (p-value of likelihood ratio test for interaction term)

Abbildung 48: Forest Plot der Meta-Analyse der Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung der Symptomskala Körperbild des EORTC QLQ-STO22



Test for overall effect on KEYNOTE 859 + KEYNOTE 062, p-value: 0.359

Heterogeneity test, p-value: 0.611<sup>d</sup>

- a: KEYNOTE 859 (Database Cutoff Date: 22AUG2023): Based on Cox model with treatment as a covariate stratified by Geographic region (Western Europe/Israel/North America/Australia vs. Asia vs. Rest of World), and Chemotherapy regimen (FP vs. CAPOX) with small strata collapsed as pre-specified in the sSAP
- b: KEYNOTE 062 (Database Cutoff Date: 19APR2021): Based on Cox model with treatment as a covariate stratified by Geographic region (Western Europe/Israel/North America/Australia vs. Asia vs. Rest of World), Disease Status (locally advanced vs. metastatic disease) and Fluoropyrimidine treatment (5-FU vs. capecitabine) with small strata collapsed
- c: Overall: Based on Cox model with treatment, Geographic region (Western Europe/Israel/North America/Australia vs. Asia vs. Rest of World) and Chemotherapy regimen (5-FU + Cisplatin vs. Capecitabine + Cisplatin vs. Capecitabine + Oxaliplatin) as covariates and stratified by study
- d: Heterogeneity test: Based on Cox model with treatment, Geographic region (Western Europe/Israel/North America/Australia vs. Asia vs. Rest of World), Chemotherapy regimen (5-FU + Cisplatin vs. Capecitabine + Cisplatin vs. Capecitabine + Oxaliplatin) and study as covariates and treatment-by-study interaction (p-value of likelihood ratio test for interaction term)

Abbildung 49: Forest Plot der Meta-Analyse der Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung der Symptomskala Haarausfall des EORTC QLQ-STO22

#### 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 4-59: Operationalisierung der ergänzenden Morbiditätsendpunkte

Studie	Operationalisierung
KEYNOTE 859	<p>Das <u>Progressionsfreie Überleben</u> ist definiert als der Zeitraum von der Randomisierung bis zur ersten Dokumentation einer Krankheitsprogression oder Tod jeglicher Ursache, je nachdem, was zuerst eintritt.</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Patient:innen, die im Verlauf der Studie kein Ereignis (Progression oder Tod) hatten und auf keine Folgetherapie wechselten, werden zum Zeitpunkt der letzten Krankheitsbewertung zensiert</li> <li>2. Patient:innen, die im Verlauf der Studie kein Ereignis (Progression oder Tod) hatten und auf eine Folgetherapie wechselten, werden zum Zeitpunkt der letzten Krankheitsbewertung vor Wechsel auf eine Folgetherapie zensiert.</li> <li>3. Patient:innen, die ein Ereignis (Progression oder Tod) hatten, nachdem maximal eine Krankheitsbewertung fehlt oder nach Wechsel auf eine Folgetherapie (falls erfolgt), werden zum Zeitpunkt der letzten Krankheitsbewertung vor den fehlenden Krankheitsbewertungen und Wechsel auf eine Folgetherapie zensiert.</li> <li>4. Patient:innen, die ein Ereignis (Progression oder Tod) hatten, nachdem zwei oder mehr Krankheitsbewertungen fehlen oder vor Wechsel auf eine Folgetherapie (falls erfolgt), werden zum Zeitpunkt dieses Ereignisses (Progression oder Tod) gewertet.</li> </ol> <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</p>

Studie	Operationalisierung
	<p>verblindetes, unabhängiges, zentrales Review Komitee gemäß RECIST-Kriterien (Version 1.1).</p> <p>Die <u>Objektive Ansprechrate</u> 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> <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 Dauer des Ansprechens 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.</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Patient:innen, die im Verlauf der Studie kein Ereignis (Progression oder Tod) hatten und auf keine Folgetherapie wechselten, werden zum Zeitpunkt der letzten Krankheitsbewertung zensiert.</li> <li>2. Patient:innen, die im Verlauf der Studie kein Ereignis (Progression oder Tod) hatten und auf eine Folgetherapie wechselten, werden zum Zeitpunkt der letzten Krankheitsbewertung vor Wechsel auf eine Folgetherapie zensiert.</li> <li>3. Patient:innen, die ein Ereignis (Progression oder Tod) nach zwei oder mehr fehlenden aufeinander folgenden Krankheitsbewertung hatten, werden zum letzten verfügbaren Zeitpunkt vor den zwei fehlenden aufeinander folgenden Krankheitsbewertungen zensiert.</li> <li>4. Patient:innen, die ein Ereignis (Progression oder Tod) nach maximal einer fehlenden Krankheitsbewertung hatten, werden zum Zeitpunkt dieses Ereignisses (Progression oder Tod) gewertet.</li> </ol> <p>Alle Auswertungen erfolgen auf Grundlage der ITT-Population mit PD-L1 CPS <math>\geq</math> 1.</p> <p>Für die Auswertungen wird der Datenschnitt vom 22. August 2023 (Langzeit-Follow-Up) verwendet.</p>
KEYNOTE 590	<p>Siehe Studie KEYNOTE 859</p> <p>Für die Auswertungen wird der Datenschnitt vom 09. Juli 2021 (Langzeit-Follow-Up) verwendet.</p>
KEYNOTE 062	<p>Siehe Studie KEYNOTE 859</p> <p>Für die Auswertungen wird der Datenschnitt vom 19. April 2021 (Langzeit-Follow-Up) verwendet.</p>
<p>CPS: Combined Positive Score; ITT: Intention-To-Treat; RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1</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 4-60: 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
<b>KEYNOTE 859</b>						
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
<b>KEYNOTE 590</b>						
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
<b>KEYNOTE 062</b>						
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						

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Sowohl in der Studie KEYNOTE 859, der Studie KEYNOTE 590 als auch in der Studie KEYNOTE 062 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 nicht vor, und es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

Das Verzerrungspotenzial für die ergänzenden Morbiditätsendpunkte ist somit in allen drei Studien als niedrig anzusehen.

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

Im Folgenden werden die Ergebnisse der Morbiditätsendpunkte Progressionsfreies Überleben, Objektive Ansprechrates, Zeit bis zum Ansprechen und Dauer bis zum Ansprechen ergänzend für die Studien KEYNOTE 859, KEYNOTE 590 und KEYNOTE 062 dargestellt.

## Studie KEYNOTE 859

### Progressionsfreies Überleben

Tabelle 4-61: Ergebnisse für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben aus der Studie KEYNOTE 859

Studie: KEYNOTE 859 <sup>a</sup>	Pembrolizumab + Chemotherapie		Chemotherapie		Pembrolizumab + Chemotherapie vs. Chemotherapie	
	Patient:innen mit Ereignis	Mediane Ereigniszeit <sup>c</sup> in Monaten [95 %-KI]	Patient:innen mit Ereignis	Mediane Ereigniszeit <sup>c</sup> in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] <sup>d</sup>	p-Wert <sup>d,e</sup>
	N <sup>b</sup>	n (%)	N <sup>b</sup>	n (%)		
Progressionsfreies Überleben (BICR Primäranalyse)	618	452 (73,1)	617	486 (78,8)	0,73 [0,64; 0,83]	< 0,001

a: Datenschnitt: 22. August 2023  
b: Anzahl der Patient:innen: Intention-to-Treat Population mit 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, wie im sSAP präspezifiziert, 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; sSAP: ergänzender statistischer Analyseplan

Für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie (HR [95 %-KI]: 0,73 [0,64; 0,83];  $p < 0,001$ ). Das mediane progressionsfreie Überleben betrug 6,9 Monate im Interventionsarm und 5,6 Monate im Kontrollarm (Tabelle 4-61; Abbildung 50).

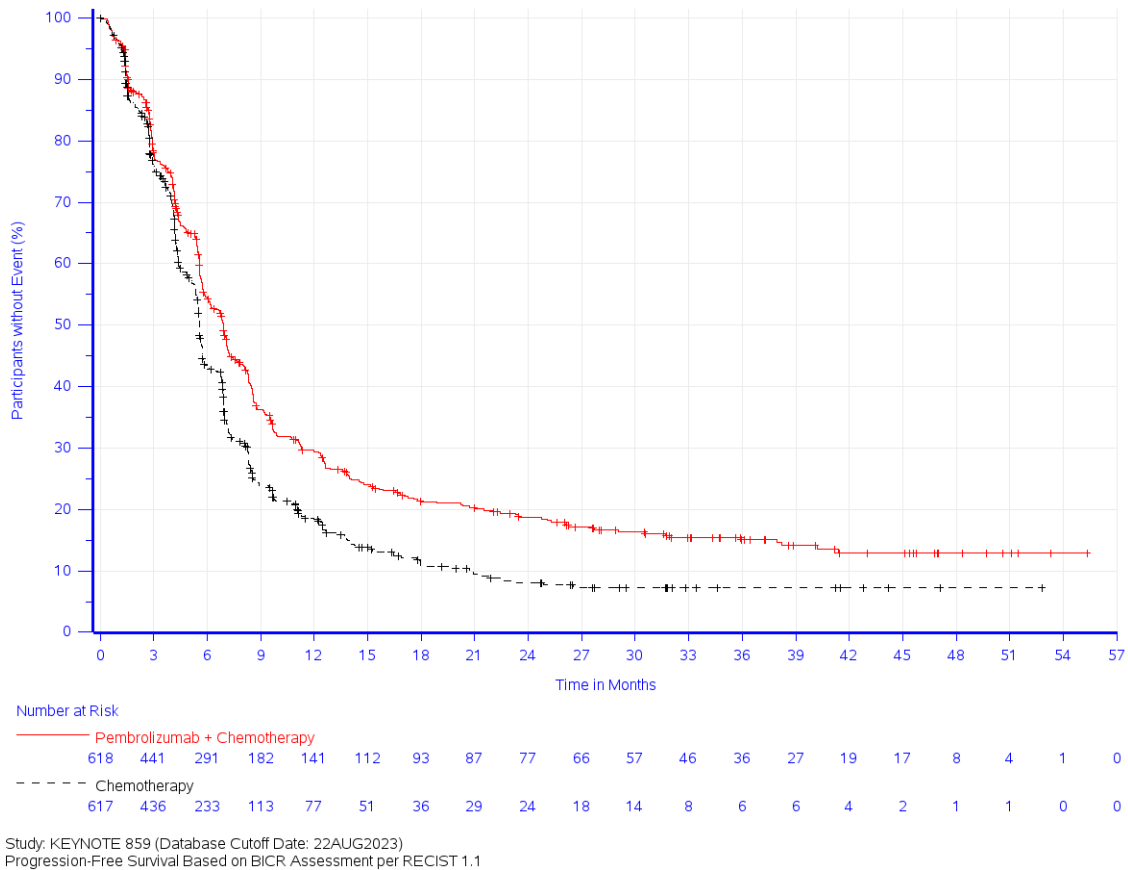


Abbildung 50: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben (KEYNOTE 859)

**Objektive Ansprechrates**

Tabelle 4-62: Ergebnisse für den Endpunkt Objektive Ansprechrates aus der Studie KEYNOTE 859

Studie: KEYNOTE 859 <sup>a</sup>	Pembrolizumab + Chemotherapie		Chemotherapie		Pembrolizumab + Chemotherapie vs. Chemotherapie		
	N <sup>b</sup>	Patient:innen mit Ereignis n (%)	N <sup>b</sup>	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio <sup>c</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>d</sup>	Differenz in % <sup>e</sup> [95 %-KI]
Objektive Ansprechrates <sup>f</sup>	618	320 (51,8)	617	263 (42,6)	1,21 [1,08; 1,37]	0,001	9,16 [3,61; 14,65]

a: Datenschnitt: 22. August 2023  
 b: Anzahl der Patient:innen: Intention-to-Treat Population mit 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 definierten Strata beträgt: 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, wie im sSAP präspezifiziert, zusammengelegt  
 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 klein waren, wurden diese, wie im sSAP präspezifiziert, 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; sSAP: ergänzender statistischer Analyseplan

Der Anteil der Patient:innen mit objektivem Ansprechen lag im Interventionsarm bei 51,8 % und im Kontrollarm bei 42,6 %. Die Risikodifferenz zwischen den Behandlungsgruppen beträgt 9,16 (adjustierte Differenz [95 %-KI]: 9,16 [3,61; 14,65], RR [95 %-KI]: 1,21 [1,08; 1,37];  $p = 0,001$ ) (Tabelle 4-62).

### ***Zeit bis zum Ansprechen und Dauer des Ansprechens***

Zum Zeitpunkt des Datenschnitts (22. August 2023) betrug die mediane Dauer des Ansprechens 8,31 Monate im Interventionsarm und 5,62 Monate im Kontrollarm. Die mediane Zeit bis zum Ansprechen betrug im Interventionsarm 1,48 Monate und im Kontrollarm 1,51 Monate. Während im Interventionsarm 67 Patient:innen (10,8 %) ein komplettes und 253 Patient:innen (40,9 %) ein partielles Ansprechen erreichten, waren es im Kontrollarm 37 Patient:innen (6,0 %) mit komplettem und 226 Patient:innen (36,6 %) mit partiellem Ansprechen. Die Anzahl an Patient:innen mit einer Dauer des Ansprechens  $\geq 12$  Monate war mit 105 Patient:innen (40,8 %) im Interventionsarm höher als mit 45 Patient:innen (25,7%) im Kontrollarm.

## **Studie KEYNOTE 590**

### ***Progressionsfreies Überleben***

Tabelle 4-63: Ergebnisse für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben aus der Studie KEYNOTE 590

Studie: KEYNOTE 590 <sup>a</sup>	Pembrolizumab + Chemotherapie		Chemotherapie		Pembrolizumab + Chemotherapie vs. Chemotherapie	
	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>c</sup> in Monaten [95 %-KI]	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>c</sup> in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] <sup>d</sup>	p-Wert <sup>d,e</sup>
Progressionsfreies Überleben (BICR Primäranalyse)	37 25 (67,6)	6,3 [5,3; 13,0]	43 30 (69,8)	6,1 [4,7; 7,4]	0,68 [0,39; 1,17]	0,164

a: Datenschnitt: 09. Juli 2021

b: Anzahl der Patient:innen: Intention-to-Treat Population mit Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs, Siewert Typ I und CPS  $\geq 1$

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

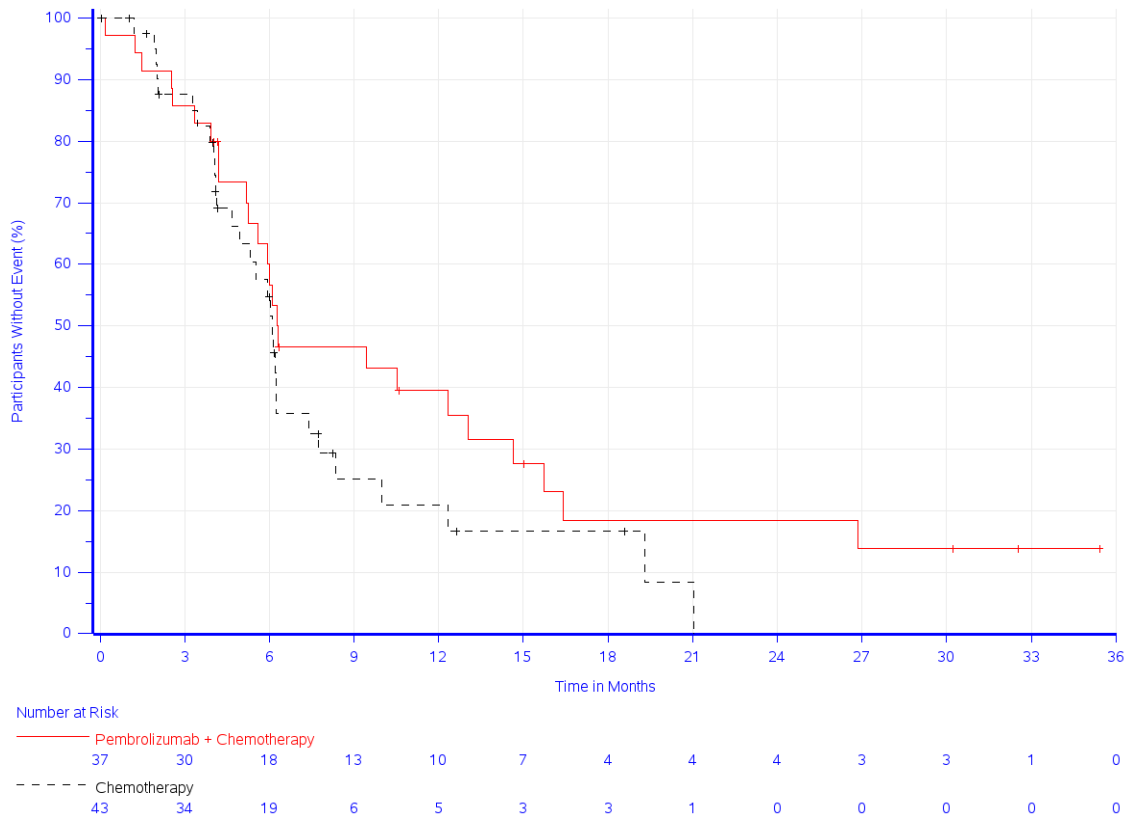
d: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate

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

BICR: Blinded Independent Central Review; CPS: Combined Positive Score; KI: Konfidenzintervall

Für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie gegenüber Placebo in Kombination mit Chemotherapie HR [95 %-KI]: 0,68 [0,39; 1,17];  $p = 0,164$ ). Das mediane progressionsfreie Überleben betrug 6,3 Monate im Interventionsarm und 6,1 Monate im Kontrollarm (Tabelle 4-63; Abbildung 51).





Study: KEYNOTE 590 (Database Cutoff Date: 09JUL2021)  
 Progression-Free Survival Based on BICR Assessment per RECIST 1.1

Abbildung 51: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben (KEYNOTE 590)

**Objektive Ansprechrates**

Tabelle 4-64: Ergebnisse für den Endpunkt Objektive Ansprechrates aus der Studie KEYNOTE 590

Studie: KEYNOTE 590 <sup>a</sup>	Pembrolizumab + Chemotherapie		Chemotherapie		Pembrolizumab + Chemotherapie vs. Chemotherapie		
	N <sup>b</sup>	Patient:innen mit Ereignis n (%)	N <sup>b</sup>	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio <sup>c</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>d</sup>	Differenz in % <sup>e</sup> [-0,73; 39,61]
Objektive Ansprechrates <sup>f</sup>	37	16 (43,2)	43	10 (23,3)	1,86 [0,96; 3,59]	0,064	19,99 [-0,73; 39,61]

a: Datenschnitt: 09. Juli 2021  
 b: Anzahl der Patient:innen: Intention-to-Treat Population mit Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs, Siewert Typ I und CPS ≥ 1  
 c: Berechnung des Peto-OR statt des Mantel-Haenszel-RR, wenn Ereignisraten von ≤ 1 % oder ≥ 99 % in mindestens einer Zelle vorliegen  
 d: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test)  
 e: Methode nach Miettinen und Nurminen  
 f: Antworten basieren auf der BICR Erfassung per RECIST 1.1 mit Bestätigung  
 BICR: Blinded Independent Central Review; CPS: Combined Positive Score; KI: Konfidenzintervall; RECIST: Response Evaluation Criteria In Solid Tumors

Der Anteil der Patient:innen mit objektivem Ansprechen lag im Interventionsarm bei 43,2 % und im Kontrollarm bei 23,3 %. Die adjustierte Risikodifferenz zwischen den Behandlungsgruppen beträgt 19,99 (adjustierte Differenz [95 %-KI]: 19,99 [-0,73; 39,61], RR [95 %-KI]: 1,86 [0,96; 3,59];  $p = 0,064$ ) (Tabelle 4-64).

### ***Zeit bis zum Ansprechen und Dauer des Ansprechens***

Zum Zeitpunkt des Datenschnitts (09. Juli 2021) betrug die mediane Dauer des Ansprechens 7,43 Monate im Interventionsarm und 8,05 Monate im Kontrollarm. Die mediane Zeit bis zum Ansprechen betrug 2,0 Monate im Interventionsarm und 2,2 Monate im Kontrollarm. Während im Interventionsarm 3 Patient:innen (8,1 %) ein komplettes und 13 Patient:innen (35,1 %) ein partielles Ansprechen erreichten, waren es im Kontrollarm 2 Patient:innen (4,7 %) mit komplettem und 8 Patient:innen (18,6 %) mit partiellem Ansprechen. Die Anzahl an Patient:innen mit einer Dauer des Ansprechens  $\geq 12$  Monate war mit 6 Patient:innen (41,7 %) im Interventionsarm höher als mit 2 Patient:innen (25,4 %) im Kontrollarm.

## **Studie KEYNOTE 062**

### ***Progressionsfreies Überleben***

Tabelle 4-65: Ergebnisse für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben aus der Studie KEYNOTE 062

Studie: KEYNOTE 062 <sup>a</sup>	Pembrolizumab + Chemotherapie		Chemotherapie		Pembrolizumab + Chemotherapie vs. Chemotherapie	
	Patient:innen mit Ereignis	Mediane Ereigniszeit <sup>c</sup> in Monaten [95 %-KI]	Patient:innen mit Ereignis	Mediane Ereigniszeit <sup>c</sup> in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] <sup>d</sup>	p-Wert <sup>d,e</sup>
	N <sup>b</sup>	n (%)	N <sup>b</sup>	n (%)		
Progressionsfreies Überleben (BICR Primäranalyse)	255	236 (92,5)	250	239 (95,6)	0,83 [0,69; 1,00]	0,053

a: Datenschnitt: 19. April 2021

b: Anzahl der Patient:innen: Intention-to-Treat Population mit CPS  $\geq 1$

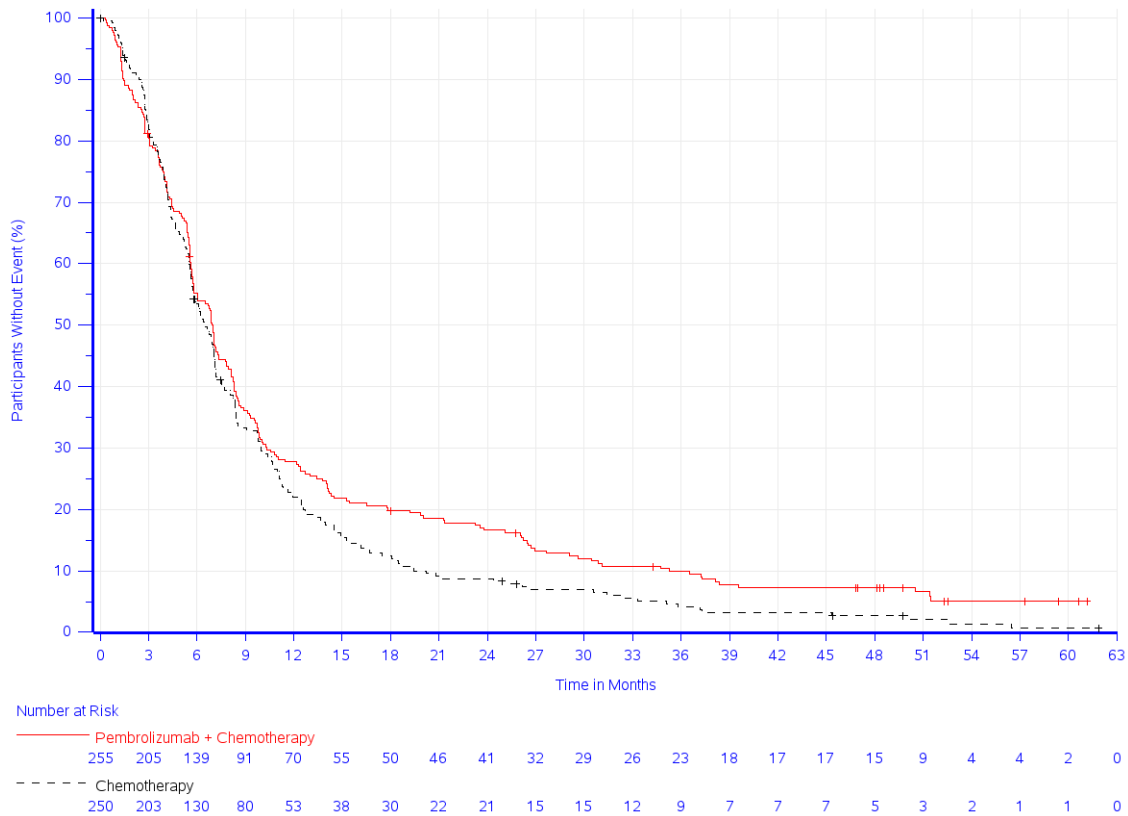
c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten

d: Cox-Regressions-Modell mit Behandlung als Kovariate stratifiziert nach Region (West-Europa/ Israel/ Nordamerika/ Australien vs. Asien vs. Rest der Welt) Krankheitsstatus (lokal fortgeschritten vs. metastasierender Erkrankung) und Behandlung mit Fluoropyrimidinen (5-FU vs. Capecitabin) 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; CPS: Combined Positive Score; KI: Konfidenzintervall

Für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie gegenüber Placebo in Kombination mit Chemotherapie (HR [95 %-KI]: 0,83 [0,69; 1,00];  $p = 0,053$ ). Das mediane progressionsfreie Überleben betrug 6,9 Monate im Interventionsarm und 6,5 Monate im Kontrollarm (Tabelle 4-65; Abbildung 52).



Study: KEYNOTE 062 (Database Cutoff Date: 19APR2021)  
 Progression-Free Survival Based on BICR Assessment per RECIST 1.1

Abbildung 52: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben (KEYNOTE 062)

**Objektive Ansprechrates**

Tabelle 4-66: Ergebnisse für den Endpunkt Objektive Ansprechrates aus der Studie KEYNOTE 062

Studie: KEYNOTE 062 <sup>a</sup>	Pembrolizumab + Chemotherapie		Chemotherapie		Pembrolizumab + Chemotherapie vs. Chemotherapie		
	N <sup>b</sup>	Patient:innen mit Ereignis n (%)	N <sup>b</sup>	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio <sup>c</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>d</sup>	Differenz in % <sup>e</sup> [95 %-KI]
Objektive Ansprechrates <sup>f</sup>	255	126 (49,4)	250	93 (37,2)	1,33 [1,09; 1,63]	0,006	12,28 [3,63; 20,75]

a: Datenschnitt: 19. April 2021

b: Anzahl der Patient:innen: Intention-to-Treat Population mit 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 definierten Strata beträgt: Region (West-Europa/ Israel/ Nordamerika/ Australien vs. Asien vs. Rest der Welt), Krankheitsstatus (lokal fortgeschritten vs. metastasierender Erkrankung) und Behandlung mit Fluoropyrimidinen (5-FU vs. Capecitabin); falls Strata zu klein waren, wurden diese zusammengelegt

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), Krankheitsstatus (lokal fortgeschritten vs. metastasierender Erkrankung) und Behandlung mit Fluoropyrimidinen (5-FU vs. Capecitabin); falls Strata zu klein 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; CPS: Combined Positive Score; KI: Konfidenzintervall; RECIST: Response Evaluation Criteria In Solid Tumors

Der Anteil der Patient:innen mit objektivem Ansprechen lag im Interventionsarm bei 49,4 % und im Kontrollarm bei 37,2 %. Die Risikodifferenz zwischen den Behandlungsgruppen beträgt 12,28 (adjustierte Differenz [95 %-KI]: 12,28 [3,63; 20,75], RR [95 %-KI]: 1,33 [1,09; 1,63];  $p = 0,006$ ) (Tabelle 4-66).

### ***Zeit bis zum Ansprechen und Dauer des Ansprechens***

Zum Zeitpunkt des Datenschnitts (19. April 2021) betrug die mediane Dauer des Ansprechens 6,90 Monate im Interventionsarm und 6,80 Monate im Kontrollarm. Die mediane Zeit bis zum Ansprechen betrug im Interventionsarm 1,45 Monate und im Kontrollarm 1,48 Monate. Während im Interventionsarm 27 Patient:innen (10,6 %) ein komplettes und 99 Patient:innen (38,8 %) ein partielles Ansprechen erreichten, waren es im Kontrollarm 14 Patient:innen (5,6 %) mit komplettem und 79 Patient:innen (31,6 %) mit partiellem Ansprechen. Die Anzahl an Patient:innen mit einer Dauer des Ansprechens  $\geq 12$  Monate war mit 36 Patient:innen (34,8 %) im Interventionsarm höher als mit 14 Patient:innen (19,9 %) im Kontrollarm.

*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.*

### ***Progressionsfreies Überleben***

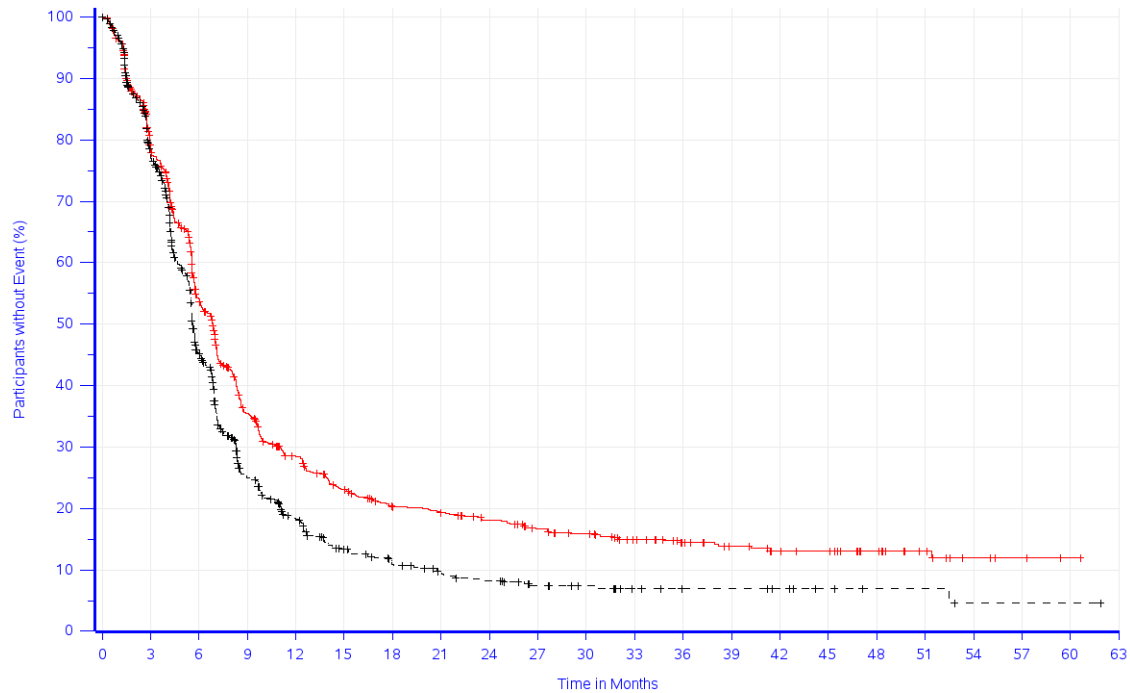
Tabelle 4-67: Ergebnisse für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben aus der Meta-Analyse

Studie: KEYNOTE 859 + KEYNOTE 062 + KEYNOTE 590 <sup>a</sup>	Pembrolizumab + Chemotherapie			Chemotherapie			Pembrolizumab + Chemotherapie vs. Chemotherapie	
	N <sup>b</sup>	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>c</sup> in Monaten [95 %-KI]	N <sup>b</sup>	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>c</sup> in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] <sup>d</sup>	p-Wert <sup>d,e</sup>
Progressionsfreies Überleben (BICR Primäranalyse)	910	663 (72,9)	6,9 [6,0; 7,1]	910	692 (76,0)	5,7 [5,5; 5,8]	0,76 [0,68; 0,84]	< 0,001

a: Datenschnitt: 22. August 2023 (KEYNOTE 859), 19. April 2021 (KEYNOTE 062), 09. Juli 2021 (KEYNOTE 590)  
b: Anzahl der Patient:innen: Intention-to-Treat Population mit CPS  $\geq 1$  (KEYNOTE 859, KEYNOTE 062), Intention-to-Treat Population mit Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs, Siewert Typ I und CPS  $\geq 1$  (KEYNOTE 590)  
c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten  
d: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung, Region (West-Europa / Israel/ Nordamerika / Australien vs. Asien vs. Rest der Welt) und Chemotherapie-Backbone (5-FU + Cisplatin vs. Capecitabin + Cisplatin vs. Capecitabin + Oxaliplatin) als Kovariate, stratifiziert nach Studie  
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; CPS: Combined Positive Score; KI: Konfidenzintervall

Für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben zeigen sich homogene Effekte in der Meta-Analyse der drei Studien. Es besteht ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von

Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie gegenüber Placebo in Kombination mit Chemotherapie (HR [95 %-KI]: 0,76 [0,68; 0,84];  $p < 0,001$ ). Das mediane progressionsfreie Überleben betrug 6,9 Monate im Interventionsarm und 5,7 Monate im Kontrollarm (Tabelle 4-67; Abbildung 53).



Number at Risk

— Pembrolizumab + Chemotherapy

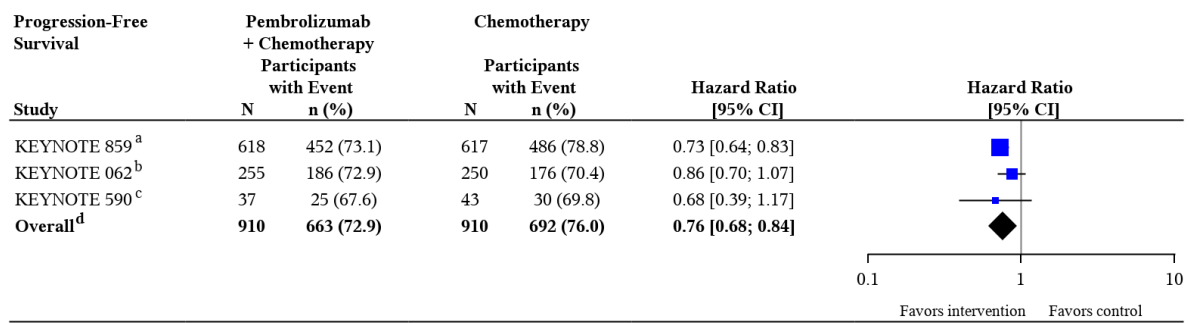
910	655	421	260	195	153	127	119	105	90	80	65	50	41	33	30	20	12	5	3	1	0
-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	---	---	---	---

- - - Chemotherapy

910	644	344	164	107	67	50	39	33	24	20	13	10	10	8	5	3	3	1	1	1	0
-----	-----	-----	-----	-----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	---	---	---	---	---	---	---	---

Study: KEYNOTE 859 (Database Cutoff Date: 22AUG2023), KEYNOTE 062 (Database Cutoff Date: 19APR2021), KEYNOTE 590 (Database Cutoff Date: 09JUL2021)  
Progression-Free Survival Based on BICR Assessment per RECIST 1.1

Abbildung 53: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben (Meta-Analyse)



**Test for overall effect on KEYNOTE 859 + KEYNOTE 062 + KEYNOTE 590, p-value: < 0.001**

**Heterogeneity test, p-value: 0.445<sup>e</sup>**

- a: KEYNOTE 859 (Database Cutoff Date: 22AUG2023): Based on Cox model with treatment as a covariate stratified by Geographic region (Western Europe/Israel/North America/Australia vs. Asia vs. Rest of World), and Chemotherapy regimen (FP vs. CAPOX) with small strata collapsed as pre-specified in the sSAP
- b: KEYNOTE 062 (Database Cutoff Date: 19APR2021): Based on Cox model with treatment as a covariate stratified by Geographic region (Western Europe/Israel/North America/Australia vs. Asia vs. Rest of World), Disease Status (locally advanced vs. metastatic disease) and Fluoropyrimidine treatment (5-FU vs. capecitabine) with small strata collapsed
- c: KEYNOTE 590 (Database Cutoff Date: 09JUL2021): Based on Cox model with treatment as a covariate
- d: Overall: Based on Cox model with treatment, Geographic region (Western Europe/Israel/North America/Australia vs. Asia vs. Rest of World) and Chemotherapy regimen (5-FU + Cisplatin vs. Capecitabine + Cisplatin vs. Capecitabine + Oxaliplatin) as covariates and stratified by study
- e: Heterogeneity test: Based on Cox model with treatment, Geographic region (Western Europe/Israel/North America/Australia vs. Asia vs. Rest of World), Chemotherapy regimen (5-FU + Cisplatin vs. Capecitabine + Cisplatin vs. Capecitabine + Oxaliplatin) and study as covariates and treatment-by-study interaction (p-value of likelihood ratio test for interaction term)

Abbildung 54: Forest Plot der Meta-Analyse zum Progressionsfreien Überleben

### 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 4-68: Operationalisierung des Endpunkts Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Studie	Operationalisierung
KEYNOTE 859	<p>Zur Einschätzung der Lebensqualität werden der Globale Gesundheitsstatus und die 5 Funktionsskalen des eEORTC QLQ-C30 Fragenbogens 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.</p> <p>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>Zur Auswertung gemäß Scoring Manual (111) werden die jeweils aufsummierten Werte über lineare Transformation standardisiert, so dass Werte zwischen 0 und 100 angenommen werden. Für die Funktionsskalen und den globalen Gesundheitsstatus bedeuten höhere (zunehmende) Werte eine bessere Funktionalität bzw. höhere Lebensqualität. 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).</p> <p><b>Analyse des Endpunkts Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b></p> <p>Von einer ersten klinisch relevanten Verschlechterung wird ausgegangen, wenn sich die Patient:innen von Studienbeginn bis zu einer nachfolgenden PRO-Erhebung um 10 Punkte beim EORTC QLQ-C30 verschlechtern.</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>Die Kaplan-Meier-Kurven der signifikanten Ergebnisse (<math>p &lt; 0,05</math>) für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität werden in Abschnitt 4.3.1.3.1.3.1 dargestellt. Die Kaplan-Meier-Kurven der nicht signifikanten Ergebnisse (<math>p \geq 0,05</math>) werden dem Nutzendossier in Anhang 4-G beigelegt.</p> <p><b>Auswertung über den Studienverlauf</b></p> <p>In der vorliegenden Nutzenbewertung wird eine Auswertung über den Studienverlauf des globalen Gesundheitsstatus und der einzelnen Funktionsskalen dargestellt. Hierzu werden zu jedem Erhebungszeitpunkt die Anzahl an verfügbaren Daten, der Mittelwert (inkl. Standardabweichung), der Median (inkl. Q1; Q3) und Minimum und Maximum zum jeweiligen Zeitpunkt tabellarisch dargestellt. Zusätzlich erfolgt eine grafische Darstellung des Mittelwerts und des Standardfehlers über den Studienverlauf.</p>

Studie	Operationalisierung
	<p>Der EORTC QLQ-C30 Fragebogen wurde gemäß Studienprotokoll bis zu Woche 12 alle drei Wochen (zu Woche 3, 6, 9, 12) und danach alle sechs Wochen (zu Woche 18, 24, 30, 36, 42, 48, 54, 60, 66, 72, 78, 84, 90, 96 und 102) sowie bei Therapieabbruch und im Rahmen des 30 Tage Follow-up nach Therapieabbruch erhoben. Die Auswertung über den Studienverlauf befindet sich in Anhang 4-G.</p> <p>Alle Auswertungen erfolgen auf Grundlage der FAS-Population mit PD-L1 CPS <math>\geq 1</math>.</p> <p>Für die Auswertungen wird der Datenschnitt vom 22. August 2023 (Langzeit-Follow-Up) verwendet.</p>
KEYNOTE 590	<p>Zur Einschätzung der Lebensqualität werden der Globale Gesundheitsstatus und die 5 Funktionsskalen des eEORTC QLQ-C30 Fragenbogens 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.</p> <p>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>Zur Auswertung gemäß Scoring Manual (111) werden die jeweils aufsummierten Werte über lineare Transformation standardisiert, so dass Werte zwischen 0 und 100 angenommen werden. Für die Funktionsskalen und den globalen Gesundheitsstatus bedeuten höhere (zunehmende) Werte eine bessere Funktionalität bzw. höhere Lebensqualität. 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).</p> <p><b>Analyse des Endpunkts Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b></p> <p>Von einer ersten klinisch relevanten Verschlechterung wird ausgegangen, wenn sich die Patient:innen von Studienbeginn bis zu einer nachfolgenden PRO-Erhebung um mindestens 10 Punkte beim EORTC QLQ-C30 verschlechtern.</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 von der Analyse ausgeschlossen.</p> <p>Die Kaplan-Meier-Kurven der signifikanten Ergebnisse (<math>p &lt; 0,05</math>) für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität werden in Abschnitt 4.3.1.3.1.3.1 dargestellt. Die Kaplan-Meier-Kurven der nicht signifikanten Ergebnisse (<math>p \geq 0,05</math>) werden dem Nutzendossier in Anhang 4-G beigelegt.</p>



Studie	Operationalisierung
	<p><b>Auswertung über den Studienverlauf</b></p> <p>In der vorliegenden Nutzenbewertung wird eine Auswertung über den Studienverlauf des globalen Gesundheitsstatus und der einzelnen Funktionsskalen dargestellt. Hierzu werden zu jedem Erhebungszeitpunkt die Anzahl an verfügbaren Daten, der Mittelwert (inkl. Standardabweichung), der Median (inkl. Q1; Q3) und Minimum und Maximum zum jeweiligen Zeitpunkt tabellarisch dargestellt. Zusätzlich erfolgt eine grafische Darstellung des Mittelwerts und des Standardfehlers über den Studienverlauf.</p> <p>Der EORTC QLQ-C30 Fragebogen wurde gemäß Studienprotokoll bis zu Woche 24 alle drei Wochen (zu Woche 3, 6, 9, 12, 15, 18, 21, 24) und danach alle neun Wochen (zu Woche 33, 42, 51, 60, 69, 78, 87, 96, 105 und 114) sowie bei Therapieabbruch und im Rahmen des 30 Tage Follow-up nach Therapieabbruch erhoben. Die Auswertung über den Studienverlauf befindet sich in Anhang 4-G.</p> <p>Alle Auswertungen erfolgen auf Grundlage der FAS-Population mit PD-L1 CPS <math>\geq 1</math>.</p> <p>Für die Auswertungen wird der Datenschnitt vom 09. Juli 2021 (Langzeit-Follow-Up) verwendet.</p>
KEYNOTE 062	<p>Zur Einschätzung der Lebensqualität werden der Globale Gesundheitsstatus und die 5 Funktionsskalen des eEORTC QLQ-C30 Fragenbogens 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.</p> <p>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>Zur Auswertung gemäß Scoring Manual (111) werden die jeweils aufsummierten Werte über lineare Transformation standardisiert, so dass Werte zwischen 0 und 100 angenommen werden. Für die Funktionsskalen und den globalen Gesundheitsstatus bedeuten höhere (zunehmende) Werte eine bessere Funktionalität bzw. höhere Lebensqualität. 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).</p> <p><b>Analyse des Endpunkts Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b></p> <p>Von einer ersten klinisch relevanten Verschlechterung wird ausgegangen, wenn sich die Patient:innen von Studienbeginn bis zu einer nachfolgenden PRO-Erhebung um mindestens 10 Punkte beim EORTC QLQ-C30 verschlechtern.</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 von der Analyse ausgeschlossen.</p> <p>Die Kaplan-Meier-Kurven der signifikanten Ergebnisse (<math>p &lt; 0,05</math>) für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität werden in Abschnitt 4.3.1.3.1.3.1 dargestellt. Die Kaplan-Meier-Kurven der nicht signifikanten Ergebnisse (<math>p \geq 0,05</math>) werden dem Nutzendossier in Anhang 4-G beigelegt.</p>

Studie	Operationalisierung
	<p><b>Auswertung über den Studienverlauf</b></p> <p>In der vorliegenden Nutzenbewertung wird eine Auswertung über den Studienverlauf des globalen Gesundheitsstatus und der einzelnen Funktionsskalen dargestellt. Hierzu werden zu jedem Erhebungszeitpunkt die Anzahl an verfügbaren Daten, der Mittelwert (inkl. Standardabweichung), der Median (inkl. Q1; Q3) und Minimum und Maximum zum jeweiligen Zeitpunkt tabellarisch dargestellt. Zusätzlich erfolgt eine grafische Darstellung des Mittelwerts und des Standardfehlers über den Studienverlauf.</p> <p>Der QLQ-C30 Fragebogen wurde gemäß Studienprotokoll bis zu Woche 18 alle drei Wochen (zu Woche 3, 6, 9, 12, 15, 18) und danach alle sechs Wochen (zu Woche 24, 30, 36, 42, 48) sowie bei Therapieabbruch und im Rahmen des 30 Tage Follow-up nach Therapieabbruch erhoben. Die Auswertung über den Studienverlauf befindet sich in Anhang 4-G.</p> <p>Alle Auswertungen erfolgen auf Grundlage der FAS-Population mit PD-L1 CPS <math>\geq</math> 1.</p> <p>Für die Auswertungen wird der Datenschnitt vom 19. April 2021 (Langzeit-Follow-Up) verwendet.</p>
<p>CPS: Combined Positive Score; (e)EORTC QLQ-C30: (Electronic) 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; Q1: erstes Quartil; Q3: drittes Quartil</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 4-69: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30<sup>a</sup>) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips <sup>b</sup>	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
KEYNOTE 859	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
KEYNOTE 590	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
KEYNOTE 062	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
<p>a: Dies umfasst die Darstellung des globalen Gesundheitsstatus und der fünf Funktionsskalen</p> <p>b: 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>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</p>						

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für die Studien KEYNOTE 859, KEYNOTE 590 und KEYNOTE 062 als niedrig eingestuft.

Die Einschätzung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität erfolgte in allen drei Studien 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.

### **Anteil eingeschlossener Studienteilnehmer:innen**

In der Studie KEYNOTE 859, der Studie KEYNOTE 590 und der Studie KEYNOTE 062 liegen die Rücklaufquoten bei dem Fragebogen (EORTC QLQ-C30) zu Baseline in beiden Studienarmen bei über 90 %.

### **Follow-up-Verluste**

Sowohl im Interventionsarm als auch im Kontrollarm bleiben die Rücklaufquoten der Gesamtpopulation  $CPS \geq 1$  in der Studie KEYNOTE 859 bei dem Fragebogen (EORTC QLQ-C30) bis Woche 12 überwiegend auf einem hohen Niveau. Fehlende Beobachtungen lassen sich zum größten Teil durch Versterben der Patient:innen sowie durch die Krankheitsprogression erklären. Des Weiteren liegt in den Rücklaufquoten kein wesentlicher Unterschied zwischen den beiden Studienarmen 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.

Sowohl im Interventionsarm als auch im Kontrollarm bleiben die Rücklaufquoten der Gesamtpopulation  $CPS \geq 1$  in der Studie KEYNOTE 590 bei dem Fragebogen (EORTC QLQ-C30) bis Woche 24 überwiegend auf einem hohen Niveau. Fehlende Beobachtungen lassen sich zum größten Teil durch Versterben der Patient:innen sowie durch die Krankheitsprogression erklären. Geringe Abweichungen in den Rücklaufquoten zwischen den beiden Studienarmen gibt es zu den Zeitpunkten Woche 9, Woche 12 und Woche 15. Dort liegt die Compliance im Kontrollarm aufgrund von fehlenden Visiten im Interventionsarm höher. 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.

Sowohl im Interventionsarm als auch im Kontrollarm bleiben die Rücklaufquoten der Gesamtpopulation  $CPS \geq 1$  in der Studie KEYNOTE 062 bei dem Fragebogen (EORTC QLQ-C30) bis Woche 12 überwiegend auf einem hohen Niveau. Fehlende Beobachtungen lassen sich zum größten Teil durch Versterben der Patient:innen sowie durch die Krankheitsprogression erklären. Des Weiteren liegt in den Rücklaufquoten kein wesentlicher Unterschied zwischen den beiden Studienarmen 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 die Endpunkte Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand in allen drei Studien 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.*

### Studie KEYNOTE 859

Tabelle 4-70: Ergebnisse für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) aus der Studie KEYNOTE 859

Studie: KEYNOTE 859 <sup>a</sup>	Pembrolizumab + Chemotherapie			Chemotherapie			Pembrolizumab + Chemotherapie vs. Chemotherapie	
	N <sup>b</sup>	Patient:innen mit Ereignis <sup>c</sup> n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>d</sup> in Monaten [95 %-KI]	N <sup>b</sup>	Patient:innen mit Ereignis <sup>c</sup> n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>d</sup> in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] <sup>e</sup>	p-Wert <sup>e,f</sup>
<b>EORTC QLQ-C30 Globaler Gesundheitsstatus (10 Punkte)</b>								
Globaler Gesundheitsstatus	576	324 (56,3)	5,4 [4,2; 6,2]	586	336 (57,3)	4,4 [3,1; 5,6]	0,92 [0,79; 1,08]	0,314
<b>EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen (10 Punkte)</b>								
Körperliche Funktion	576	362 (62,8)	4,2 [2,8; 4,6]	586	348 (59,4)	4,2 [3,1; 5,0]	1,04 [0,89; 1,20]	0,621
Rollenfunktion	576	360 (62,5)	2,9 [2,3; 4,8]	586	354 (60,4)	2,9 [2,3; 4,4]	0,97 [0,84; 1,12]	0,683
Emotionale Funktion	576	266 (46,2)	9,0 [6,9; 11,1]	586	270 (46,1)	7,2 [6,4; 8,8]	0,91 [0,77; 1,08]	0,277
Kognitive Funktion	576	322 (55,9)	4,9 [3,4; 6,2]	586	322 (54,9)	4,1 [3,0; 5,4]	0,95 [0,82; 1,11]	0,545
Soziale Funktion	576	350 (60,8)	3,2 [2,8; 4,5]	586	354 (60,4)	2,9 [2,3; 4,2]	0,93 [0,80; 1,08]	0,351

a: Datenschnitt: 22. August 2023

b: Anzahl an Patient:innen: Full-Analysis-Set Population mit Baselineerhebung mit CPS  $\geq$  1

c: Zeit bis zur ersten Verschlechterung ist definiert als die Zeit zum ersten Auftreten eines Rückgangs um 10 Punkte oder mehr 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 klein waren, wurden diese, wie im sSAP präspezifiziert, zusammengelegt

f: 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; 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; sSAP: ergänzender statistischer Analyseplan

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 keiner der Funktionsskalen oder dem globalen Gesundheitsstatus ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Tabelle 4-70).

**Studie KEYNOTE 590**

Tabelle 4-71: Ergebnisse für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) aus der Studie KEYNOTE 590

Studie: KEYNOTE 590 <sup>a</sup>	Pembrolizumab + Chemotherapie			Chemotherapie			Pembrolizumab + Chemotherapie vs. Chemotherapie	
	N <sup>b</sup>	Patient:innen mit Ereignis <sup>c</sup> n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>d</sup> in Monaten [95 %-KI]	N <sup>b</sup>	Patient:innen mit Ereignis <sup>c</sup> n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>d</sup> in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] <sup>e</sup>	p-Wert <sup>e,f</sup>
<b>EORTC QLQ-C30 Globaler Gesundheitsstatus (10 Punkte)</b>								
Globaler Gesundheitsstatus	33	17 (51,5)	3,7 [1,2; -]	40	24 (60,0)	4,6 [2,3; 6,9]	0,94 [0,51; 1,76]	0,857
<b>EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen (10 Punkte)</b>								
Körperliche Funktion	33	17 (51,5)	3,0 [1,2; -]	40	22 (55,0)	3,7 [2,0; -]	1,03 [0,54; 1,96]	0,927
Rollenfunktion	33	24 (72,7)	1,4 [1,0; 2,4]	40	30 (75,0)	2,1 [0,9; 2,8]	1,04 [0,60; 1,78]	0,893
Emotionale Funktion	33	14 (42,4)	Nicht erreicht [1,4; -]	40	23 (57,5)	4,4 [3,0; 10,0]	0,76 [0,39; 1,48]	0,421
Kognitive Funktion	33	21 (63,6)	2,2 [1,4; 4,3]	40	28 (70,0)	3,5 [1,6; 4,2]	1,09 [0,61; 1,92]	0,776
Soziale Funktion	33	17 (51,5)	2,6 [1,4; -]	40	29 (72,5)	2,1 [0,9; 3,9]	0,55 [0,30; 1,01]	0,054
a: Datenschnitt: 09. Juli 2021								
b: Anzahl der Patient:innen: Full-Analysis-Set Population mit Baselineerhebung mit Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs, Siewert Typ I und CPS ≥ 1								
c: Zeit bis zur ersten Verschlechterung ist definiert als die Zeit zum ersten Auftreten eines Rückgangs um 10 Punkte oder mehr gegenüber Baseline								
d: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten								
e: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate								
f: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme)								
CPS: Combined Positive Score; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Core 30; KI: Konfidenzintervall; QoL: Quality of Life								

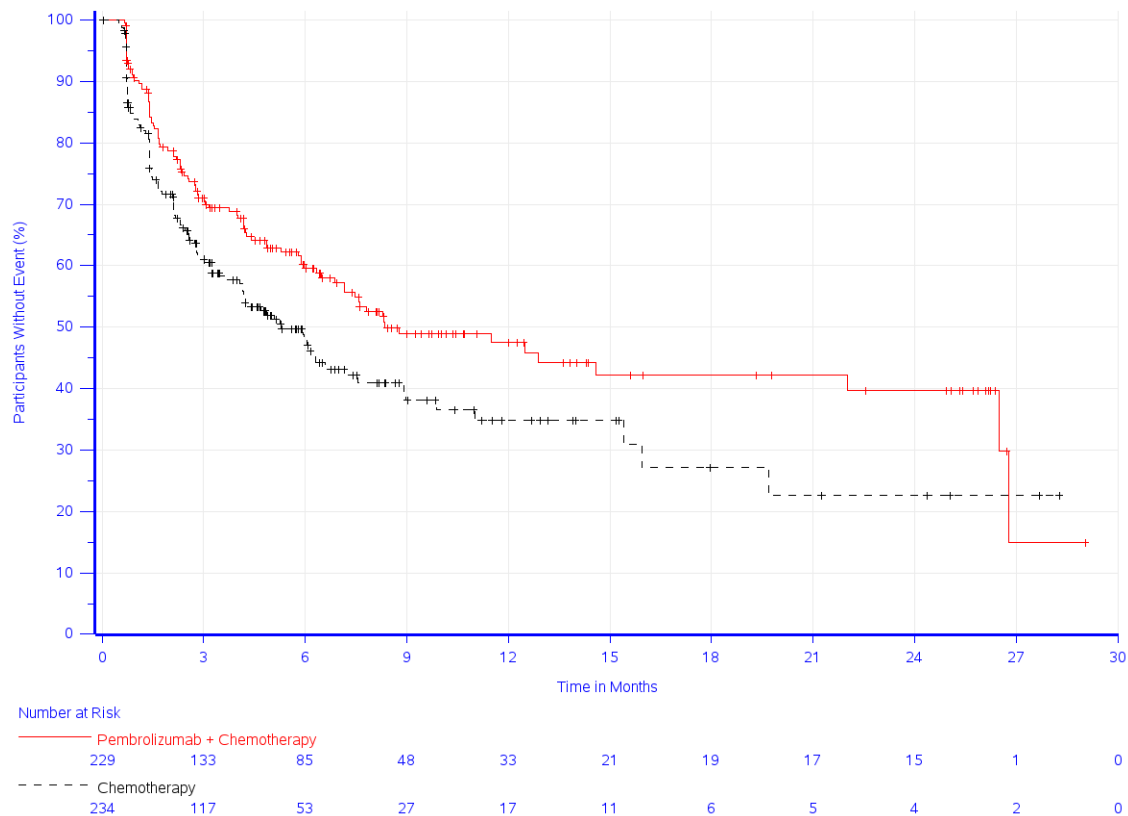
Für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigt sich für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte bei EORTC QLQ-C30 in keiner der Funktionsskalen oder dem globalen Gesundheitsstatus ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Tabelle 4-71).

**Studie KEYNOTE 062**

Tabelle 4-72: Ergebnisse für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) aus der Studie KEYNOTE 062

Studie: KEYNOTE 062 <sup>a</sup>	Pembrolizumab + Chemotherapie			Chemotherapie			Pembrolizumab + Chemotherapie vs. Chemotherapie	
	N <sup>b</sup>	Patient:innen mit Ereignis <sup>c</sup> n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>d</sup> in Monaten [95 %-KI]	N <sup>b</sup>	Patient:innen mit Ereignis <sup>c</sup> n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>d</sup> in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] <sup>e</sup>	p-Wert <sup>e,f</sup>
<b>EORTC QLQ-C30 Globaler Gesundheitsstatus (10 Punkte)</b>								
Globaler Gesundheitsstatus	229	130 (56,8)	4,4 [3,1; 5,8]	234	132 (56,4)	3,7 [2,7; 4,9]	0,89 [0,69; 1,13]	0,331
<b>EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen (10 Punkte)</b>								
Körperliche Funktion	229	149 (65,1)	3,2 [2,3; 4,4]	234	149 (63,7)	2,6 [2,1; 3,6]	0,89 [0,70; 1,11]	0,300
Rollenfunktion	229	167 (72,9)	2,1 [1,5; 2,3]	234	160 (68,4)	1,6 [1,4; 2,6]	0,96 [0,77; 1,20]	0,736
Emotionale Funktion	229	98 (42,8)	8,3 [6,9; 22,0]	234	117 (50,0)	5,3 [4,1; 7,2]	0,69 [0,53; 0,91]	0,009
Kognitive Funktion	229	136 (59,4)	3,4 [2,6; 4,5]	234	140 (59,8)	2,6 [2,0; 4,1]	0,87 [0,69; 1,11]	0,260
Soziale Funktion	229	149 (65,1)	2,1 [1,6; 2,8]	234	151 (64,5)	2,1 [1,5; 2,9]	0,99 [0,79; 1,25]	0,947
a: Datenschnitt: 19. April 2021								
b: Anzahl an Patient:innen: Full-Analysis-Set Population mit Baselineerhebung mit CPS ≥ 1								
c: Zeit bis zur ersten Verschlechterung ist definiert als die Zeit zum ersten Auftreten eines Rückgangs um 10 Punkte oder mehr 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) Krankheitsstatus (lokal fortgeschritten vs. metastasierender Erkrankung) und Behandlung mit Fluoropyrimidinen (5-FU vs. Capecitabin) falls Strata zu klein waren, wurden diese zusammengelegt								
f: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme)								
5-FU: 5-Fluorouracil; CPS: Combined Positive Score; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Core 30; KI: Konfidenzintervall; QoL: Quality of Life								

Für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte lässt sich in der Funktionsskala Emotionale Funktion des EORTC QLQ-C30 ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie feststellen (HR [95 %-KI]: 0,69 [0,53; 0,91]; p = 0,009) (Tabelle 4-72). Alle anderen Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 zeigen keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Studienarmen.

**Kaplan-Meier-Kurven für statistisch signifikante ( $p < 0,05$ ) Ergebnisse**

Study: KEYNOTE 062 (Database Cutoff Date: 19APR2021)  
 First Deterioration for QLQ-C30 Emotional Functioning (10 points)

Abbildung 55: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Funktionsskala Emotionale Funktion des EORTC QLQ-C30 (KEYNOTE 062)

*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.*

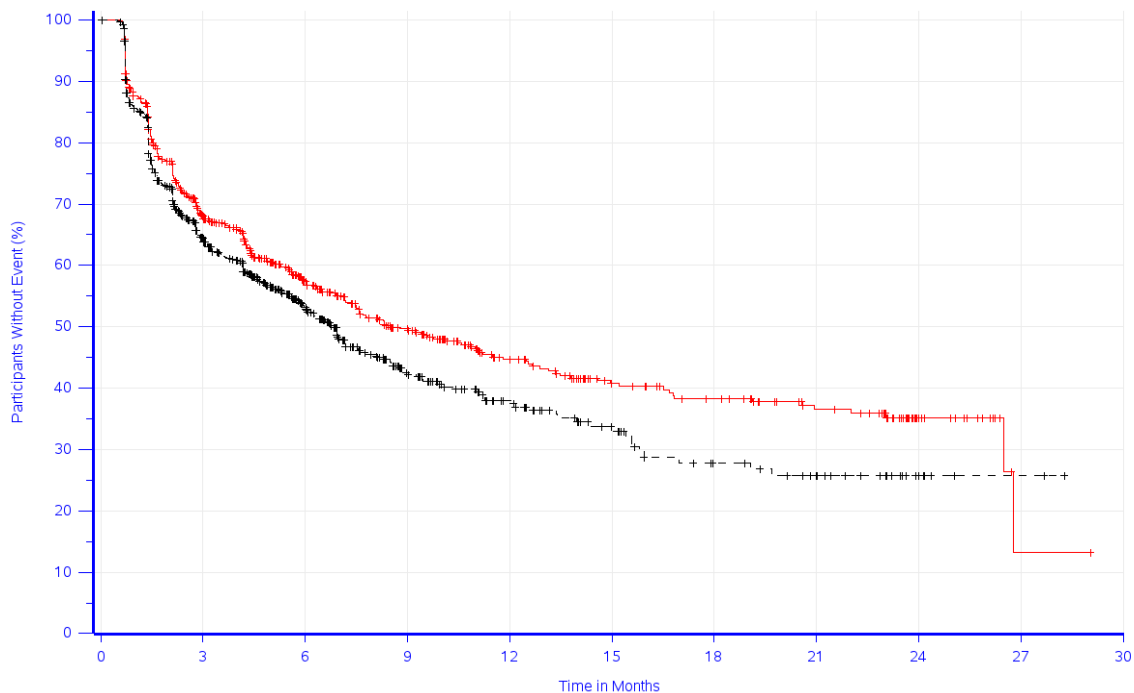
Tabelle 4-73: Ergebnisse für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) aus der Meta-Analyse

Studie: KEYNOTE 859 + KEYNOTE 062 + KEYNOTE 590 <sup>a</sup>	Pembrolizumab + Chemotherapie			Chemotherapie			Pembrolizumab + Chemotherapie vs. Chemotherapie	
	N <sup>b</sup>	Patient:innen mit Ereignis <sup>c</sup> n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>d</sup> in Monaten [95 %-KI]	N <sup>b</sup>	Patient:innen mit Ereignis <sup>c</sup> n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>d</sup> in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] <sup>e</sup>	p-Wert <sup>e,f</sup>
<b>EORTC QLQ-C30 Globaler Gesundheitsstatus (10 Punkte)</b>								
Globaler Gesundheitsstatus	838	471 (56,2)	4,9 [4,2; 5,8]	860	492 (57,2)	4,2 [3,3; 4,9]	0,90 [0,80; 1,03]	0,121
<b>EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen (10 Punkte)</b>								
Körperliche Funktion	838	528 (63,0)	3,9 [2,9; 4,3]	860	519 (60,3)	3,6 [2,9; 4,2]	0,99 [0,87; 1,11]	0,835
Rollenfunktion	838	551 (65,8)	2,3 [2,1; 2,9]	860	544 (63,3)	2,6 [2,1; 2,9]	0,97 [0,86; 1,09]	0,583
Emotionale Funktion	838	378 (45,1)	8,5 [7,4; 11,1]	860	410 (47,7)	6,8 [5,9; 7,6]	0,84 [0,73; 0,96]	0,013
Kognitive Funktion	838	479 (57,2)	4,2 [3,2; 4,9]	860	490 (57,0)	3,3 [2,8; 4,2]	0,93 [0,82; 1,06]	0,285
Soziale Funktion	838	516 (61,6)	2,8 [2,3; 4,2]	860	534 (62,1)	2,8 [2,1; 3,0]	0,93 [0,82; 1,05]	0,214
<p>a: Datenschnitt: 22. August 2023 (KEYNOTE 859), 19. April 2021 (KEYNOTE 062), 09. Juli 2021 (KEYNOTE 590)</p> <p>b: Anzahl an Patient:innen: Full-Analysis-Set Population mit Baselineerhebung mit CPS <math>\geq</math> 1 (KEYNOTE 859, KEYNOTE 062), Full-Analysis-Set Population mit Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs, Siewert Typ I und CPS <math>\geq</math> 1 (KEYNOTE 590)</p> <p>c: Zeit bis zur ersten Verschlechterung ist definiert als die Zeit zum ersten Auftreten eines Rückgangs um 10 Punkte oder mehr gegenüber Baseline</p> <p>d: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten</p> <p>e: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung, Region (West-Europa / Israel/ Nordamerika / Australien vs. Asien vs. Rest der Welt) und Chemotherapie-Backbone (5-FU + Cisplatin vs. Capecitabin + Cisplatin vs. Capecitabin + Oxaliplatin) als Kovariate, stratifiziert nach Studie</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; CPS: Combined Positive Score; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Core 30; KI: Konfidenzintervall; QoL: Quality of Life</p>								

Für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) zeigen sich homogene Effekte in der Meta-Analyse der drei Studien. Für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte lässt sich in der Meta-Analyse in der Funktionsskala Emotionale Funktion des EORTC QLQ-C30 ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie feststellen (HR [95 %-KI]: 0,84 [0,73; 0,96]; p = 0,013) (Tabelle 4-73; Abbildung 56). Alle anderen Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 zeigen keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Studienarmen.



**Kaplan-Meier-Kurven für statistisch signifikante ( $p < 0,05$ ) Ergebnisse**



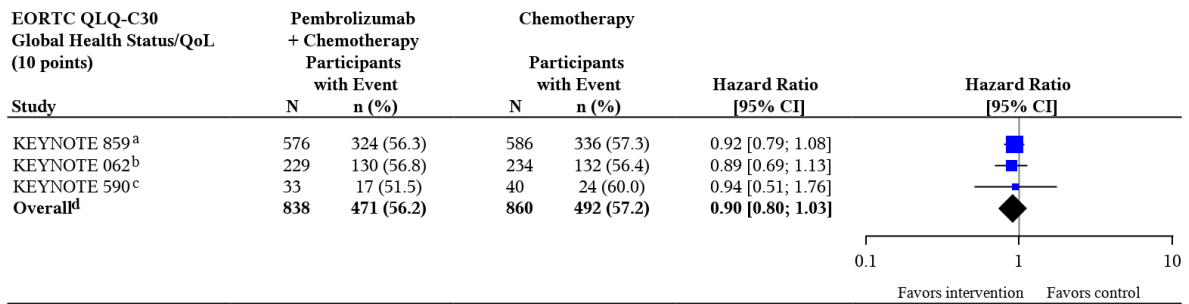
Number at Risk

Time (Months)	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
Pembrolizumab + Chemotherapy	838	460	286	188	124	88	76	58	18	1	0
Chemotherapy	860	441	243	116	75	46	28	20	6	2	0

Study: KEYNOTE 859 (Database Cutoff Date: 22AUG2023), KEYNOTE 062 (Database Cutoff Date: 19APR2021), KEYNOTE 590 (Database Cutoff Date: 09JUL2021)  
 First Deterioration for EORTC QLQ-C30 Emotional Functioning (10 points)

**Abbildung 56: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Funktionsskala Emotionale Funktion des EORTC QLQ-C30 (Meta-Analyse)**

**Forest Plots der Meta-Analyse der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität**

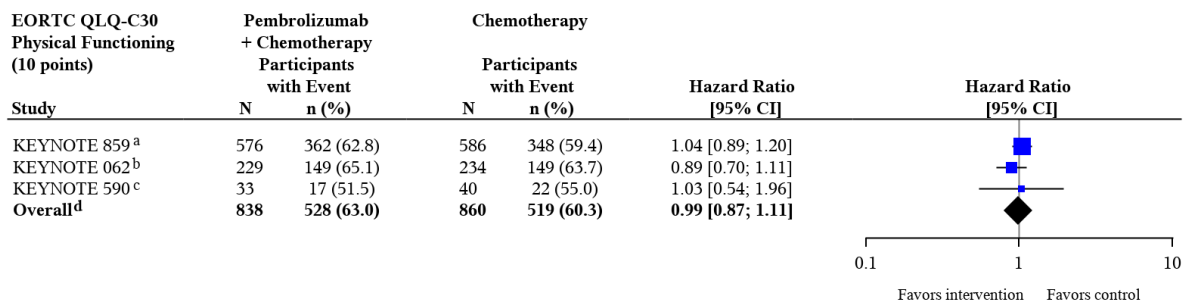


Test for overall effect on KEYNOTE 859 + KEYNOTE 062 + KEYNOTE 590, p-value: 0.121

Heterogeneity test, p-value: 0.858<sup>e</sup>

- a: KEYNOTE 859 (Database Cutoff Date: 22AUG2023): Based on Cox model with treatment as a covariate stratified by Geographic region (Western Europe/Israel/North America/Australia vs. Asia vs. Rest of World), and Chemotherapy regimen (FP vs. CAPOX) with small strata collapsed as pre-specified in the sSAP
- b: KEYNOTE 062 (Database Cutoff Date: 19APR2021): Based on Cox model with treatment as a covariate stratified by Geographic region (Western Europe/Israel/North America/Australia vs. Asia vs. Rest of World), Disease Status (locally advanced vs. metastatic disease) and Fluoropyrimidine treatment (5-FU vs. capecitabine) with small strata collapsed
- c: KEYNOTE 590 (Database Cutoff Date: 09JUL2021): Based on Cox model with treatment as a covariate
- d: Overall: Based on Cox model with treatment, Geographic region (Western Europe/Israel/North America/Australia vs. Asia vs. Rest of World) and Chemotherapy regimen (5-FU + Cisplatin vs. Capecitabine + Cisplatin vs. Capecitabine + Oxaliplatin) as covariates and stratified by study
- e: Heterogeneity test: Based on Cox model with treatment, Geographic region (Western Europe/Israel/North America/Australia vs. Asia vs. Rest of World), Chemotherapy regimen (5-FU + Cisplatin vs. Capecitabine + Cisplatin vs. Capecitabine + Oxaliplatin) and study as covariates and treatment-by-study interaction (p-value of likelihood ratio test for interaction term)

Abbildung 57: Forest Plot der Meta-Analyse der Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung des Globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30



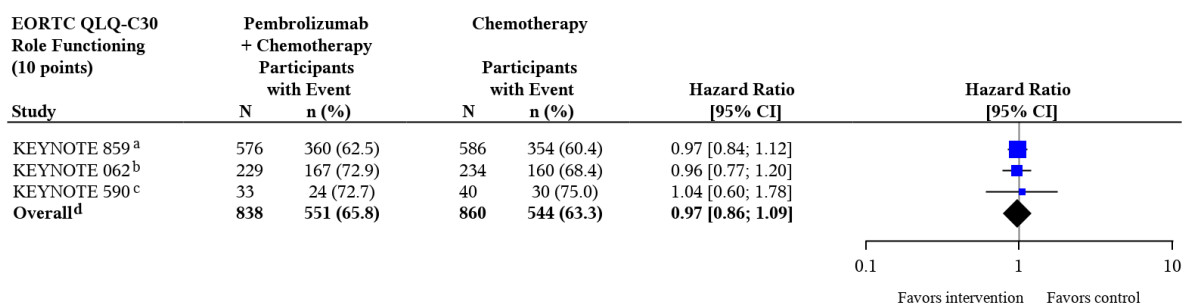
Test for overall effect on KEYNOTE 859 + KEYNOTE 062 + KEYNOTE 590, p-value: 0.835

Heterogeneity test, p-value: 0.453<sup>e</sup>

- a: KEYNOTE 859 (Database Cutoff Date: 22AUG2023): Based on Cox model with treatment as a covariate stratified by Geographic region (Western Europe/Israel/North America/Australia vs. Asia vs. Rest of World), and Chemotherapy regimen (FP vs. CAPOX) with small strata collapsed as pre-specified in the sSAP
- b: KEYNOTE 062 (Database Cutoff Date: 19APR2021): Based on Cox model with treatment as a covariate stratified by Geographic region (Western Europe/Israel/North America/Australia vs. Asia vs. Rest of World), Disease Status (locally advanced vs. metastatic disease) and Fluoropyrimidine treatment (5-FU vs. capecitabine) with small strata collapsed
- c: KEYNOTE 590 (Database Cutoff Date: 09JUL2021): Based on Cox model with treatment as a covariate
- d: Overall: Based on Cox model with treatment, Geographic region (Western Europe/Israel/North America/Australia vs. Asia vs. Rest of World) and Chemotherapy regimen (5-FU + Cisplatin vs. Capecitabine + Cisplatin vs. Capecitabine + Oxaliplatin) as covariates and stratified by study
- e: Heterogeneity test: Based on Cox model with treatment, Geographic region (Western Europe/Israel/North America/Australia vs. Asia vs. Rest of World), Chemotherapy regimen (5-FU + Cisplatin vs. Capecitabine + Cisplatin vs. Capecitabine + Oxaliplatin) and study as covariates and treatment-by-study interaction (p-value of likelihood ratio test for interaction term)

Abbildung 58: Forest Plot der Meta-Analyse der Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung der Funktionsskala Körperliche Funktion des EORTC QLQ-C30

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

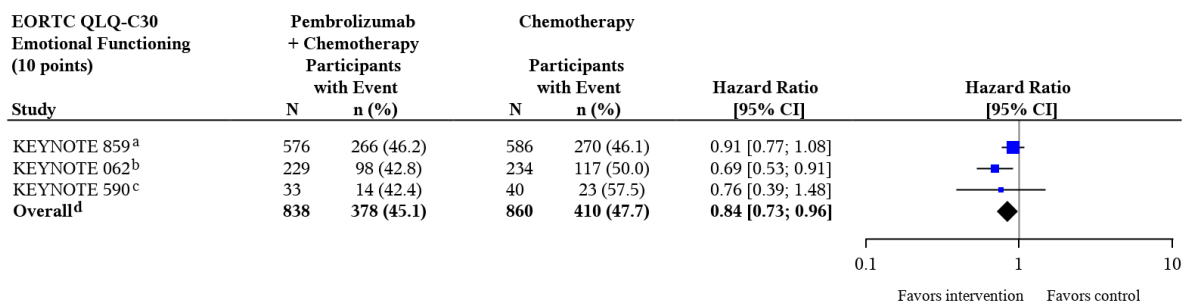


Test for overall effect on KEYNOTE 859 + KEYNOTE 062 + KEYNOTE 590, p-value: 0.583

Heterogeneity test, p-value: 0.904<sup>e</sup>

- a: KEYNOTE 859 (Database Cutoff Date: 22AUG2023): Based on Cox model with treatment as a covariate stratified by Geographic region (Western Europe/Israel/North America/Australia vs. Asia vs. Rest of World), and Chemotherapy regimen (FP vs. CAPOX) with small strata collapsed as pre-specified in the sSAP
- b: KEYNOTE 062 (Database Cutoff Date: 19APR2021): Based on Cox model with treatment as a covariate stratified by Geographic region (Western Europe/Israel/North America/Australia vs. Asia vs. Rest of World), Disease Status (locally advanced vs. metastatic disease) and Fluoropyrimidine treatment (5-FU vs. capecitabine) with small strata collapsed
- c: KEYNOTE 590 (Database Cutoff Date: 09JUL2021): Based on Cox model with treatment as a covariate
- d: Overall: Based on Cox model with treatment, Geographic region (Western Europe/Israel/North America/Australia vs. Asia vs. Rest of World) and Chemotherapy regimen (5-FU + Cisplatin vs. Capecitabine + Cisplatin vs. Capecitabine + Oxaliplatin) as covariates and stratified by study
- e: Heterogeneity test: Based on Cox model with treatment, Geographic region (Western Europe/Israel/North America/Australia vs. Asia vs. Rest of World), Chemotherapy regimen (5-FU + Cisplatin vs. Capecitabine + Cisplatin vs. Capecitabine + Oxaliplatin) and study as covariates and treatment-by-study interaction (p-value of likelihood ratio test for interaction term)

Abbildung 59: Forest Plot der Meta-Analyse der Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung der Funktionsskala Rollenfunktion des EORTC QLQ-C30

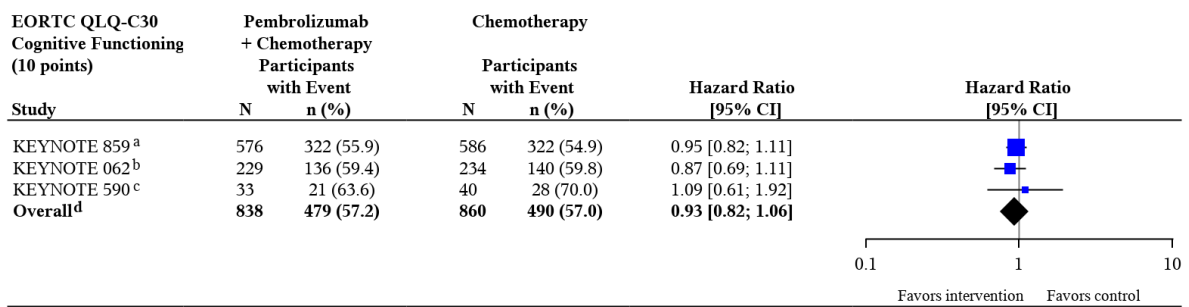


Test for overall effect on KEYNOTE 859 + KEYNOTE 062 + KEYNOTE 590, p-value: 0.013

Heterogeneity test, p-value: 0.266<sup>e</sup>

- a: KEYNOTE 859 (Database Cutoff Date: 22AUG2023): Based on Cox model with treatment as a covariate stratified by Geographic region (Western Europe/Israel/North America/Australia vs. Asia vs. Rest of World), and Chemotherapy regimen (FP vs. CAPOX) with small strata collapsed as pre-specified in the sSAP
- b: KEYNOTE 062 (Database Cutoff Date: 19APR2021): Based on Cox model with treatment as a covariate stratified by Geographic region (Western Europe/Israel/North America/Australia vs. Asia vs. Rest of World), Disease Status (locally advanced vs. metastatic disease) and Fluoropyrimidine treatment (5-FU vs. capecitabine) with small strata collapsed
- c: KEYNOTE 590 (Database Cutoff Date: 09JUL2021): Based on Cox model with treatment as a covariate
- d: Overall: Based on Cox model with treatment, Geographic region (Western Europe/Israel/North America/Australia vs. Asia vs. Rest of World) and Chemotherapy regimen (5-FU + Cisplatin vs. Capecitabine + Cisplatin vs. Capecitabine + Oxaliplatin) as covariates and stratified by study
- e: Heterogeneity test: Based on Cox model with treatment, Geographic region (Western Europe/Israel/North America/Australia vs. Asia vs. Rest of World), Chemotherapy regimen (5-FU + Cisplatin vs. Capecitabine + Cisplatin vs. Capecitabine + Oxaliplatin) and study as covariates and treatment-by-study interaction (p-value of likelihood ratio test for interaction term)

Abbildung 60: Forest Plot der Meta-Analyse der Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung der Funktionsskala Emotionale Funktion des EORTC QLQ-C30

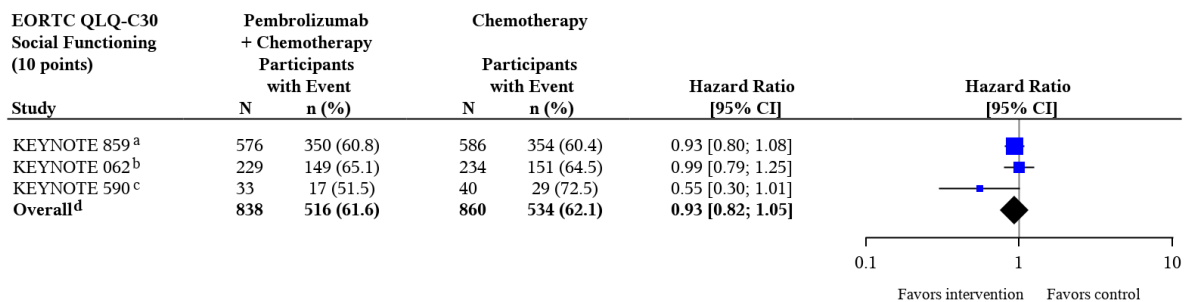


Test for overall effect on KEYNOTE 859 + KEYNOTE 062 + KEYNOTE 590, p-value: 0.285

Heterogeneity test, p-value: 0.651<sup>e</sup>

- a: KEYNOTE 859 (Database Cutoff Date: 22AUG2023): Based on Cox model with treatment as a covariate stratified by Geographic region (Western Europe/Israel/North America/Australia vs. Asia vs. Rest of World), and Chemotherapy regimen (FP vs. CAPOX) with small strata collapsed as pre-specified in the sSAP
- b: KEYNOTE 062 (Database Cutoff Date: 19APR2021): Based on Cox model with treatment as a covariate stratified by Geographic region (Western Europe/Israel/North America/Australia vs. Asia vs. Rest of World), Disease Status (locally advanced vs. metastatic disease) and Fluoropyrimidine treatment (5-FU vs. capecitabine) with small strata collapsed
- c: KEYNOTE 590 (Database Cutoff Date: 09JUL2021): Based on Cox model with treatment as a covariate
- d: Overall: Based on Cox model with treatment, Geographic region (Western Europe/Israel/North America/Australia vs. Asia vs. Rest of World) and Chemotherapy regimen (5-FU + Cisplatin vs. Capecitabine + Cisplatin vs. Capecitabine + Oxaliplatin) as covariates and stratified by study
- e: Heterogeneity test: Based on Cox model with treatment, Geographic region (Western Europe/Israel/North America/Australia vs. Asia vs. Rest of World), Chemotherapy regimen (5-FU + Cisplatin vs. Capecitabine + Cisplatin vs. Capecitabine + Oxaliplatin) and study as covariates and treatment-by-study interaction (p-value of likelihood ratio test for interaction term)

Abbildung 61: Forest Plot der Meta-Analyse der Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung der Funktionsskala Kognitive Funktion des EORTC QLQ-C30



Test for overall effect on KEYNOTE 859 + KEYNOTE 062 + KEYNOTE 590, p-value: 0.214

Heterogeneity test, p-value: 0.136<sup>e</sup>

- a: KEYNOTE 859 (Database Cutoff Date: 22AUG2023): Based on Cox model with treatment as a covariate stratified by Geographic region (Western Europe/Israel/North America/Australia vs. Asia vs. Rest of World), and Chemotherapy regimen (FP vs. CAPOX) with small strata collapsed as pre-specified in the sSAP
- b: KEYNOTE 062 (Database Cutoff Date: 19APR2021): Based on Cox model with treatment as a covariate stratified by Geographic region (Western Europe/Israel/North America/Australia vs. Asia vs. Rest of World), Disease Status (locally advanced vs. metastatic disease) and Fluoropyrimidine treatment (5-FU vs. capecitabine) with small strata collapsed
- c: KEYNOTE 590 (Database Cutoff Date: 09JUL2021): Based on Cox model with treatment as a covariate
- d: Overall: Based on Cox model with treatment, Geographic region (Western Europe/Israel/North America/Australia vs. Asia vs. Rest of World) and Chemotherapy regimen (5-FU + Cisplatin vs. Capecitabine + Cisplatin vs. Capecitabine + Oxaliplatin) as covariates and stratified by study
- e: Heterogeneity test: Based on Cox model with treatment, Geographic region (Western Europe/Israel/North America/Australia vs. Asia vs. Rest of World), Chemotherapy regimen (5-FU + Cisplatin vs. Capecitabine + Cisplatin vs. Capecitabine + Oxaliplatin) and study as covariates and treatment-by-study interaction (p-value of likelihood ratio test for interaction term)

Abbildung 62: Forest Plot der Meta-Analyse der Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung der Funktionsskala Soziale Funktion des EORTC QLQ-C30

**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 4-74: Operationalisierung des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten

Studie	Operationalisierung
KEYNOTE 859	<p>Folgende Endpunkte werden unter dem Endpunkt Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten zusammengefasst:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Unerwünschte Ereignisse gesamt (ergänzend)</li> <li>• Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse</li> <li>• Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)</li> <li>• Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse</li> </ul> <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 den Patient:innen, denen ein Arzneimittel verabreicht wurde, das aber nicht notwendigerweise in kausalem Zusammenhang zur Therapie stehen muss. Ein unerwünschtes Ereignis kann daher jedes nachteilige und unbeabsichtigte Anzeichen (einschließlich z. B. abnormer Laborergebnisse), Symptom oder jede Krankheit sein, die in zeitlichem Zusammenhang mit der Verwendung des Arzneimittels steht - unabhängig von seinem Zusammenhang mit dem Arzneimittel.</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"> <li>• Es ist tödlich</li> <li>• Es ist lebensbedrohlich</li> <li>• Es führt zur Hospitalisierung der Patient:innen oder zur Verlängerung eines bereits bestehenden stationären Aufenthalts</li> <li>• Es führt zu anhaltender oder bedeutender Einschränkung oder Behinderung</li> <li>• Es zieht eine angeborene Anomalie oder einen Geburtsfehler nach sich</li> <li>• Es ist aus einem anderen Grund ein medizinisch bedeutsames Ereignis</li> </ul> <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> <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>

Studie	Operationalisierung
	<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.</p> <p>Alle Auswertungen erfolgen auf Grundlage der APaT-Population und werden gemäß Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA, Version 26.0) kodiert. Die MedDRA Begriffe ‚Progression einer Neubildung‘, ‚Progression einer bösartigen Neubildung‘ und ‚Progression einer Erkrankung‘ werden ausgeschlossen.</p> <p>Für die Auswertungen wird der Datenschnitt vom 22. August 2023 (Langzeit-Follow-Up) verwendet.</p>
KEYNOTE 590	<p>siehe Studie KEYNOTE 859</p> <p>Für die Auswertungen wird der Datenschnitt vom 09. Juli 2021 (Langzeit-Follow-Up) verwendet.</p>
KEYNOTE 062	<p>siehe Studie KEYNOTE 859</p> <p>Für die Auswertungen wird der Datenschnitt vom 19. April 2021 (Langzeit-Follow-Up) verwendet.</p>
<p>APaT: All-Participants-as-Treated; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities</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 4-75: 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	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
KEYNOTE 859	niedrig	ja	ja <sup>a</sup>	ja	ja <sup>b</sup>	niedrig
KEYNOTE 590	niedrig	ja	ja <sup>c</sup>	ja	ja <sup>b</sup>	niedrig
KEYNOTE 062	niedrig	ja	ja <sup>d</sup>	ja	ja <sup>b</sup>	niedrig

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 859 umfasst die APaT-Population im Interventionsarm 615 Patient:innen und im Kontrollarm 616 Patient:innen. Innerhalb der ITT-Population waren hingegen 618 Patient:innen dem Interventionsarm und 617 Patient:innen dem Kontrollarm zugeordnet

b: Gemäß Zulassung werden in diesem Nutzendossier die Ergebnisse der Teilpopulation der Patient:innen mit einer PD-L1-Expression CPS  $\geq$  1 präsentiert

c: 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 590 umfasst die APaT-Population im Interventionsarm 35 Patient:innen und im Kontrollarm 41 Patient:innen. Innerhalb der ITT-Population waren hingegen 37 Patient:innen dem Interventionsarm und 43 Patient:innen dem Kontrollarm zugeordnet

d: 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 062 umfasst die APaT-Population im Interventionsarm 249 Patient:innen und im Kontrollarm 244 Patient:innen. Innerhalb der ITT-Population waren hingegen 255 Patient:innen dem Interventionsarm und 250 Patient:innen dem Kontrollarm zugeordnet

APaT: All-Participants-as-Treated; CPS: Combined Positive Score; ITT: Intention-To-Treat; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Der Endpunkt Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten wurde in allen eingeschlossenen Studien 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 Gesamtraten ist somit in allen eingeschlossenen Studien 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.*

### Studie KEYNOTE 859

Tabelle 4-76: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten aus der Studie KEYNOTE 859

Studie: KEYNOTE 859 <sup>a</sup>	Pembrolizumab + Chemotherapie			Chemotherapie			Pembrolizumab + Chemotherapie vs. Chemotherapie	
	N <sup>b</sup>	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>c</sup> in Wochen [95 %-KI]	N <sup>b</sup>	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>c</sup> in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] <sup>d</sup>	p-Wert <sup>d,e</sup>
Unerwünschte Ereignisse	615	607 (98,7)	0,6 [0,4; 0,9]	616	602 (97,7)	0,7 [0,4; 0,9]	1,09 [0,98; 1,23]	0,116
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	615	295 (48,0)	55,6 [40,1; 83,3]	616	245 (39,8)	83,9 [62,3; -]	1,18 [1,00; 1,40]	0,054
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)	615	468 (76,1)	13,3 [12,0; 15,1]	616	420 (68,2)	14,7 [12,1; 17,0]	1,12 [0,99; 1,28]	0,082
Therapieabbruch wegen Unerwünschter Ereignisse	615	210 (34,1)	Nicht erreicht [81,1; -]	616	168 (27,3)	Nicht erreicht [-; -]	1,20 [0,98; 1,47]	0,077

a: Datenschnitt: 22. August 2023  
b: Anzahl der Patient:innen: All-Participants-As-Treated Population mit 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)  
CPS: Combined Positive Score; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; KI: Konfidenzintervall

### *Unerwünschte Ereignisse gesamt*

In der Studie KEYNOTE 859 zeigt sich hinsichtlich der Zeit bis zum ersten Auftreten eines unerwünschten Ereignisses gesamt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR [95 %-KI]: 1,09 [0,98; 1,23]; p = 0,116). Die mediane Zeit bis zum Ereignis lag bei 0,6 Wochen im Interventionsarm und bei 0,7 Wochen im Kontrollarm (Tabelle 4-76; Abbildung 63).



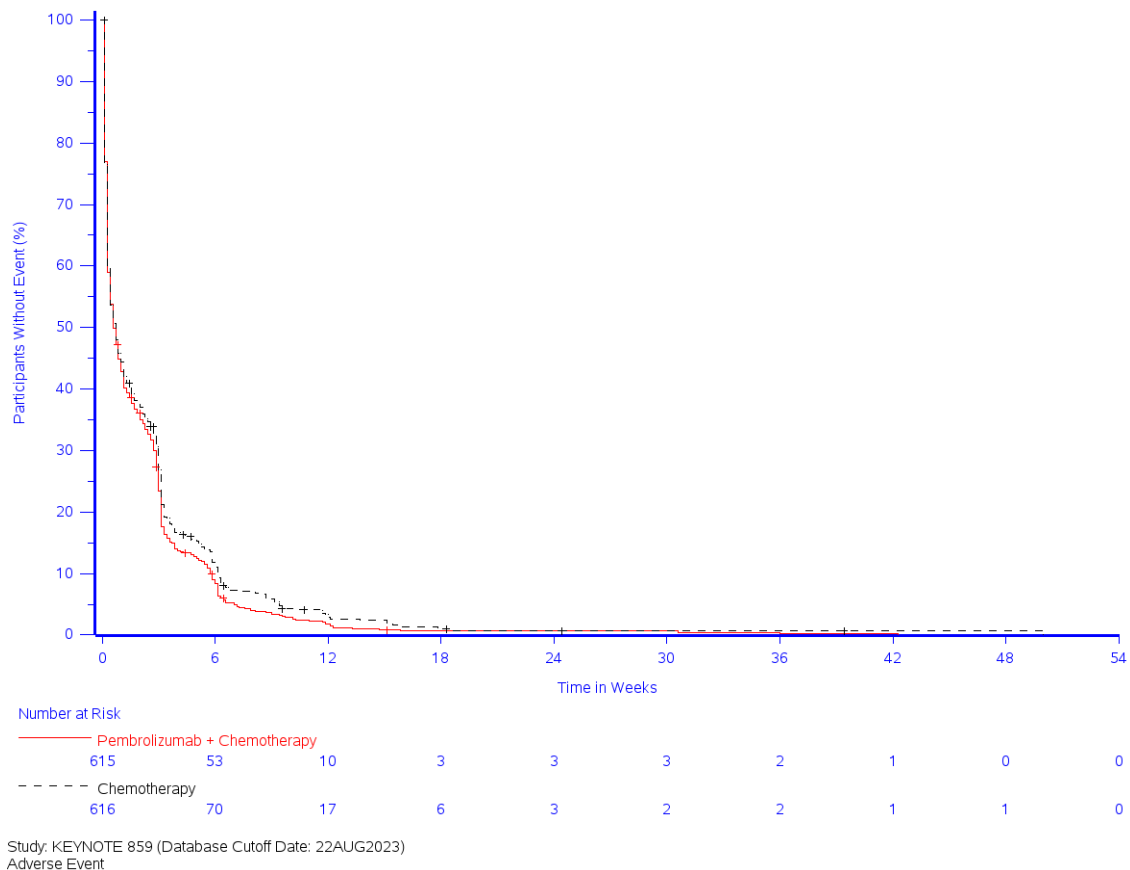


Abbildung 63: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (KEYNOTE 859)

### **Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse**

In der Studie KEYNOTE 859 zeigt sich hinsichtlich der Zeit bis zum ersten Auftreten eines schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses gesamt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR [95 %-KI]: 1,18 [1,00; 1,40];  $p = 0,054$ ). Die mediane Zeit bis zum Ereignis lag unter Therapie mit Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie bei 55,6 Wochen und unter Therapie mit Chemotherapie bei 83,9 Wochen (Tabelle 4-76; Abbildung 64).

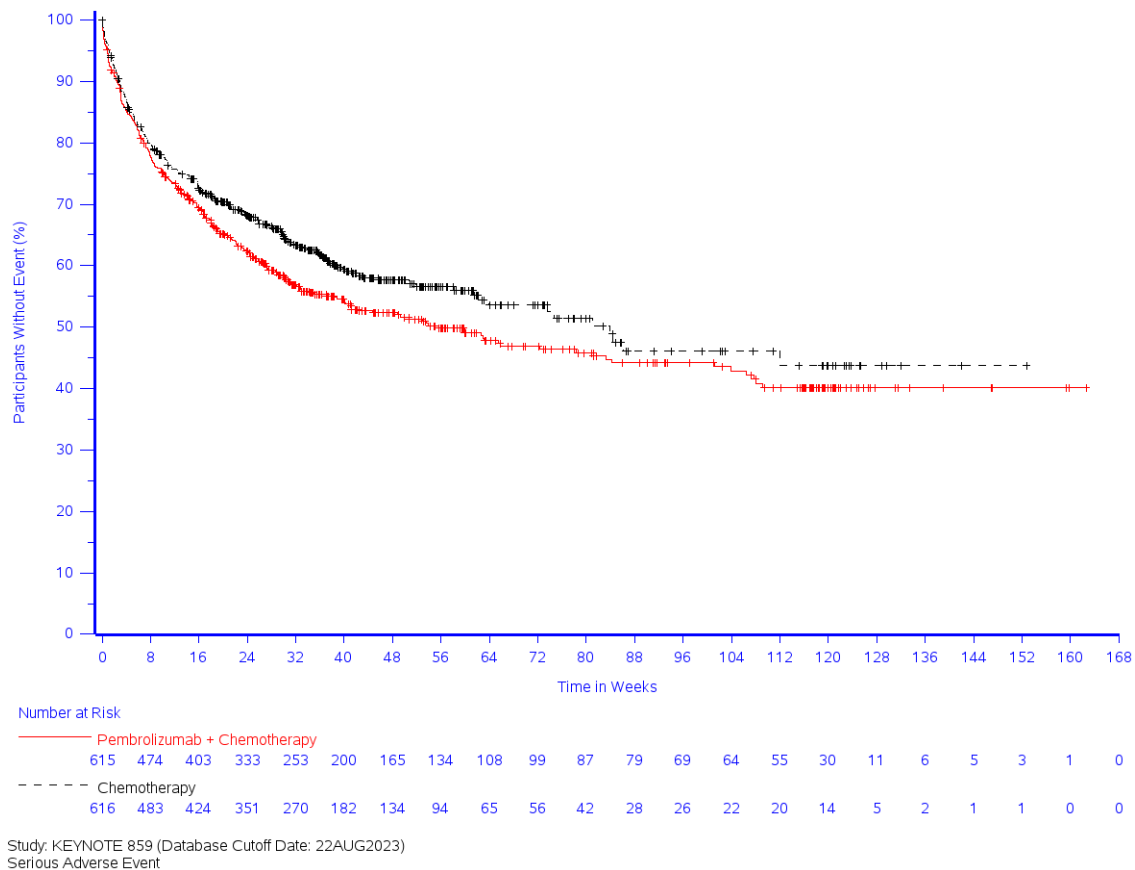


Abbildung 64: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (KEYNOTE 859)

### **Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)**

In der Studie KEYNOTE 859 zeigt sich hinsichtlich der Zeit bis zum ersten Auftreten eines schweren unerwünschten Ereignisses (CTCAE-Grad 3-5) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR [95 %-KI]: 1,12 [0,99; 1,28];  $p = 0,082$ ). Die mediane Zeit bis zum Ereignis lag bei Patient:innen, die mit Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie behandelt wurden, bei 13,3 Wochen und bei Patient:innen, die Placebo in Kombination mit Chemotherapie erhalten haben, bei 14,7 Wochen (Tabelle 4-76; Abbildung 65).

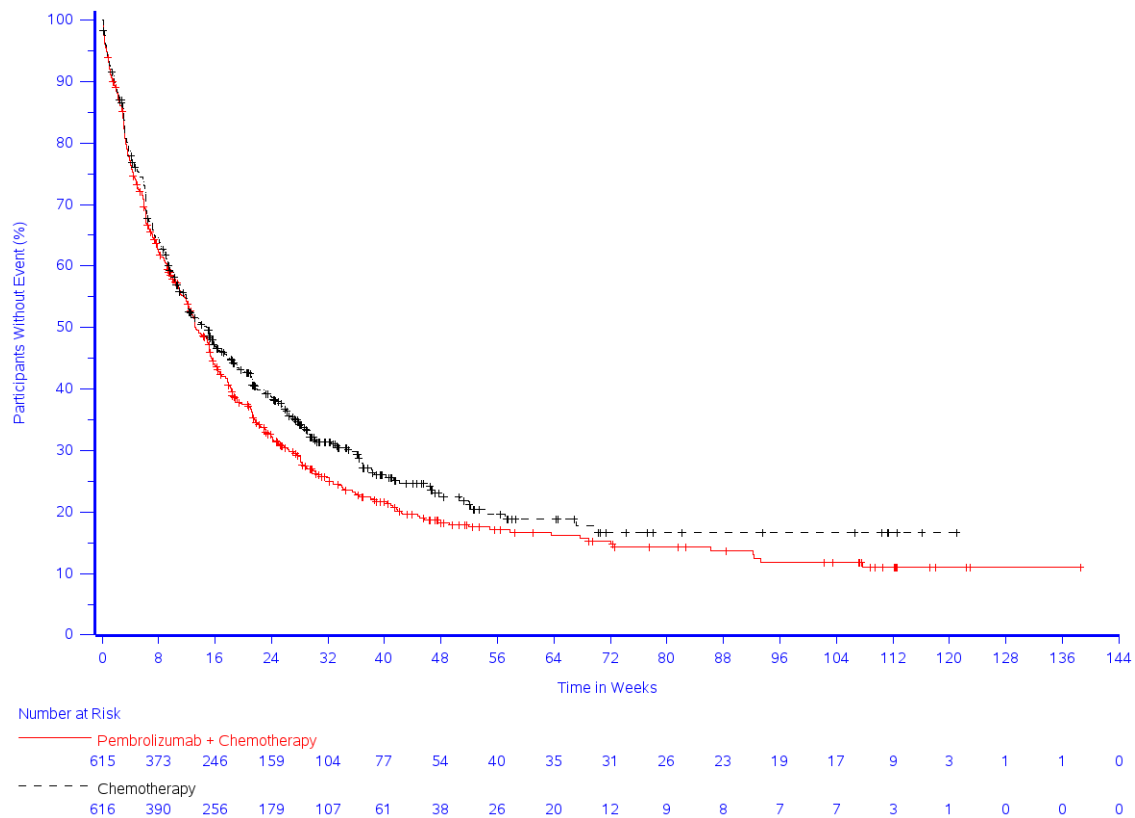
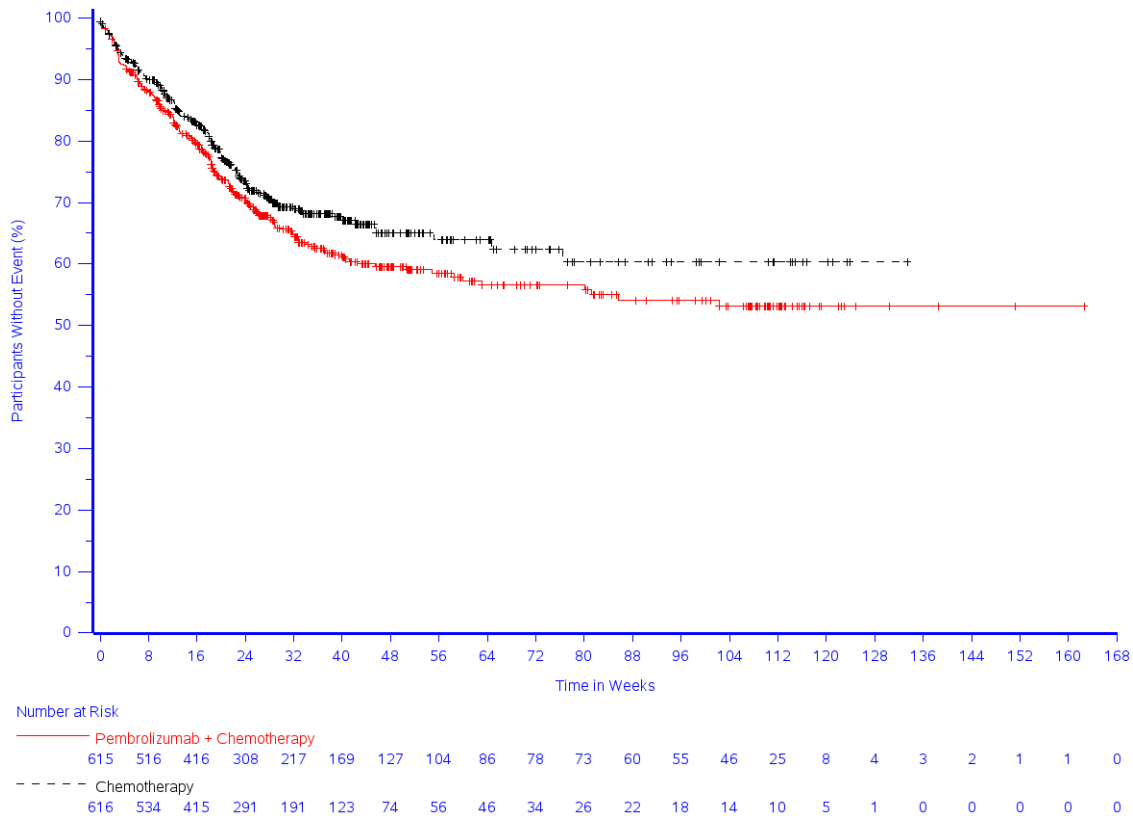


Abbildung 65: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse gesamt (CTCAE-Grad 3-5) (KEYNOTE 859)

### ***Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse***

In der Studie KEYNOTE 859 zeigt sich hinsichtlich der Zeit bis zum ersten Auftreten eines unerwünschten Ereignisses, welches zum Therapieabbruch führt, kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR [95 %-KI]: 1,20 [0,98; 1,47];  $p = 0,077$ ). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wurde in beiden Studienarmen nicht erreicht (Tabelle 4-76; Abbildung 66).



Study: KEYNOTE 859 (Database Cutoff Date: 22AUG2023)  
Adverse Event Leading to Treatment Discontinuation

Abbildung 66: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (KEYNOTE 859)

**Studie KEYNOTE 590**

Tabelle 4-77: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten aus der Studie KEYNOTE 590

Studie: KEYNOTE 590 <sup>a</sup>	Pembrolizumab + Chemotherapie			Chemotherapie			Pembrolizumab + Chemotherapie vs. Chemotherapie	
	N <sup>b</sup>	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>c</sup> in Wochen [95 %-KI]	N <sup>b</sup>	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>c</sup> in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] <sup>d</sup>	p-Wert <sup>d,e</sup>
Unerwünschte Ereignisse	35	35 (100,0)	0,3 [0,3; 0,4]	41	41 (100,0)	0,6 [0,3; 0,9]	1,61 [1,01; 2,56]	0,046
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	35	25 (71,4)	15,6 [5,4; 27,4]	41	20 (48,8)	49,7 [21,6; -]	1,84 [1,02; 3,31]	0,044
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)	35	34 (97,1)	5,4 [2,4; 7,4]	41	37 (90,2)	6,1 [3,3; 11,6]	1,44 [0,90; 2,32]	0,129
Therapieabbruch wegen Unerwünschter Ereignisse	35	13 (37,1)	Nicht erreicht [16,6; -]	41	6 (14,6)	Nicht erreicht [-; -]	2,77 [1,05; 7,28]	0,039

a: Datenschnitt: 09. Juli 2021

Studie: KEYNOTE 590 <sup>a</sup>	Pembrolizumab + Chemotherapie		Chemotherapie		Pembrolizumab + Chemotherapie vs. Chemotherapie	
	Patient:innen mit Ereignis N <sup>b</sup> n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>c</sup> in Wochen [95 %-KI]	Patient:innen mit Ereignis N <sup>b</sup> n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>c</sup> in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] <sup>d</sup>	p-Wert <sup>d,e</sup>
b: Anzahl der Patient:innen: All-Participants-as-Treated Population mit Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs, Siewert Typ I und 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) CPS: Combined Positive Score; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; KI: Konfidenzintervall						

### *Unerwünschte Ereignisse gesamt*

In der Studie KEYNOTE 590 zeigt sich hinsichtlich der Zeit bis zum ersten Auftreten eines unerwünschten Ereignisses gesamt ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie (HR [95 %-KI]: 1,61 [1,01; 2,56];  $p = 0,046$ ). Die mediane Zeit bis zum Ereignis lag bei Patient:innen, die mit Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie behandelt wurden, bei 0,3 Wochen und bei Patient:innen im Vergleichsarm bei 0,6 Wochen (Tabelle 4-76; Abbildung 67).

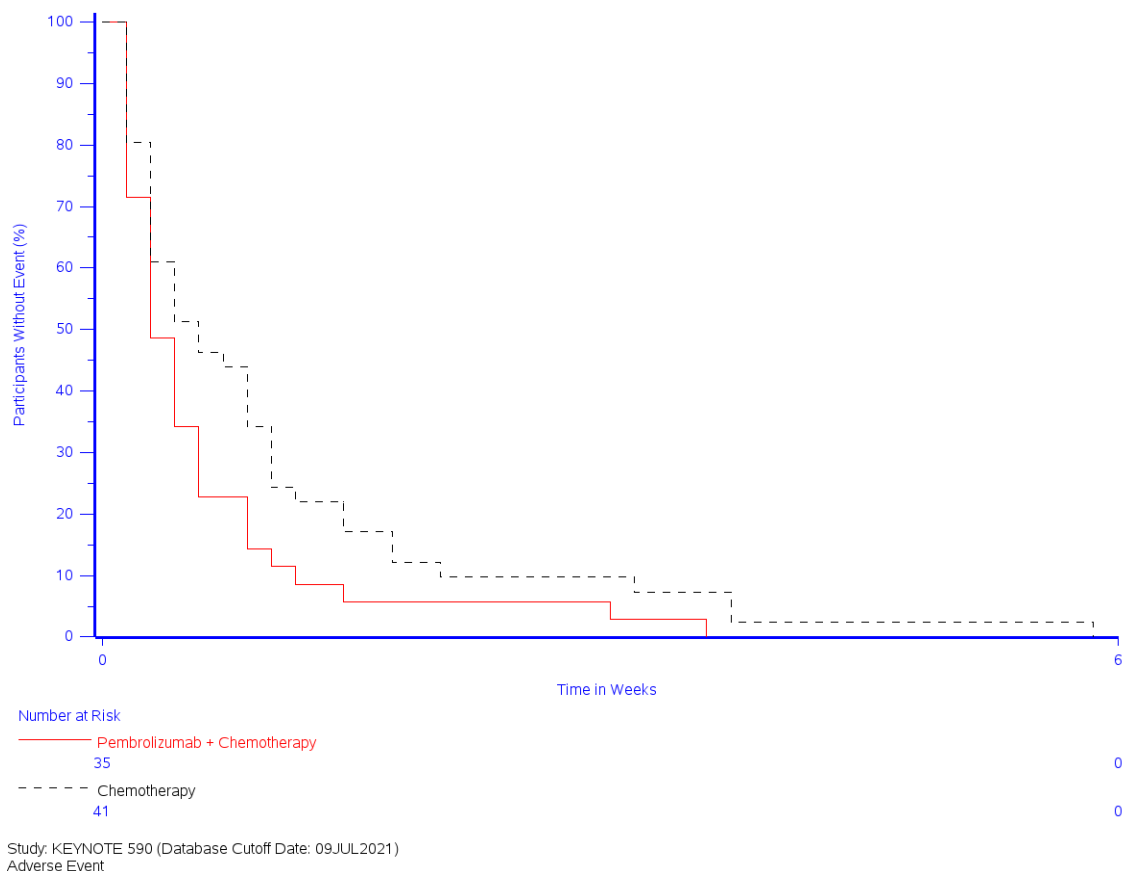


Abbildung 67: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (KEYNOTE 590)

### Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

In der Studie KEYNOTE 590 zeigt sich hinsichtlich der Zeit bis zum ersten Auftreten eines schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses gesamt ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie (HR [95 %-KI]: 1,84 [1,02; 3,31];  $p = 0,044$ ). Die mediane Zeit bis zum Ereignis lag bei Patient:innen, die mit Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie behandelt wurden, bei 15,6 Wochen und bei Patient:innen im Vergleichsarm bei 49,7 Wochen (Tabelle 4-77; Abbildung 68).

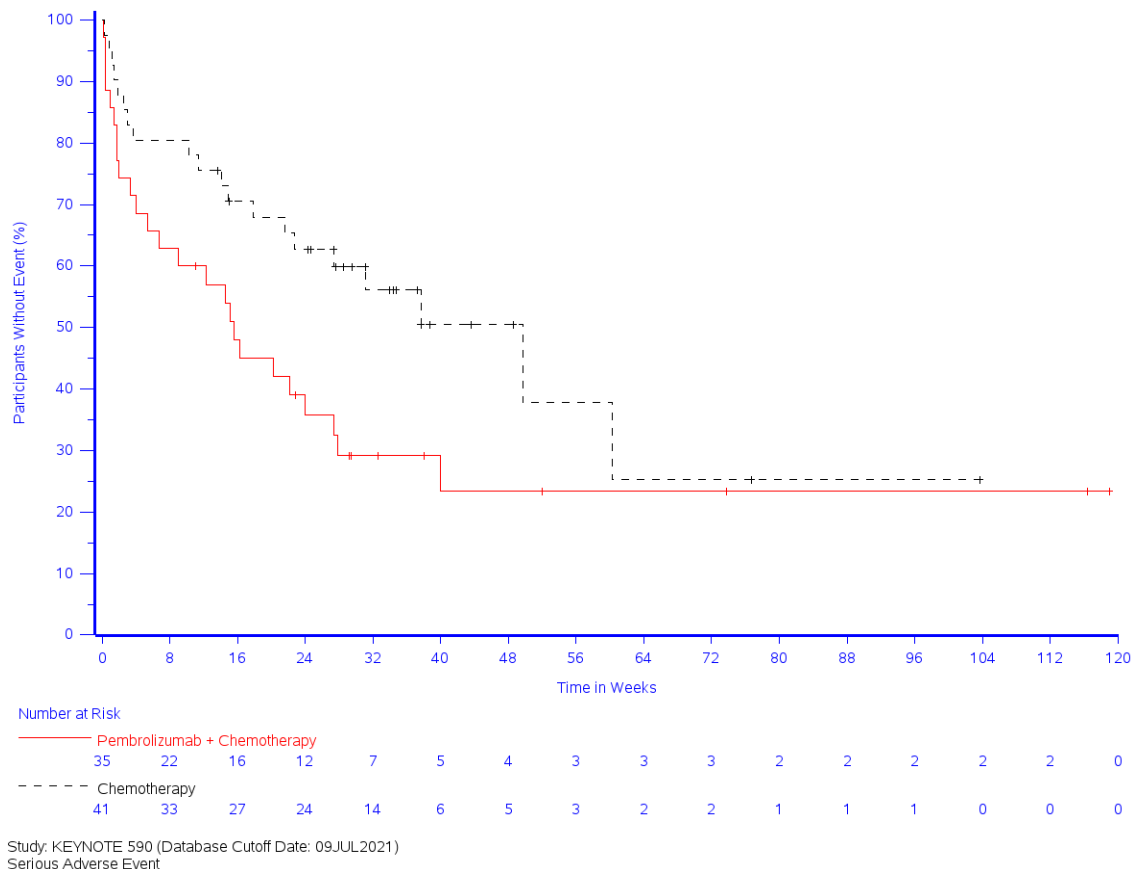


Abbildung 68: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (KEYNOTE 590)

### Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)

In der Studie KEYNOTE 590 zeigt sich hinsichtlich der Zeit bis zum ersten Auftreten eines schweren unerwünschten Ereignisses (CTCAE-Grad 3-5) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR [95 %-KI]: 1,44 [0,90; 2,32];  $p = 0,129$ ). Die mediane Zeit bis zum Ereignis lag bei Patient:innen, die mit Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie behandelt wurden, bei 5,4 Wochen und bei Patient:innen im Vergleichsarm bei 6,1 Wochen (Tabelle 4-77; Abbildung 69).

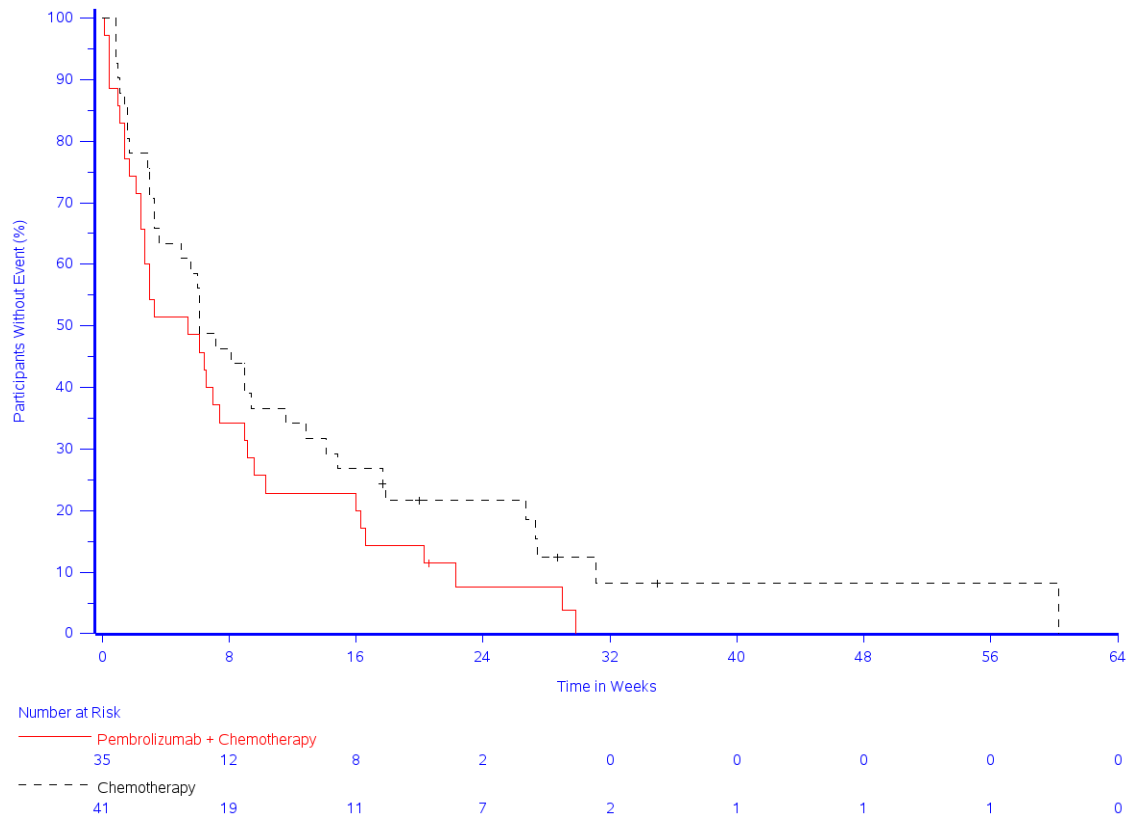
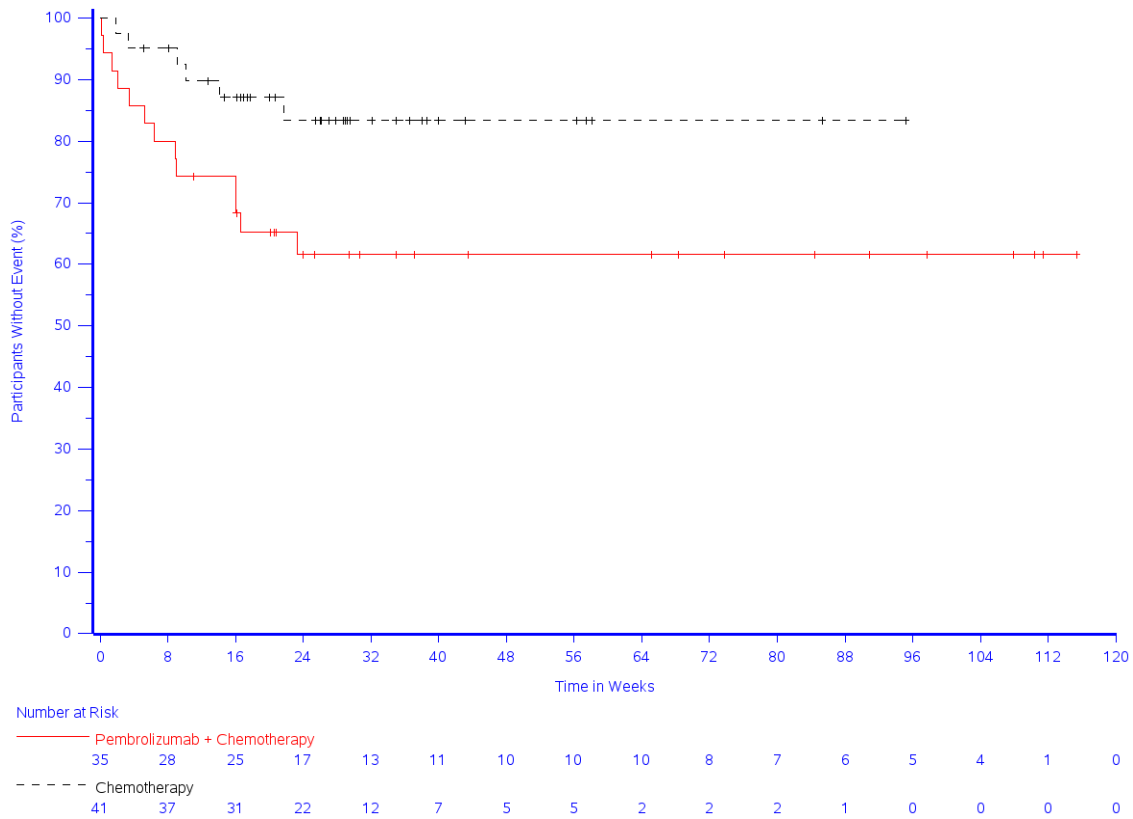


Abbildung 69: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (KEYNOTE 590)

### ***Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse***

In der Studie KEYNOTE 590 zeigt sich hinsichtlich der Zeit bis zum ersten Auftreten eines unerwünschten Ereignisses, welches zum Therapieabbruch führt, ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie (HR [95 %-KI]: 2,77 [1,05; 7,28];  $p = 0,039$ ). Die mediane Zeit bis zum Ereignis war in beiden Studienarmen noch nicht erreicht (Tabelle 4-77; Abbildung 70).



Study: KEYNOTE 590 (Database Cutoff Date: 09JUL2021)  
 Adverse Event Leading to Treatment Discontinuation

Abbildung 70: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (KEYNOTE 590)



**Studie KEYNOTE 062**

Tabelle 4-78: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten aus der Studie KEYNOTE 062

Studie: KEYNOTE 062 <sup>a</sup>	Pembrolizumab + Chemotherapie			Chemotherapie			Pembrolizumab + Chemotherapie vs. Chemotherapie	
	N <sup>b</sup>	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>c</sup> in Wochen [95 %-KI]	N <sup>b</sup>	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>c</sup> in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] <sup>d</sup>	p-Wert <sup>d,e</sup>
Unerwünschte Ereignisse	249	243 (97,6)	0,4 [0,4; 0,6]	244	240 (98,4)	0,6 [0,4; 0,7]	1,16 [0,97; 1,39]	0,109
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	249	121 (48,6)	45,0 [30,3; 100,0]	244	117 (48,0)	38,1 [24,9; 82,0]	0,96 [0,74; 1,24]	0,744
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)	249	211 (84,7)	6,1 [5,3; 8,0]	244	201 (82,4)	6,0 [4,3; 8,1]	0,97 [0,80; 1,17]	0,724
Therapieabbruch wegen Unerwünschter Ereignisse	249	84 (33,7)	Nicht erreicht [57,3; -]	244	58 (23,8)	Nicht erreicht [99,6; -]	1,37 [0,98; 1,91]	0,067

a: Datenschnitt: 19. April 2021  
b: Anzahl der Patient:innen: All-Participants-As-Treated Population mit 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)  
CPS: Combined Positive Score; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; KI: Konfidenzintervall

***Unerwünschte Ereignisse gesamt***

In der Studie KEYNOTE 062 zeigt sich hinsichtlich der Zeit bis zum ersten Auftreten eines unerwünschten Ereignisses gesamt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR [95 %-KI]: 1,16 [0,97; 1,39]; p = 0,109). Die mediane Zeit bis zum Ereignis lag bei Patient:innen, die mit Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie behandelt wurden, bei 0,4 Wochen und bei Patient:innen, die Placebo in Kombination mit Chemotherapie erhalten haben, bei 0,6 Wochen (Tabelle 4-78; Abbildung 71).

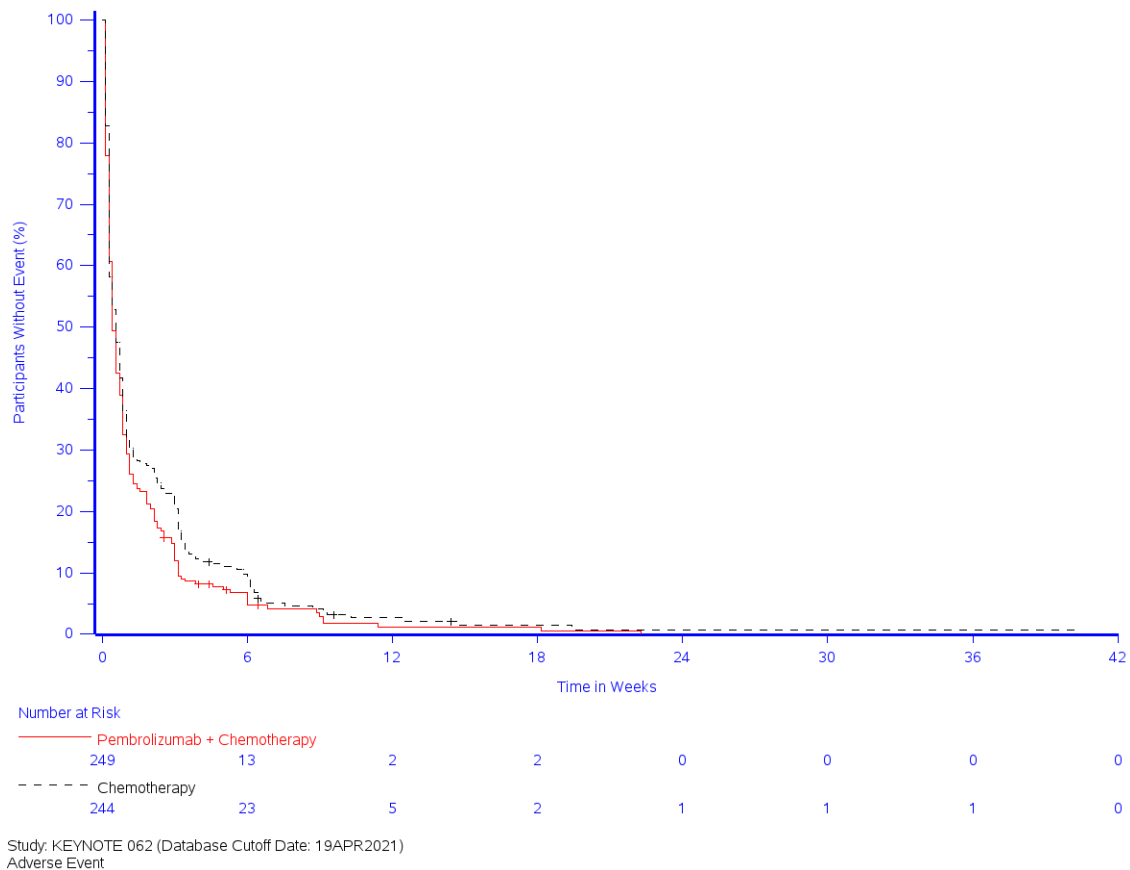
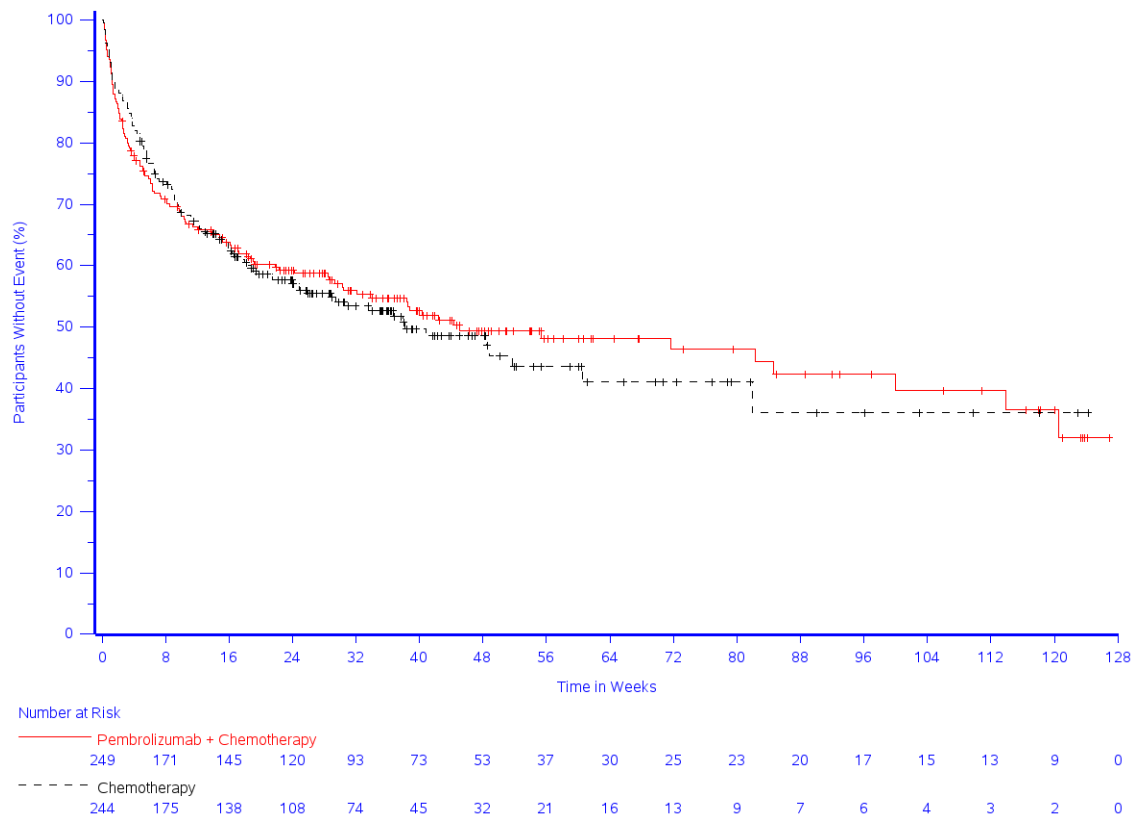


Abbildung 71: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (KEYNOTE 062)

### **Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse**

In der Studie KEYNOTE 062 zeigt sich hinsichtlich der Zeit bis zum ersten Auftreten eines schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR [95 %-KI]: 0,96 [0,74; 1,24];  $p = 0,744$ ). Die mediane Zeit bis zum Ereignis lag bei Patient:innen, die mit Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie behandelt wurden, bei 45,0 Wochen und bei Patient:innen, die Placebo in Kombination mit Chemotherapie erhalten haben, bei 38,1 Wochen (Tabelle 4-78; Abbildung 72).

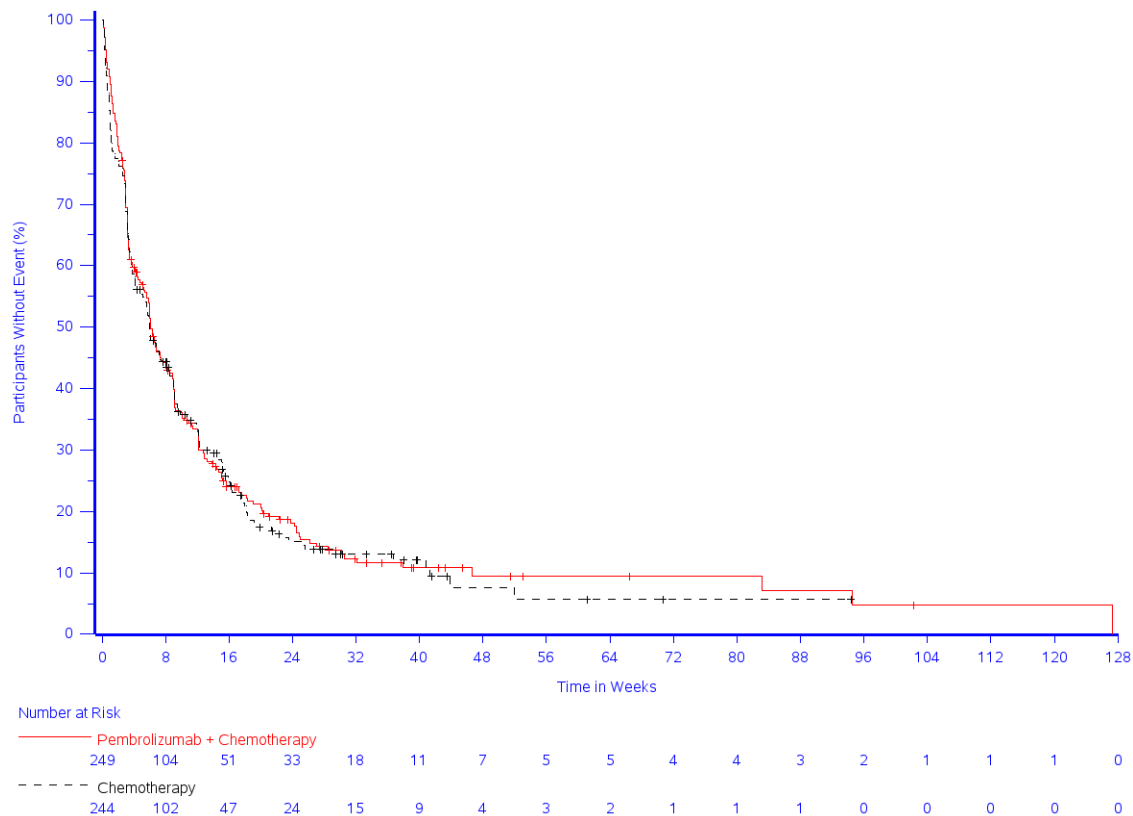


Study: KEYNOTE 062 (Database Cutoff Date: 19APR2021)  
Serious Adverse Event

Abbildung 72: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (KEYNOTE 062)

### **Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)**

In der Studie KEYNOTE 062 zeigt sich hinsichtlich der Zeit bis zum ersten Auftreten eines schweren unerwünschten Ereignisses (CTCAE-Grad 3-5) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR [95 %-KI]: 0,97 [0,80; 1,17];  $p = 0,724$ ). Die mediane Zeit bis zum Ereignis lag bei Patient:innen, die mit Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie behandelt wurden, bei 6,1 Wochen und bei Patient:innen, die Placebo in Kombination mit Chemotherapie erhalten haben, bei 6,0 Wochen (Tabelle 4-78; Abbildung 73).



Study: KEYNOTE 062 (Database Cutoff Date: 19APR2021)  
Severe Adverse Event (CTCAE-Grade 3-5)

Abbildung 73: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (KEYNOTE 062)

### ***Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse***

In der Studie KEYNOTE 062 zeigt sich hinsichtlich der Zeit bis zum ersten Auftreten eines unerwünschten Ereignisses, welches zum Therapieabbruch führt, kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR [95 %-KI]: 1,37 [0,98; 1,91];  $p = 0,067$ ). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wurde in beiden Studienarmen nicht erreicht (Tabelle 4-78; Abbildung 74).

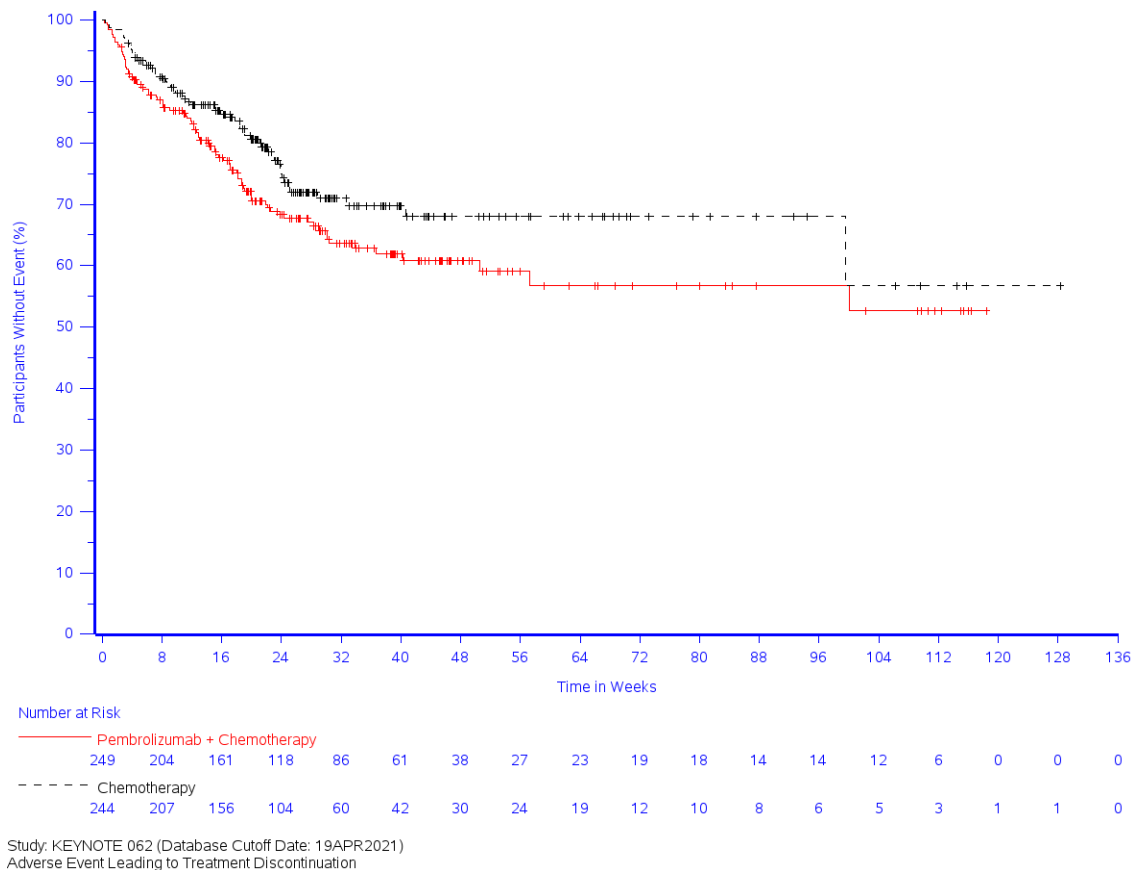


Abbildung 74: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (KEYNOTE 062)

*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.*

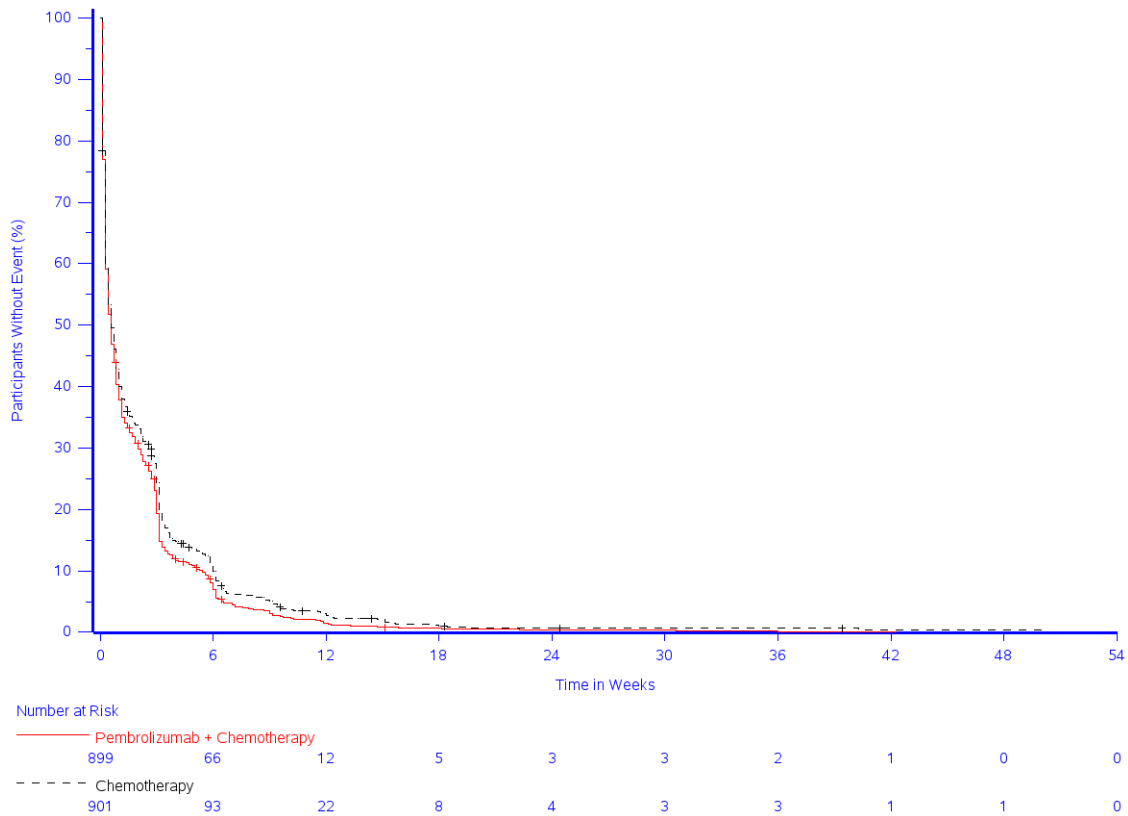
Tabelle 4-79: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten aus der Meta-Analyse

Studie: KEYNOTE 859 + KEYNOTE 062 + KEYNOTE 590 <sup>a</sup>	Pembrolizumab + Chemotherapie			Chemotherapie			Pembrolizumab + Chemotherapie vs. Chemotherapie	
	N <sup>b</sup>	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>c</sup> in Wochen [95 %-KI]	N <sup>b</sup>	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>c</sup> in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] <sup>d</sup>	p-Wert <sup>d,e</sup>
Unerwünschte Ereignisse	899	885 (98,4)	0,6 [0,4; 0,7]	901	883 (98,0)	0,6 [0,6; 0,7]	1,13 [1,03; 1,24]	0,011
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	899	441 (49,1)	49,3 [38,6; 65,9]	901	382 (42,4)	63,9 [49,7; 84,4]	1,14 [0,99; 1,31]	0,063
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)	899	713 (79,3)	10,3 [9,1; 12,1]	901	658 (73,0)	10,7 [9,3; 12,1]	1,09 [0,98; 1,21]	0,122
Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse	899	307 (34,1)	Nicht erreicht [100,0; -]	901	232 (25,7)	Nicht erreicht [-; -]	1,28 [1,08; 1,52]	0,005

a: Datenschnitt: 22. August 2023 (KEYNOTE 859), 19. April 2021 (KEYNOTE 062), 09. Juli 2021 (KEYNOTE 590)  
b: Anzahl an Patient:innen: All-Participants-as-Treated Population mit CPS ≥ 1 (KEYNOTE 859, KEYNOTE 062), All-Participants-as-Treated Population mit Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs, Siewert Typ I und CPS ≥ 1 (KEYNOTE 590)  
c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten  
d: Cox-Regressions-Modell mit Behandlung als Kovariate mit Konfidenzintervall nach Wald, stratifiziert nach Studie  
e: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme)  
CPS: Combined Positive Score; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; KI: Konfidenzintervall

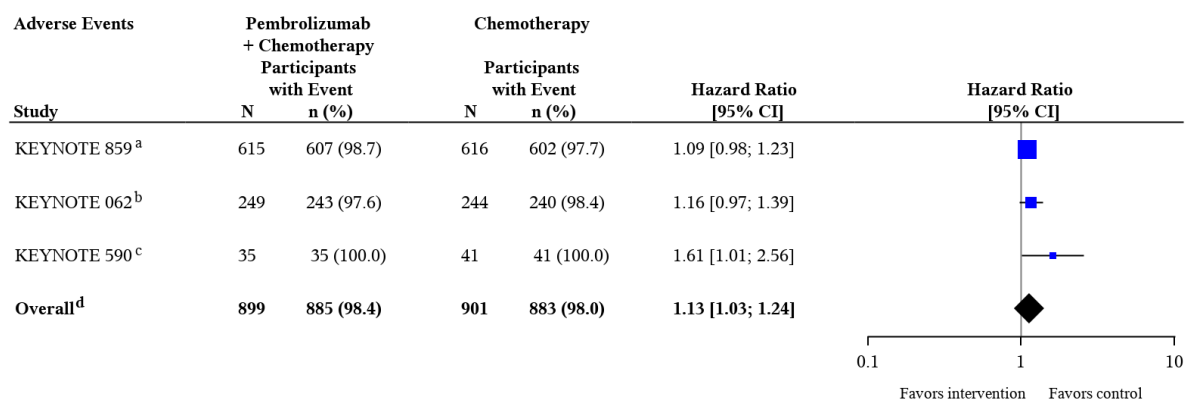
***Unerwünschte Ereignisse gesamt***

Für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt zeigen sich homogene Effekte in der Meta-Analyse der drei Studien. Hinsichtlich der Zeit bis zum ersten Auftreten eines unerwünschten Ereignisses gesamt zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie (HR [95 %-KI]: 1,13 [1,03; 1,24]; p = 0,011). Die mediane Zeit bis zum Ereignis lag bei 0,6 Wochen in beiden Studienarmen (Tabelle 4-79; Abbildung 75).



Study: KEYNOTE 859 (Database Cutoff Date: 22AUG2023), KEYNOTE 062 (Database Cutoff Date: 19APR2021), KEYNOTE 590 (Database Cutoff Date: 09JUL2021)  
Adverse Event

Abbildung 75: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (Meta-Analyse)



Test for overall effect on KEYNOTE 859 + KEYNOTE 062 + KEYNOTE 590, p-value: 0.011

Heterogeneity test, p-value: 0.548<sup>e</sup>

a: KEYNOTE 859 (Database Cutoff Date: 22AUG2023): Based on Cox model with treatment as a covariate

b: KEYNOTE 062 (Database Cutoff Date: 19APR2021): Based on Cox model with treatment as a covariate

c: KEYNOTE 590 (Database Cutoff Date: 09JUL2021): Based on Cox model with treatment as a covariate

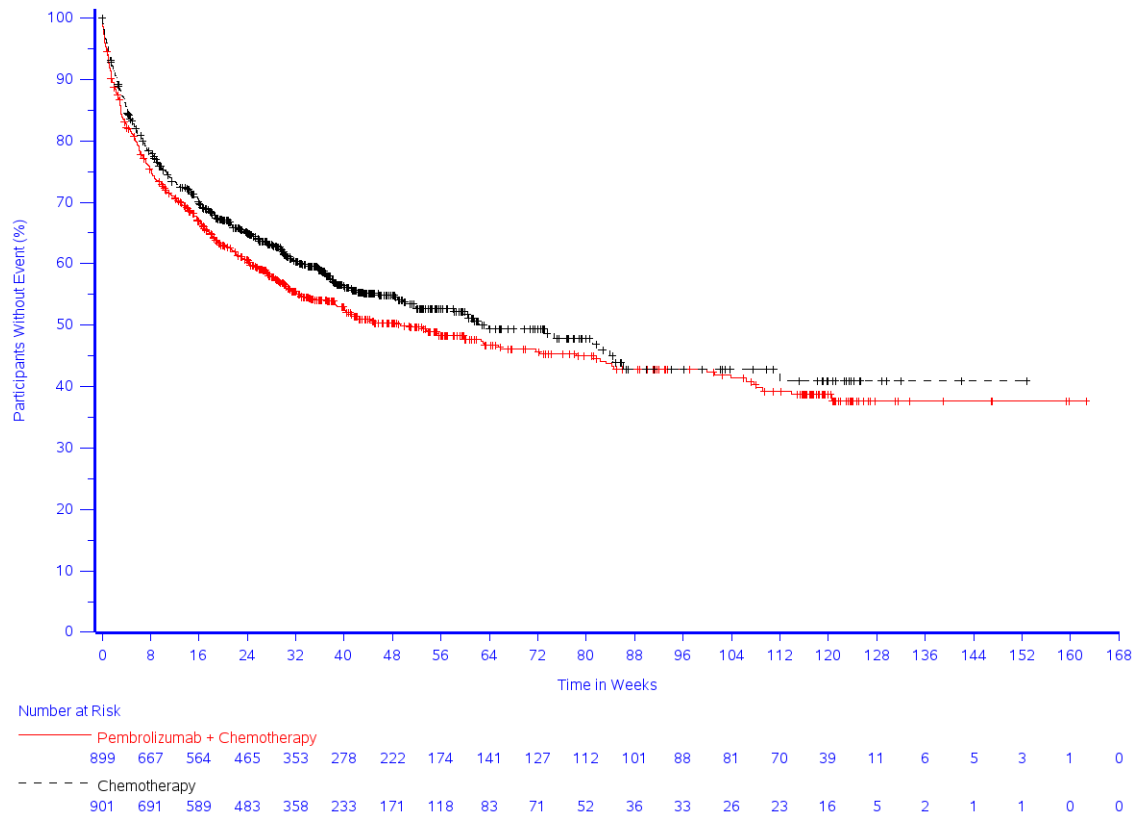
d: Overall: Based on Cox model with treatment as a covariate and stratified by study

e: Heterogeneity test: Based on Cox model with treatment and study as covariates and treatment-by-study interaction (p-value of likelihood ratio test for interaction term)

Abbildung 76: Forest Plot der Meta-Analyse der Zeit bis zum ersten Eintreten eines Unerwünschten Ereignisses gesamt

### Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

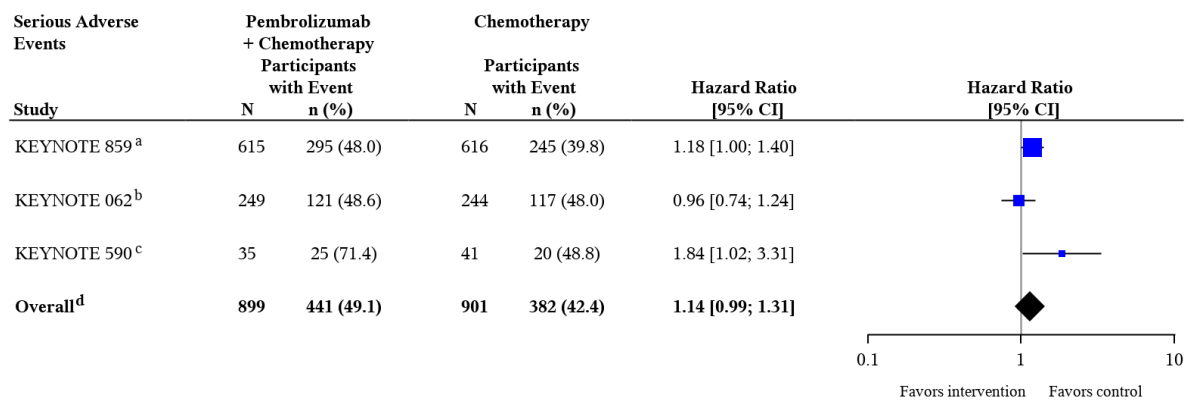
Für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse gesamt zeigen sich homogene Effekte in der Meta-Analyse der drei Studien. Hinsichtlich der Zeit bis zum ersten Auftreten eines schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR [95 %-KI]: 1,14 [0,99; 1,31];  $p = 0,063$ ). Die mediane Zeit bis zum Ereignis lag unter Therapie mit Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie bei 49,3 Wochen und unter Therapie mit Placebo in Kombination mit Chemotherapie bei 63,9 Wochen (Tabelle 4-79; Abbildung 77).



Study: KEYNOTE 859 (Database Cutoff Date: 22AUG2023), KEYNOTE 062 (Database Cutoff Date: 19APR2021), KEYNOTE 590 (Database Cutoff Date: 09JUL2021)  
Serious Adverse Event

Abbildung 77: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (Meta-Analyse)





**Test for overall effect on KEYNOTE 859 + KEYNOTE 062 + KEYNOTE 590, p-value: 0.063**

**Heterogeneity test, p-value: 0.115<sup>e</sup>**

a: KEYNOTE 859 (Database Cutoff Date: 22AUG2023): Based on Cox model with treatment as a covariate

b: KEYNOTE 062 (Database Cutoff Date: 19APR2021): Based on Cox model with treatment as a covariate

c: KEYNOTE 590 (Database Cutoff Date: 09JUL2021): Based on Cox model with treatment as a covariate

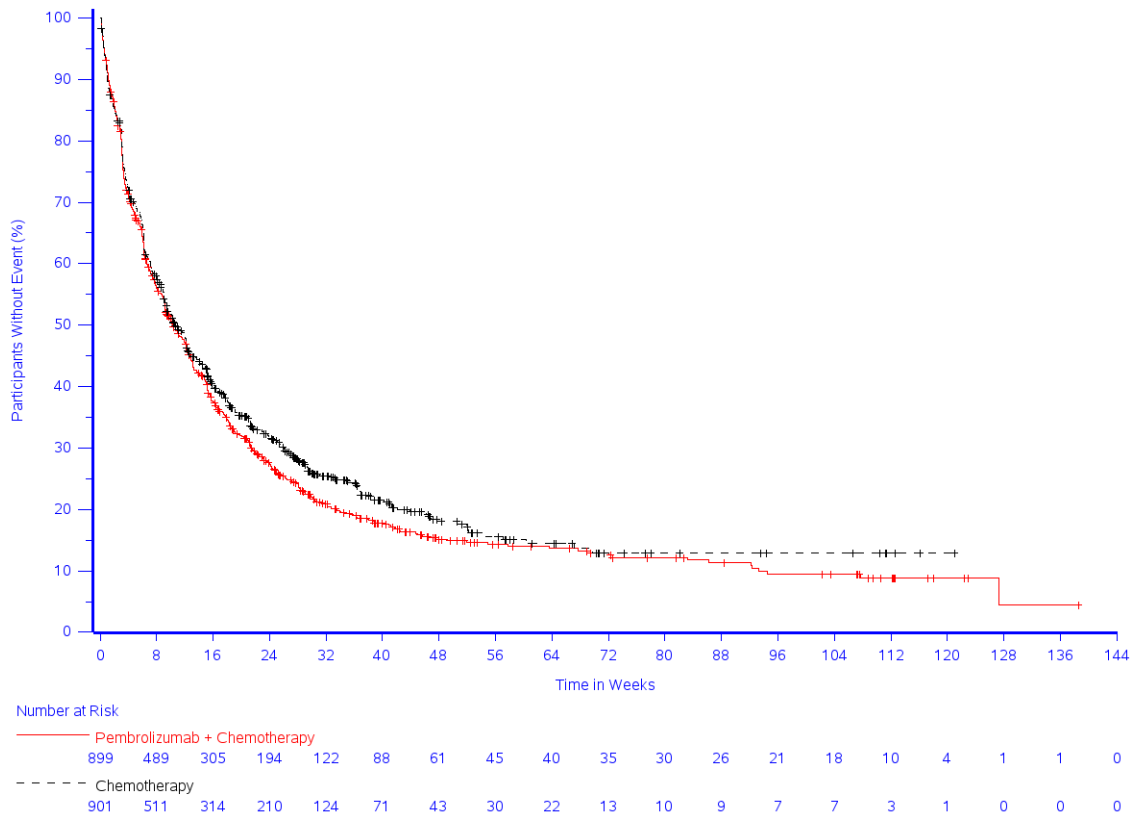
d: Overall: Based on Cox model with treatment as a covariate and stratified by study

e: Heterogeneity test: Based on Cox model with treatment and study as covariates and treatment-by-study interaction (p-value of likelihood ratio test for interaction term)

Abbildung 78: Forest Plot der Meta-Analyse der Zeit bis zum ersten Eintreten eines Schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses

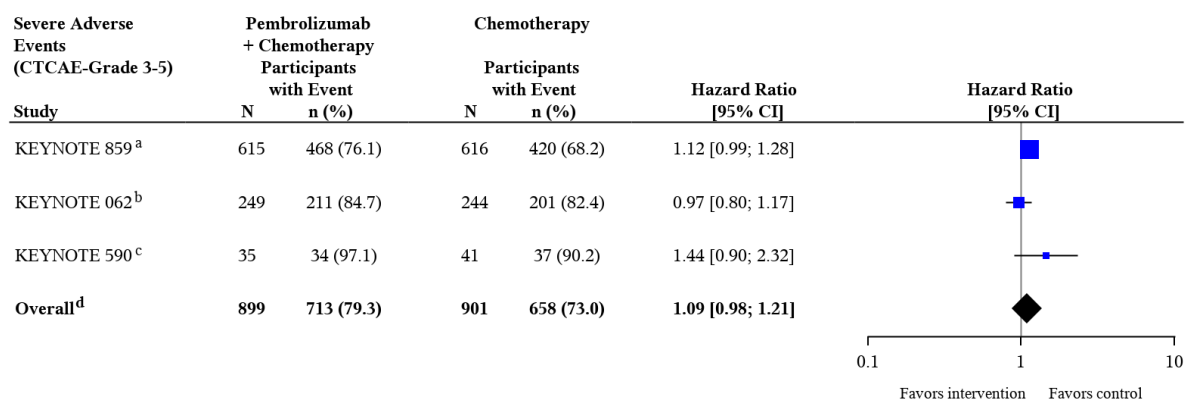
### Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)

Für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) zeigen sich homogene Effekte in der Meta-Analyse der drei Studien. Hinsichtlich der Zeit bis zum ersten Auftreten eines schweren unerwünschten Ereignisses (CTCAE Grad 3-5) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR [95 %-KI]: 1,09 [0,98; 1,21];  $p = 0,063$ ). Die mediane Zeit bis zum Ereignis lag unter Therapie mit Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie bei 10,3 Wochen und unter Therapie mit Placebo in Kombination mit Chemotherapie bei 10,7 Wochen (Tabelle 4-79; Abbildung 79).



Study: KEYNOTE 859 (Database Cutoff Date: 22AUG2023), KEYNOTE 062 (Database Cutoff Date: 19APR2021), KEYNOTE 590 (Database Cutoff Date: 09JUL2021)  
Severe Adverse Event (CTCAE-Grade 3-5)

Abbildung 79: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (Meta-Analyse)



Test for overall effect on KEYNOTE 859 + KEYNOTE 062 + KEYNOTE 590, p-value: 0.122

Heterogeneity test, p-value: 0.238<sup>e</sup>

a: KEYNOTE 859 (Database Cutoff Date: 22AUG2023): Based on Cox model with treatment as a covariate

b: KEYNOTE 062 (Database Cutoff Date: 19APR2021): Based on Cox model with treatment as a covariate

c: KEYNOTE 590 (Database Cutoff Date: 09JUL2021): Based on Cox model with treatment as a covariate

d: Overall: Based on Cox model with treatment as a covariate and stratified by study

e: Heterogeneity test: Based on Cox model with treatment and study as covariates and treatment-by-study interaction (p-value of likelihood ratio test for interaction term)

Abbildung 80: Forest Plot der Meta-Analyse der Zeit bis zum ersten Eintreten eines Schwere unerwünschten Ereignisses (CTCAE-Grad 3-5)

### Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse

Für den Endpunkt Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse zeigen sich homogene Effekte in der Meta-Analyse der drei Studien. In der Meta-Analyse zeigt sich hinsichtlich der Zeit bis zum ersten Auftreten eines unerwünschten Ereignisses, welches zum Therapieabbruch führt, ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie (HR [95 %-KI]: 1,28 [1,08; 1,52];  $p = 0,005$ ). Die mediane Zeit bis zum Ereignis war in beiden Studienarmen nicht erreicht (Tabelle 4-79; Abbildung 81).

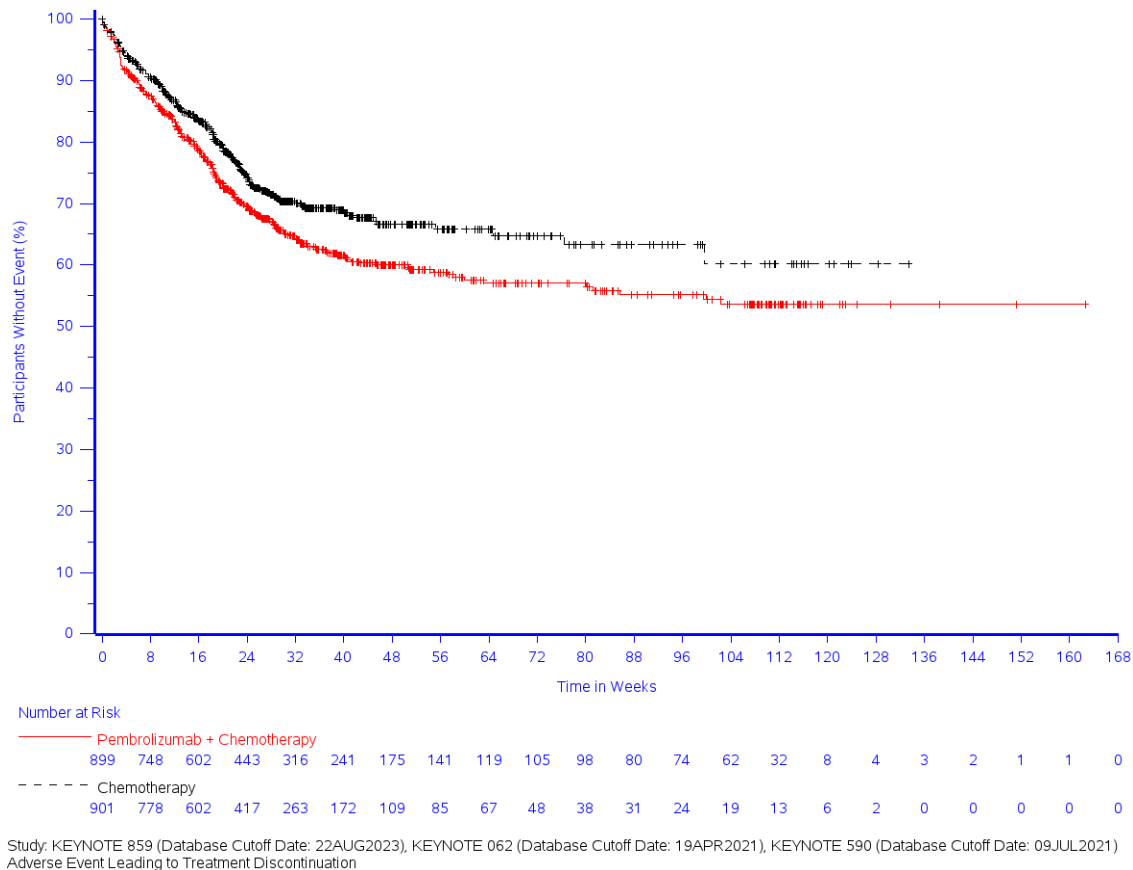
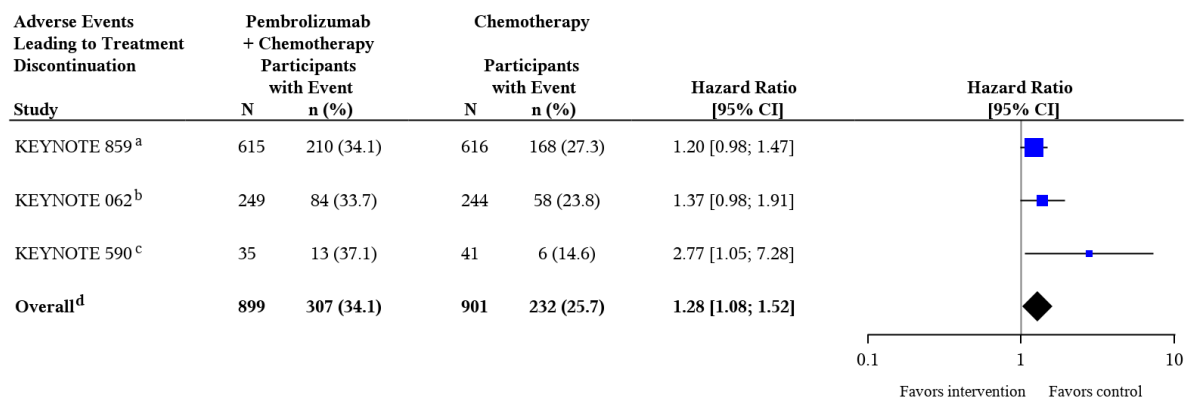


Abbildung 81: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (Meta-Analyse)



**Test for overall effect on KEYNOTE 859 + KEYNOTE 062 + KEYNOTE 590, p-value: 0.005**

**Heterogeneity test, p-value: 0.282<sup>e</sup>**

a: KEYNOTE 859 (Database Cutoff Date: 22AUG2023): Based on Cox model with treatment as a covariate

b: KEYNOTE 062 (Database Cutoff Date: 19APR2021): Based on Cox model with treatment as a covariate

c: KEYNOTE 590 (Database Cutoff Date: 09JUL2021): Based on Cox model with treatment as a covariate

d: Overall: Based on Cox model with treatment as a covariate and stratified by study

e: Heterogeneity test: Based on Cox model with treatment and study as covariates and treatment-by-study interaction (p-value of likelihood ratio test for interaction term)

Abbildung 82: Forest Plot der Meta-Analyse der Zeit bis zum Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse

**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 4-80: Navigierbare Übersicht der auf Basis der Studien KEYNOTE 859, KEYNOTE 590 und KEYNOTE 062 ausgewerteten Endpunkte

Endpunktkategorie Mortalität	UE (SOC und PT)	SUE (SOC und PT)	Schwere UE (SOC und PT)	Therapieabbrüche wegen UE (SOC und PT)
KEYNOTE 859	Tabelle 4-83	Tabelle 4-84	Tabelle 4-85	Tabelle 4-86
KEYNOTE 590	Tabelle 4-87	Tabelle 4-88	Tabelle 4-89	Tabelle 4-90
KEYNOTE 062	Tabelle 4-91	Tabelle 4-92	Tabelle 4-93	Tabelle 4-94
Meta-Analyse	Tabelle 4-95	Tabelle 4-96	Tabelle 4-97	Tabelle 4-98
PT: Preferred Terms; SOC: Systemorganklasse; SUE: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; UE: Unerwünschtes Ereignis				

Tabelle 4-81: Operationalisierung des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT)

Studie	Operationalisierung
KEYNOTE 859	<p>Folgende Endpunkte werden unter dem Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT) zusammengefasst:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT)</li> <li>• Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT)</li> <li>• Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT)</li> <li>• Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (SOC und PT)</li> </ul> <p>Die Operationalisierung der einzelnen Endpunkte der Endpunktkategorie Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT) entspricht der in Tabelle 4-74 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.</p> <p>Alle Auswertungen erfolgen auf Grundlage der APaT-Population und werden gemäß Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA, Version 26.0) kodiert. Die MedDRA Begriffe ‚Progression einer Neubildung‘, ‚Progression einer bösartigen Neubildung‘ und ‚Progression einer Erkrankung‘ werden ausgeschlossen.</p> <p>Für die Auswertungen wird der Datenschnitt vom 22. August 2023 (Langzeit-Follow-Up) verwendet.</p>
KEYNOTE 590	<p>Siehe Studie KEYNOTE 859</p> <p>Für die Auswertungen wird der Datenschnitt vom 09. Juli 2021 (Langzeit-Follow-Up) verwendet.</p>
KEYNOTE 062	<p>Siehe Studie KEYNOTE 859</p>

Studie	Operationalisierung
	Für die Auswertungen wird der Datenschnitt vom 19. April 2021 (Langzeit-Follow-Up) verwendet.
APaT: All-Participants-as-Treated; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT: Preferred Term; SOC: Systemorganklasse	

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

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

Tabelle 4-82: 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	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
KEYNOTE 859	niedrig	ja	ja <sup>a</sup>	ja	ja <sup>b</sup>	niedrig
KEYNOTE 590	niedrig	ja	ja <sup>c</sup>	ja	ja <sup>b</sup>	niedrig
KEYNOTE 062	niedrig	ja	ja <sup>d</sup>	ja	ja <sup>b</sup>	niedrig

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 859 umfasst die APaT-Population im Interventionsarm 615 Patient:innen und im Kontrollarm 616 Patient:innen. Innerhalb der ITT-Population waren hingegen 618 Patient:innen dem Interventionsarm und 617 Patient:innen dem Kontrollarm zugeordnet

b: Gemäß Zulassung werden in diesem Nutzendossier die Ergebnisse der Teilpopulation der Patient:innen mit einer PD-L1-Expression CPS  $\geq$  1 präsentiert

c: 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 590 umfasst die APaT-Population im Interventionsarm 35 Patient:innen und im Kontrollarm 41 Patient:innen. Innerhalb der ITT-Population waren hingegen 37 Patient:innen dem Interventionsarm und 43 Patient:innen dem Kontrollarm zugeordnet

d: 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 062 umfasst die APaT-Population im Interventionsarm 249 Patient:innen und im Kontrollarm 244 Patient:innen. Innerhalb der ITT-Population waren hingegen 255 Patient:innen dem Interventionsarm und 250 Patient:innen dem Kontrollarm zugeordnet

APaT: All-Participants-as-Treated; CPS: Combined Positive Score; ITT: Intention-To-Treat; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; PT: Preferred Term; SOC: Systemorganklasse

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Der Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT) wurde sowohl in der Studie KEYNOTE 859 und KEYNOTE 590 als auch in der Studie KEYNOTE 062 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 in allen drei Studien 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) lediglich ergänzend dargestellt. Die Systematik zur Darstellung des Endpunkts im Dossier richtet sich nach dem in Tabelle 4-5 beschriebenen Vorgehen.

### Studie KEYNOTE 859

#### *Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT)*

Tabelle 4-83: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) aus der Studie KEYNOTE 859

Studie: KEYNOTE 859 <sup>a</sup>	Pembrolizumab + Chemotherapie (N <sup>b</sup> =615)		Chemotherapie (N <sup>b</sup> =616)		Pembrolizumab + Chemotherapie vs. Chemotherapie		
	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>d</sup> in Wochen [95 %-KI]	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>d</sup> in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio <sup>e</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>e,f</sup>	Adjustierter p-Wert <sup>g</sup>
Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) <sup>c</sup>							
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	327 (53,2)	20,6 [17,0; 28,1]	306 (49,7)	24,0 [18,3; 34,9]	1,05 [0,90; 1,23]	0,528	0,645
Anaemie	248 (40,3)	72,0 [46,7; -]	218 (35,4)	69,7 [57,3; -]	1,10 [0,92; 1,32]	0,291	n.s.
Febrile Neutropenie	3 (0,5)	Nicht erreicht [-; -]	10 (1,6)	Nicht erreicht [-; -]	0,28 [0,08; 1,03]	0,055	n.s.
Leukopenie	31 (5,0)	Nicht erreicht [-; -]	30 (4,9)	Nicht erreicht [-; -]	1,01 [0,61; 1,67]	0,958	n.s.
Lymphopenie	18 (2,9)	Nicht erreicht [-; -]	11 (1,8)	Nicht erreicht [-; -]	1,51 [0,71; 3,21]	0,285	n.s.
Neutropenie	112 (18,2)	Nicht erreicht [-; -]	105 (17,0)	Nicht erreicht [-; -]	1,04 [0,80; 1,36]	0,779	n.s.
Thrombozytopenie	72 (11,7)	Nicht erreicht [-; -]	62 (10,1)	Nicht erreicht [-; -]	1,13 [0,81; 1,59]	0,477	n.s.
Herzerkrankungen	37 (6,0)	Nicht erreicht [-; -]	41 (6,7)	Nicht erreicht [-; -]	0,76 [0,49; 1,20]	0,242	0,380
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	38 (6,2)	Nicht erreicht [143,0; -]	24 (3,9)	Nicht erreicht [-; -]	1,48 [0,89; 2,47]	0,134	0,380
Tinnitus	20 (3,3)	Nicht erreicht [-; -]	13 (2,1)	Nicht erreicht [-; -]	1,48 [0,74; 2,99]	0,270	n.s.
Vertigo	10 (1,6)	Nicht erreicht [143,0; -]	3 (0,5)	Nicht erreicht [-; -]	3,00 [0,82; 10,96]	0,097	n.s.
Endokrine Erkrankungen	122	Nicht erreicht	35	Nicht erreicht	3,49	< 0,001	< 0,001

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

Studie: KEYNOTE 859 <sup>a</sup>	Pembrolizumab + Chemotherapie (N <sup>b</sup> =615)		Chemotherapie (N <sup>b</sup> =616)		Pembrolizumab + Chemotherapie vs. Chemotherapie		
Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) <sup>c</sup>	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>d</sup> in Wochen [95 %-KI]	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>d</sup> in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio <sup>e</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>e,f</sup>	Adjustierter p-Wert <sup>g</sup>
	(19,8)	[-; -]	(5,7)	[-; -]	[2,40; 5,08]		
Hyperthyreose	35 (5,7)	Nicht erreicht [-; -]	9 (1,5)	Nicht erreicht [-; -]	3,86 [1,86; 8,04]	< 0,001	< 0,001
Hypothyreose	96 (15,6)	Nicht erreicht [-; -]	26 (4,2)	Nicht erreicht [-; -]	3,58 [2,32; 5,52]	< 0,001	< 0,001
Augenerkrankungen	41 (6,7)	Nicht erreicht [-; -]	26 (4,2)	Nicht erreicht [-; -]	1,40 [0,85; 2,29]	0,184	0,380
Traenensekretion verstaerkt	10 (1,6)	Nicht erreicht [-; -]	1 (0,2)	Nicht erreicht [-; -]	8,43 [1,07; 66,19]	0,043	n.s.
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	511 (83,1)	2,3 [1,4; 3,1]	489 (79,4)	3,1 [2,0; 3,3]	1,05 [0,93; 1,19]	0,418	0,575
Bauch aufgetrieben	31 (5,0)	Nicht erreicht [-; -]	33 (5,4)	Nicht erreicht [-; -]	0,83 [0,51; 1,36]	0,455	n.s.
Abdominalschmerz	99 (16,1)	Nicht erreicht [-; -]	95 (15,4)	Nicht erreicht [-; -]	0,95 [0,71; 1,26]	0,702	n.s.
Schmerzen Oberbauch	48 (7,8)	Nicht erreicht [125,1; -]	46 (7,5)	Nicht erreicht [-; -]	0,89 [0,59; 1,33]	0,563	n.s.
Aszites	30 (4,9)	Nicht erreicht [-; -]	30 (4,9)	Nicht erreicht [-; -]	0,90 [0,54; 1,49]	0,681	n.s.
Kolitis	15 (2,4)	Nicht erreicht [-; -]	12 (1,9)	Nicht erreicht [-; -]	1,20 [0,56; 2,56]	0,644	n.s.
Verstopfung	131 (21,3)	Nicht erreicht [-; -]	127 (20,6)	Nicht erreicht [-; -]	0,98 [0,77; 1,25]	0,856	n.s.
Diarrhoe	223 (36,3)	Nicht erreicht [-; -]	200 (32,5)	Nicht erreicht [-; -]	1,09 [0,90; 1,32]	0,389	n.s.
Mundtrockenheit	29 (4,7)	Nicht erreicht [-; -]	11 (1,8)	Nicht erreicht [-; -]	2,45 [1,22; 4,92]	0,012	n.s.
Dyspepsie	42 (6,8)	Nicht erreicht [-; -]	26 (4,2)	Nicht erreicht [-; -]	1,39 [0,85; 2,27]	0,192	n.s.
Dysphagie	47 (7,6)	Nicht erreicht [143,0; -]	46 (7,5)	Nicht erreicht [-; -]	0,82 [0,55; 1,24]	0,359	n.s.
Flatulenz	12 (2,0)	Nicht erreicht [-; -]	10 (1,6)	Nicht erreicht [-; -]	1,10 [0,47; 2,55]	0,826	n.s.
Gastrointestinalblutung	11 (1,8)	Nicht erreicht [-; -]	11 (1,8)	Nicht erreicht [-; -]	0,85 [0,37; 1,98]	0,711	n.s.
Gastroesophageale Refluxerkrankung	24 (3,9)	Nicht erreicht [-; -]	17 (2,8)	Nicht erreicht [-; -]	1,18 [0,63; 2,22]	0,597	n.s.
Übelkeit	285 (46,3)	54,0 [27,7; 103,7]	288 (46,8)	46,4 [17,6; -]	0,94 [0,80; 1,11]	0,481	n.s.
Stomatitis	40 (6,5)	Nicht erreicht [-; -]	36 (5,8)	Nicht erreicht [-; -]	1,05 [0,67; 1,65]	0,828	n.s.
Erbrechen	205 (33,3)	Nicht erreicht [-; -]	163 (26,5)	Nicht erreicht [-; -]	1,25 [1,02; 1,54]	0,033	n.s.
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	377 (61,3)	16,7 [13,1; 20,4]	334 (54,2)	22,0 [15,1; 30,0]	1,10 [0,95; 1,27]	0,211	0,380
Asthenie	104 (16,9)	Nicht erreicht [-; -]	96 (15,6)	Nicht erreicht [-; -]	1,03 [0,78; 1,37]	0,817	n.s.



Studie: KEYNOTE 859 <sup>a</sup>	Pembrolizumab + Chemotherapie (N <sup>b</sup> =615)		Chemotherapie (N <sup>b</sup> =616)		Pembrolizumab + Chemotherapie vs. Chemotherapie		
Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) <sup>c</sup>	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>d</sup> in Wochen [95 %-KI]	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>d</sup> in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio <sup>e</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>e,f</sup>	Adjustierter p-Wert <sup>g</sup>
Brustkorbschmerz	14 (2,3)	Nicht erreicht [-; -]	7 (1,1)	Nicht erreicht [-; -]	1,84 [0,74; 4,58]	0,187	n.s.
Erschöpfung	153 (24,9)	Nicht erreicht [132,9; -]	148 (24,0)	Nicht erreicht [-; -]	0,98 [0,78; 1,22]	0,839	n.s.
Unwohlsein	27 (4,4)	Nicht erreicht [-; -]	28 (4,5)	Nicht erreicht [-; -]	0,90 [0,53; 1,53]	0,694	n.s.
Schleimhautentzündung	40 (6,5)	Nicht erreicht [-; -]	36 (5,8)	Nicht erreicht [-; -]	1,07 [0,68; 1,67]	0,782	n.s.
Oedem peripher	49 (8,0)	Nicht erreicht [-; -]	42 (6,8)	Nicht erreicht [-; -]	1,09 [0,72; 1,64]	0,697	n.s.
Fieber	79 (12,8)	Nicht erreicht [-; -]	47 (7,6)	Nicht erreicht [-; -]	1,60 [1,11; 2,29]	0,011	n.s.
Leber- und Gallenerkrankungen	39 (6,3)	Nicht erreicht [-; -]	40 (6,5)	Nicht erreicht [-; -]	0,85 [0,54; 1,33]	0,474	0,613
Erkrankungen des Immunsystems	26 (4,2)	Nicht erreicht [-; -]	14 (2,3)	Nicht erreicht [-; -]	1,57 [0,81; 3,02]	0,178	0,380
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	207 (33,7)	83,3 [64,4; -]	153 (24,8)	90,9 [65,6; -]	1,19 [0,97; 1,47]	0,102	0,380
COVID-19	23 (3,7)	Nicht erreicht [128,3; -]	13 (2,1)	Nicht erreicht [-; -]	1,08 [0,54; 2,15]	0,832	n.s.
Nasopharyngitis	10 (1,6)	Nicht erreicht [-; -]	9 (1,5)	Nicht erreicht [-; -]	0,91 [0,37; 2,27]	0,848	n.s.
Pneumonie	42 (6,8)	Nicht erreicht [-; -]	27 (4,4)	Nicht erreicht [-; -]	1,34 [0,82; 2,18]	0,239	n.s.
Infektion der oberen Atemwege	11 (1,8)	Nicht erreicht [-; -]	15 (2,4)	Nicht erreicht [-; -]	0,55 [0,25; 1,22]	0,144	n.s.
Harnwegsinfektion	28 (4,6)	Nicht erreicht [-; -]	15 (2,4)	Nicht erreicht [-; -]	1,70 [0,91; 3,19]	0,098	n.s.
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	62 (10,1)	158,0 [-; -]	53 (8,6)	Nicht erreicht [119,9; -]	1,01 [0,69; 1,46]	0,970	0,970
Infusionsbedingte Reaktion	21 (3,4)	Nicht erreicht [-; -]	19 (3,1)	Nicht erreicht [-; -]	1,00 [0,54; 1,87]	0,990	n.s.
Untersuchungen	432 (70,2)	9,4 [8,9; 12,0]	397 (64,4)	12,0 [9,7; 14,0]	1,14 [0,99; 1,30]	0,069	0,379
Alaninaminotransferase erhoeht	103 (16,7)	Nicht erreicht [-; -]	70 (11,4)	Nicht erreicht [-; -]	1,41 [1,04; 1,91]	0,027	n.s.
Aspartataminotransferase erhoeht	144 (23,4)	Nicht erreicht [-; -]	105 (17,0)	Nicht erreicht [-; -]	1,33 [1,03; 1,71]	0,027	n.s.
Alkalische Phosphatase im Blut erhoeht	66 (10,7)	Nicht erreicht [-; -]	49 (8,0)	Nicht erreicht [-; -]	1,26 [0,87; 1,83]	0,215	n.s.
Bilirubin im Blut erhoeht	83 (13,5)	Nicht erreicht [-; -]	50 (8,1)	Nicht erreicht [-; -]	1,49 [1,04; 2,12]	0,027	n.s.
Kreatinin im Blut erhoeht	36 (5,9)	Nicht erreicht [-; -]	33 (5,4)	Nicht erreicht [-; -]	0,96 [0,60; 1,55]	0,875	n.s.
Laktatdehydrogenase im Blut erhoeht	11 (1,8)	Nicht erreicht [-; -]	9 (1,5)	Nicht erreicht [-; -]	1,13 [0,47; 2,74]	0,786	n.s.
Gamma-	21	Nicht erreicht	13	Nicht erreicht	1,54	0,225	n.s.

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

Studie: KEYNOTE 859 <sup>a</sup>	Pembrolizumab + Chemotherapie (N <sup>b</sup> =615)		Chemotherapie (N <sup>b</sup> =616)		Pembrolizumab + Chemotherapie vs. Chemotherapie		
Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) <sup>c</sup>	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>d</sup> in Wochen [95 %-KI]	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>d</sup> in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio <sup>e</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>e,f</sup>	Adjustierter p-Wert <sup>g</sup>
Glutamytransferase erhoeht	(3,4)	[-; -]	(2,1)	[-; -]	[0,77; 3,07]		
Haemoglobin erniedrigt	10 (1,6)	Nicht erreicht [-; -]	8 (1,3)	Nicht erreicht [-; -]	1,18 [0,46; 2,99]	0,730	n.s.
Lymphozytenzahl erniedrigt	29 (4,7)	Nicht erreicht [-; -]	19 (3,1)	Nicht erreicht [-; -]	1,31 [0,73; 2,34]	0,365	n.s.
Neutrophilenzahl erniedrigt	154 (25,0)	Nicht erreicht [-; -]	129 (20,9)	Nicht erreicht [-; -]	1,19 [0,94; 1,51]	0,139	n.s.
Thrombozytenzahl vermindert	167 (27,2)	Nicht erreicht [-; -]	144 (23,4)	Nicht erreicht [-; -]	1,16 [0,93; 1,45]	0,199	n.s.
Gewicht erniedrigt	130 (21,1)	Nicht erreicht [-; -]	120 (19,5)	Nicht erreicht [-; -]	1,00 [0,78; 1,28]	0,973	n.s.
Gewicht erhoeht	13 (2,1)	Nicht erreicht [-; -]	13 (2,1)	Nicht erreicht [-; -]	0,79 [0,36; 1,72]	0,556	n.s.
Leukozytenzahl erniedrigt	84 (13,7)	Nicht erreicht [-; -]	69 (11,2)	Nicht erreicht [-; -]	1,20 [0,87; 1,65]	0,262	n.s.
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	364 (59,2)	18,1 [15,3; 24,9]	317 (51,5)	25,3 [18,1; 36,6]	1,13 [0,97; 1,32]	0,110	0,380
Appetit vermindert	180 (29,3)	Nicht erreicht [-; -]	160 (26,0)	Nicht erreicht [-; -]	1,08 [0,87; 1,33]	0,490	n.s.
Dehydratation	26 (4,2)	Nicht erreicht [-; -]	20 (3,2)	Nicht erreicht [-; -]	1,27 [0,71; 2,28]	0,417	n.s.
Hyperglykaemie	45 (7,3)	Nicht erreicht [-; -]	33 (5,4)	Nicht erreicht [-; -]	1,26 [0,81; 1,98]	0,307	n.s.
Hyperkaliaemie	16 (2,6)	Nicht erreicht [-; -]	11 (1,8)	Nicht erreicht [-; -]	1,27 [0,59; 2,75]	0,548	n.s.
Hyperurikaemie	11 (1,8)	Nicht erreicht [-; -]	1 (0,2)	Nicht erreicht [-; -]	10,51 [1,36; 81,45]	0,024	n.s.
Hypalbuminaemie	114 (18,5)	Nicht erreicht [-; -]	83 (13,5)	Nicht erreicht [-; -]	1,30 [0,98; 1,72]	0,073	n.s.
Hypokalzaemie	41 (6,7)	Nicht erreicht [-; -]	32 (5,2)	Nicht erreicht [-; -]	1,17 [0,74; 1,87]	0,497	n.s.
Hypochloraeie	10 (1,6)	Nicht erreicht [-; -]	7 (1,1)	Nicht erreicht [-; -]	1,23 [0,47; 3,25]	0,676	n.s.
Hypokaliaemie	97 (15,8)	Nicht erreicht [-; -]	62 (10,1)	Nicht erreicht [-; -]	1,49 [1,09; 2,06]	0,014	n.s.
Hypomagnesiaemie	53 (8,6)	Nicht erreicht [-; -]	33 (5,4)	Nicht erreicht [-; -]	1,53 [0,99; 2,37]	0,055	n.s.
Hyponatriaemie	56 (9,1)	Nicht erreicht [-; -]	47 (7,6)	Nicht erreicht [-; -]	1,09 [0,74; 1,61]	0,657	n.s.
Hypophosphataemie	28 (4,6)	Nicht erreicht [-; -]	17 (2,8)	Nicht erreicht [-; -]	1,50 [0,82; 2,75]	0,187	n.s.
Hypoproteinaemie	12 (2,0)	Nicht erreicht [-; -]	13 (2,1)	Nicht erreicht [-; -]	0,83 [0,38; 1,83]	0,644	n.s.
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	131 (21,3)	Nicht erreicht [-; -]	112 (18,2)	Nicht erreicht [-; -]	1,04 [0,81; 1,34]	0,757	0,832
Arthralgie	26	Nicht erreicht	24	Nicht erreicht	0,92	0,777	n.s.

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

Studie: KEYNOTE 859 <sup>a</sup>	Pembrolizumab + Chemotherapie (N <sup>b</sup> =615)		Chemotherapie (N <sup>b</sup> =616)		Pembrolizumab + Chemotherapie vs. Chemotherapie		
Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) <sup>c</sup>	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>d</sup> in Wochen [95 %-KI]	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>d</sup> in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio <sup>e</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>e,f</sup>	Adjustierter p-Wert <sup>g</sup>
	(4,2)	[-; -]	(3,9)	[-; -]	[0,53; 1,61]		
Rueckenschmerzen	38 (6,2)	Nicht erreicht [-; -]	30 (4,9)	Nicht erreicht [-; -]	1,06 [0,66; 1,72]	0,806	n.s.
Muskelspasmen	11 (1,8)	Nicht erreicht [-; -]	11 (1,8)	Nicht erreicht [-; -]	0,95 [0,41; 2,20]	0,913	n.s.
Muskelschwäche	5 (0,8)	Nicht erreicht [-; -]	10 (1,6)	Nicht erreicht [-; -]	0,46 [0,16; 1,35]	0,157	n.s.
Myalgie	15 (2,4)	Nicht erreicht [-; -]	10 (1,6)	Nicht erreicht [-; -]	1,30 [0,58; 2,92]	0,519	n.s.
Schmerz in einer Extremität	18 (2,9)	Nicht erreicht [-; -]	23 (3,7)	Nicht erreicht [-; -]	0,67 [0,36; 1,25]	0,211	n.s.
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)	17 (2,8)	Nicht erreicht [-; -]	22 (3,6)	Nicht erreicht [-; -]	0,62 [0,33; 1,18]	0,146	0,380
Erkrankungen des Nervensystems	330 (53,7)	22,1 [18,1; 26,1]	348 (56,5)	18,6 [14,6; 22,0]	0,86 [0,74; 1,00]	0,052	0,378
Schwindelgefuehl	42 (6,8)	Nicht erreicht [-; -]	26 (4,2)	Nicht erreicht [-; -]	1,44 [0,88; 2,36]	0,143	n.s.
Dysaesthesie	13 (2,1)	Nicht erreicht [-; -]	10 (1,6)	Nicht erreicht [-; -]	1,30 [0,57; 2,96]	0,536	n.s.
Dysgeusie	31 (5,0)	Nicht erreicht [-; -]	29 (4,7)	Nicht erreicht [-; -]	1,02 [0,62; 1,70]	0,926	n.s.
Kopfschmerzen	21 (3,4)	Nicht erreicht [-; -]	30 (4,9)	Nicht erreicht [120,7; -]	0,64 [0,37; 1,12]	0,117	n.s.
Hypoaesthesie	18 (2,9)	Nicht erreicht [-; -]	20 (3,2)	Nicht erreicht [-; -]	0,87 [0,46; 1,65]	0,681	n.s.
Periphere Neuropathie	118 (19,2)	Nicht erreicht [-; -]	140 (22,7)	Nicht erreicht [-; -]	0,77 [0,60; 0,98]	0,036	n.s.
Neurotoxizitaet	21 (3,4)	Nicht erreicht [-; -]	26 (4,2)	Nicht erreicht [-; -]	0,78 [0,44; 1,39]	0,407	n.s.
Paraesthesie	37 (6,0)	Nicht erreicht [-; -]	23 (3,7)	Nicht erreicht [-; -]	1,57 [0,93; 2,65]	0,088	n.s.
Periphere sensorische Neuropathie	110 (17,9)	Nicht erreicht [-; -]	100 (16,2)	Nicht erreicht [-; -]	1,08 [0,82; 1,42]	0,581	n.s.
Synkope	6 (1,0)	Nicht erreicht [-; -]	10 (1,6)	Nicht erreicht [-; -]	0,57 [0,21; 1,56]	0,272	n.s.
Psychiatrische Erkrankungen	68 (11,1)	Nicht erreicht [-; -]	68 (11,0)	Nicht erreicht [-; -]	0,92 [0,65; 1,29]	0,617	0,714
Angst	15 (2,4)	Nicht erreicht [-; -]	8 (1,3)	Nicht erreicht [-; -]	1,82 [0,77; 4,29]	0,173	n.s.
Depression	11 (1,8)	Nicht erreicht [-; -]	7 (1,1)	Nicht erreicht [-; -]	1,48 [0,57; 3,84]	0,416	n.s.
Schlaflosigkeit	34 (5,5)	Nicht erreicht [-; -]	40 (6,5)	Nicht erreicht [-; -]	0,76 [0,48; 1,21]	0,249	n.s.
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	65 (10,6)	Nicht erreicht [-; -]	49 (8,0)	Nicht erreicht [-; -]	1,20 [0,82; 1,74]	0,347	0,508

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

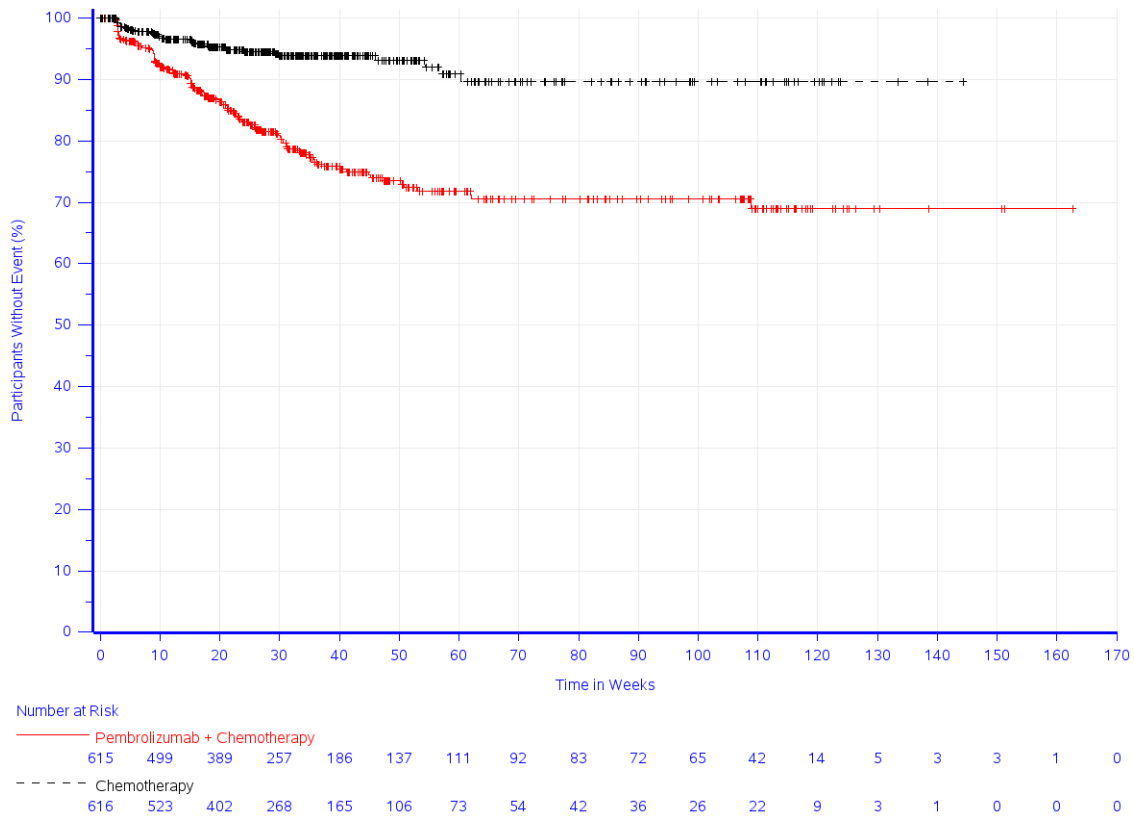
Studie: KEYNOTE 859 <sup>a</sup>	Pembrolizumab + Chemotherapie (N <sup>b</sup> =615)		Chemotherapie (N <sup>b</sup> =616)		Pembrolizumab + Chemotherapie vs. Chemotherapie		
Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) <sup>c</sup>	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>d</sup> in Wochen [95 %-KI]	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>d</sup> in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio <sup>e</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>e,f</sup>	Adjustierter p-Wert <sup>g</sup>
Akute Nierenschädigung	15 (2,4)	Nicht erreicht [-; -]	16 (2,6)	Nicht erreicht [-; -]	0,84 [0,41; 1,70]	0,619	n.s.
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	12 (2,0)	Nicht erreicht [-; -]	10 (1,6)	Nicht erreicht [-; -]	0,97 [0,42; 2,27]	0,948	0,970
Erkrankungen der Atemwege, Brustraums und Mediastinums	164 (26,7)	Nicht erreicht [-; -]	131 (21,3)	Nicht erreicht [-; -]	1,17 [0,93; 1,47]	0,193	0,380
Husten	28 (4,6)	Nicht erreicht [-; -]	21 (3,4)	Nicht erreicht [-; -]	1,21 [0,68; 2,13]	0,515	n.s.
Dyspnoe	35 (5,7)	Nicht erreicht [-; -]	25 (4,1)	Nicht erreicht [-; -]	1,26 [0,75; 2,11]	0,375	n.s.
Epistaxis	10 (1,6)	Nicht erreicht [-; -]	13 (2,1)	Nicht erreicht [-; -]	0,72 [0,32; 1,65]	0,439	n.s.
Schluckauf	24 (3,9)	Nicht erreicht [-; -]	21 (3,4)	Nicht erreicht [-; -]	1,10 [0,61; 1,98]	0,749	n.s.
Pleuraerguss	12 (2,0)	Nicht erreicht [-; -]	10 (1,6)	Nicht erreicht [-; -]	1,04 [0,45; 2,42]	0,929	n.s.
Pneumonitis	16 (2,6)	Nicht erreicht [-; -]	5 (0,8)	Nicht erreicht [-; -]	2,67 [0,97; 7,34]	0,057	n.s.
Lungenembolie	31 (5,0)	Nicht erreicht [-; -]	24 (3,9)	Nicht erreicht [-; -]	1,23 [0,72; 2,09]	0,455	n.s.
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	261 (42,4)	40,1 [34,1; 52,1]	218 (35,4)	51,3 [43,7; 66,4]	1,20 [1,00; 1,43]	0,050 <sup>h</sup>	0,378
Alopezie	11 (1,8)	Nicht erreicht [-; -]	11 (1,8)	Nicht erreicht [-; -]	0,97 [0,42; 2,24]	0,941	n.s.
Trockene Haut	25 (4,1)	Nicht erreicht [-; -]	12 (1,9)	Nicht erreicht [-; -]	1,85 [0,92; 3,69]	0,082	n.s.
Palmar-plantares Erythrodysesthesiesyndrom	149 (24,2)	Nicht erreicht [-; -]	140 (22,7)	Nicht erreicht [66,4; -]	1,00 [0,79; 1,26]	0,972	n.s.
Juckreiz	50 (8,1)	Nicht erreicht [-; -]	18 (2,9)	Nicht erreicht [-; -]	2,50 [1,46; 4,29]	< 0,001	n.s.
Ausschlag	53 (8,6)	Nicht erreicht [-; -]	30 (4,9)	Nicht erreicht [-; -]	1,62 [1,03; 2,53]	0,036	n.s.
Ausschlag makulo- papuloes	21 (3,4)	Nicht erreicht [-; -]	9 (1,5)	Nicht erreicht [-; -]	2,13 [0,97; 4,67]	0,058	n.s.
Hauthyperpigmentierung	12 (2,0)	Nicht erreicht [-; -]	11 (1,8)	Nicht erreicht [-; -]	1,02 [0,45; 2,32]	0,961	n.s.
Gefäßerkrankungen	83 (13,5)	Nicht erreicht [-; -]	63 (10,2)	Nicht erreicht [-; -]	1,22 [0,88; 1,70]	0,231	0,380
Tiefe Venenthrombose	12 (2,0)	Nicht erreicht [-; -]	11 (1,8)	Nicht erreicht [-; -]	1,04 [0,46; 2,36]	0,928	n.s.
Hypertonie	17 (2,8)	Nicht erreicht [-; -]	12 (1,9)	Nicht erreicht [-; -]	1,27 [0,60; 2,66]	0,530	n.s.
Hypotonie	18 (2,9)	Nicht erreicht [-; -]	12 (1,9)	Nicht erreicht [-; -]	1,34 [0,64; 2,78]	0,440	n.s.

a: Datenschnitt: 22. August 2023

Studie: KEYNOTE 859 <sup>a</sup>	Pembrolizumab + Chemotherapie (N <sup>b</sup> =615)		Chemotherapie (N <sup>b</sup> =616)		Pembrolizumab + Chemotherapie vs. Chemotherapie		
Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) <sup>c</sup>	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>d</sup> in Wochen [95 %-KI]	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>d</sup> in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio <sup>e</sup> [95 %-KI]	Adjustierter p-Wert <sup>e,f</sup>	Adjustierter p-Wert <sup>g</sup>
b: Anzahl der Patient:innen: All-Participants-As-Treated Population mit 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							
h: Ungerundeter p-Wert der Interaktion $< 0,05$ .							
COVID-19: Coronavirus Disease 2019; CPS: Combined Positive Score; FDR: False Discovery Rate; KI: Konfidenzintervall; n.s.: nicht signifikant (adjustierter p-Wert $\geq 0,05$ ); PT: Preferred Terms; SOC: Systemorganklasse							

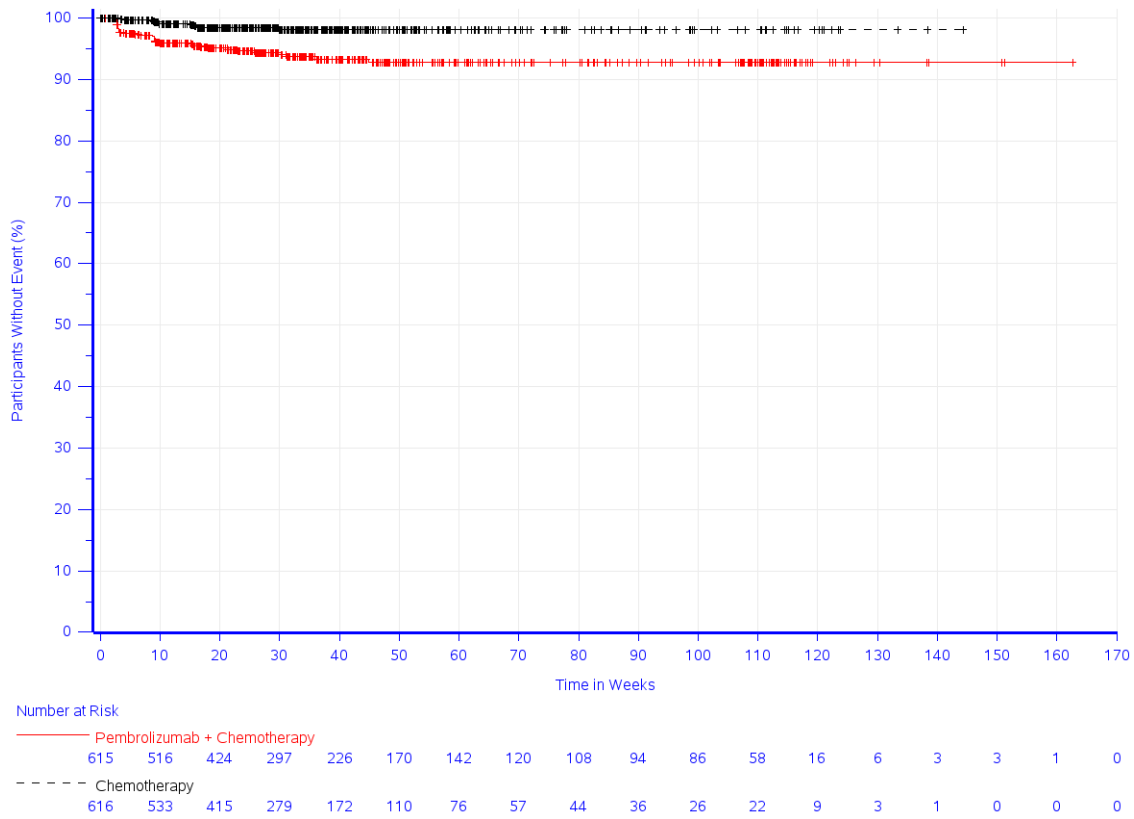
In der Studie KEYNOTE 859 zeigt sich für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) in der SOC Endokrine Erkrankungen (Abbildung 83) zwischen den Studienarmen ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie (HR [95 %-KI]: 3,49 [2,40; 5,08];  $p < 0,001$ ;  $p_{\text{adj}} < 0,001$ ). Innerhalb der SOC zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie hinsichtlich folgender PT (Tabelle 4-83):

- Hyperthyreose (HR [95 %-KI]: 3,86 [1,86; 8,04];  $p < 0,001$ ;  $p_{\text{adj}} < 0,001$ ) (Abbildung 84)
- Hypothyreose (HR [95 %-KI]: 3,58 [2,32; 5,52];  $p < 0,001$ ;  $p_{\text{adj}} < 0,001$ ) (Abbildung 85)



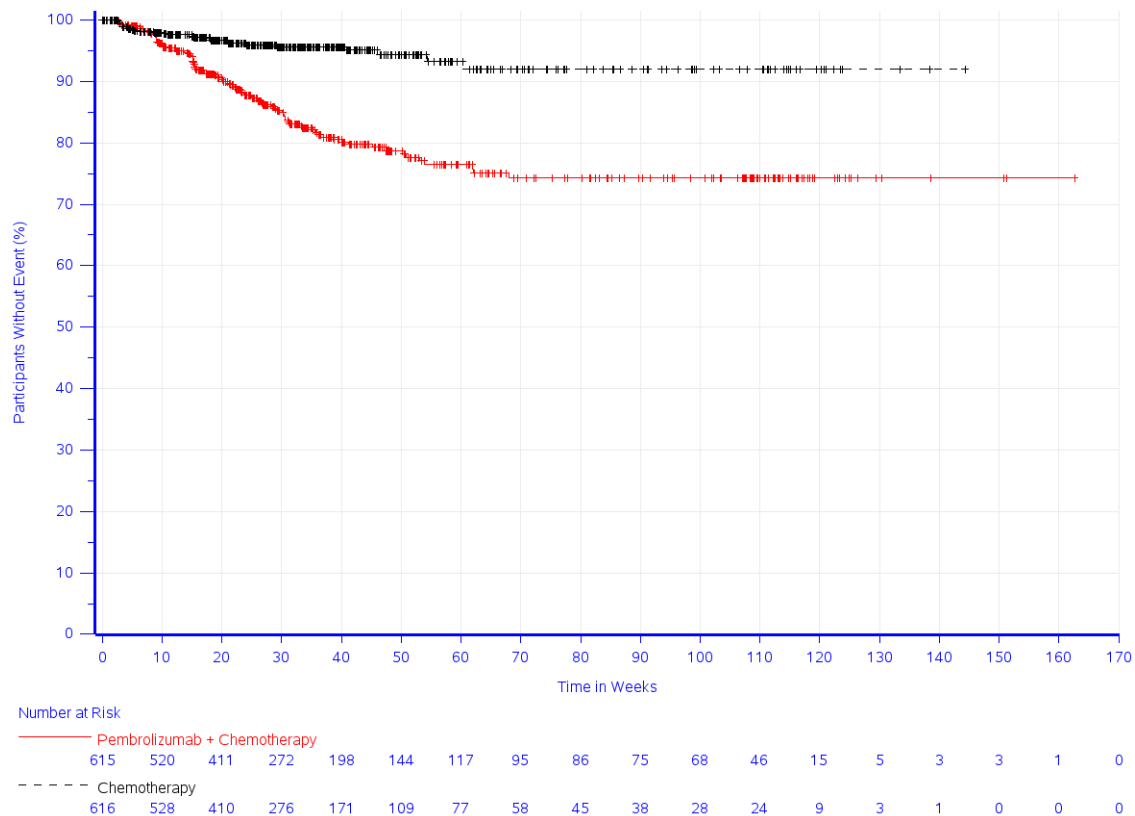
Study: KEYNOTE 859 (Database Cutoff Date: 22AUG2023)  
 Adverse Event - System Organ Class: Endocrine disorders

Abbildung 83: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Endokrine Erkrankungen für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) (KEYNOTE 859)



Study: KEYNOTE 859 (Database Cutoff Date: 22AUG2023)  
 Adverse Event - Preferred Term: Hyperthyroidism

Abbildung 84: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Hyperthyreose für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) (KEYNOTE 859)



Study: KEYNOTE 859 (Database Cutoff Date: 22AUG2023)  
 Adverse Event - Preferred Term: Hypothyroidism

Abbildung 85: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Hypothyreose für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) (KEYNOTE 859)

In der Studie KEYNOTE 859 zeigt sich für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) in der SOC Augenerkrankungen zwischen den Studienarmen kein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 1,40 [0,85; 2,29];  $p = 0,184$ ;  $p_{\text{adj}} = 0,380$ ). Innerhalb der SOC zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie hinsichtlich folgendem PT (Tabelle 4-83):

- Tränensekretion verstärkt (HR [95 %-KI]: 8,43 [1,07; 66,19];  $p = 0,043$ ;  $p_{\text{adj}} = \text{n.s.}$ ) (Abbildung 86)



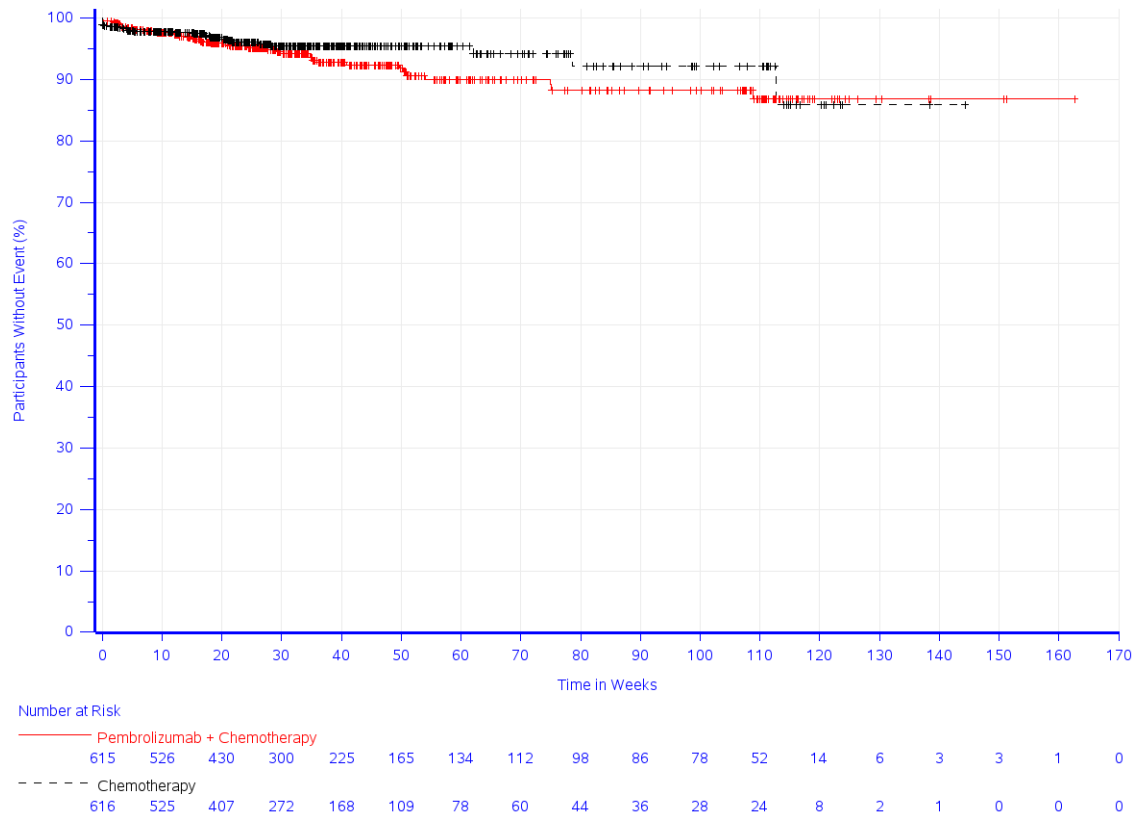


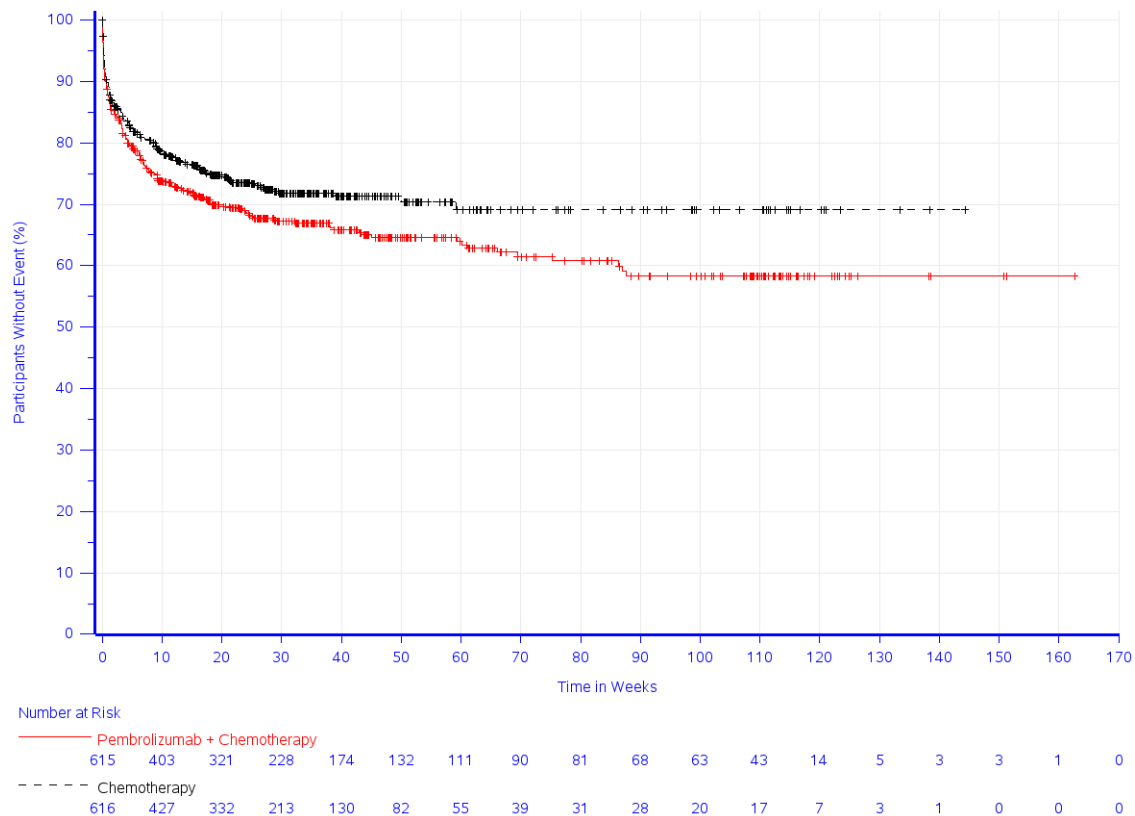
Abbildung 86: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Tränensekretion verstärkt für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) (KEYNOTE 859)

In der Studie KEYNOTE 859 zeigt sich für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) in der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts zwischen den Studienarmen kein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 1,05 [0,93; 1,19];  $p = 0,418$ ;  $p_{\text{adj}} = 0,575$ ). Innerhalb der SOC zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie hinsichtlich folgender PT (Tabelle 4-83):

- Mundtrockenheit (HR [95 %-KI]: 2,45 [1,22; 4,92];  $p = 0,012$ ;  $p_{\text{adj}} = \text{n.s.}$ ) (Abbildung 87)
- Erbrechen (HR [95 %-KI]: 1,25 [1,02; 1,54];  $p = 0,033$ ;  $p_{\text{adj}} = \text{n.s.}$ ) (Abbildung 88)



Abbildung 87: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Mundtrockenheit für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) (KEYNOTE 859)

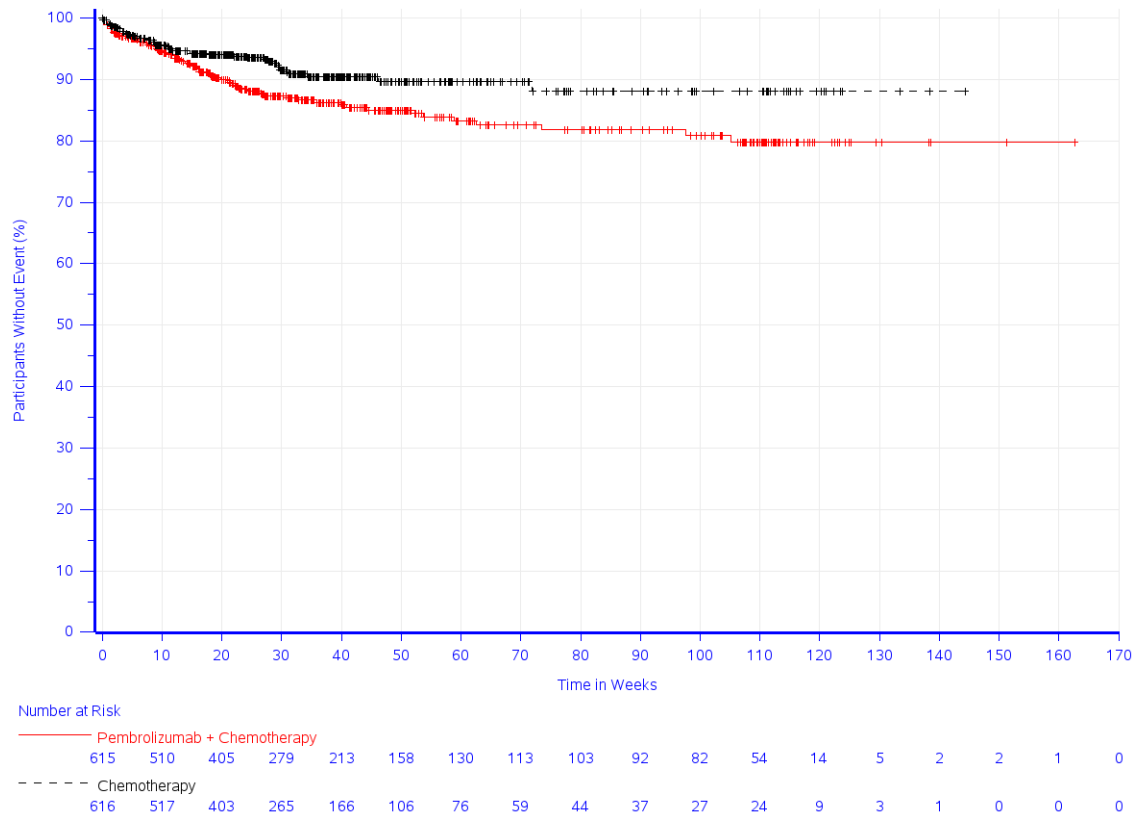


Study: KEYNOTE 859 (Database Cutoff Date: 22AUG2023)  
Adverse Event - Preferred Term: Vomiting

Abbildung 88: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Erbrechen für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) (KEYNOTE 859)

In der Studie KEYNOTE 859 zeigt sich für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) in der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort zwischen den Studienarmen kein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 1,10 [0,95; 1,27];  $p = 0,211$ ;  $p_{adj} = 0,380$ ). Innerhalb der SOC zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie hinsichtlich folgendem PT (Tabelle 4-83):

- Fieber (HR [95 %-KI]: 1,60 [1,11; 2,29];  $p = 0,011$ ;  $p_{adj} = n.s.$ ) (Abbildung 89)

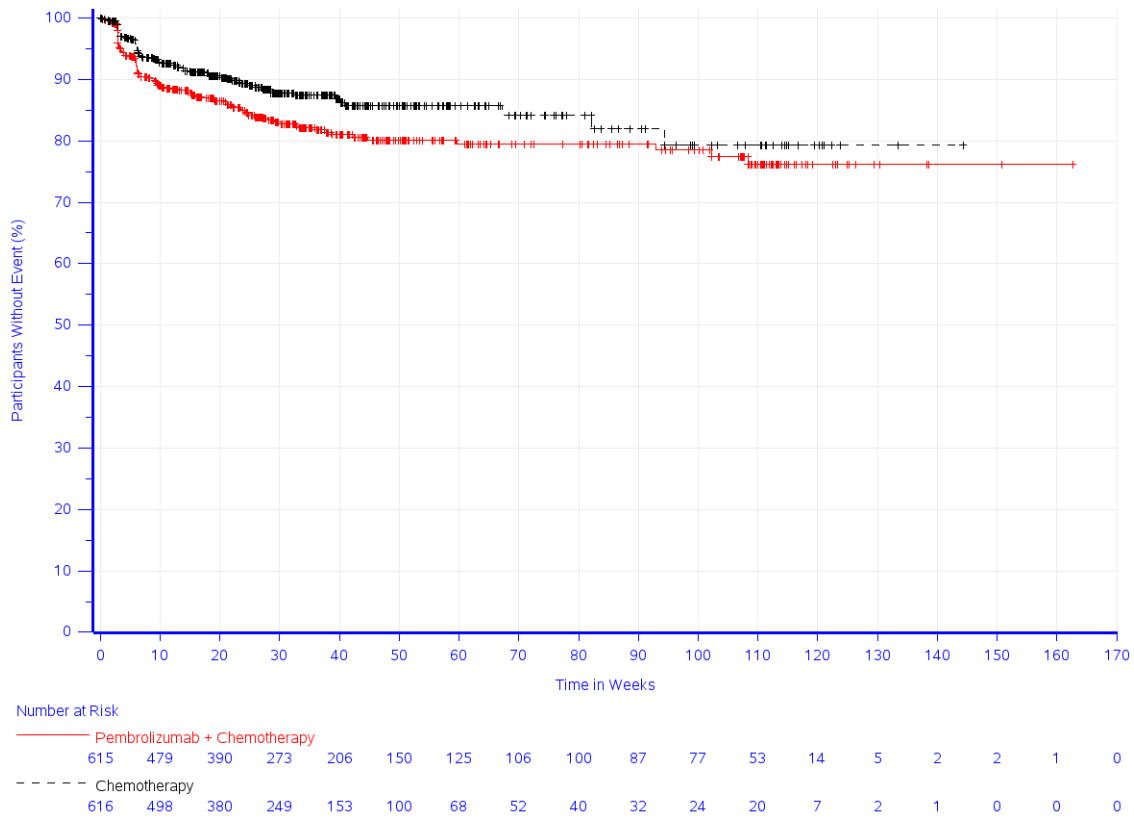


Study: KEYNOTE 859 (Database Cutoff Date: 22AUG2023)  
Adverse Event - Preferred Term: Pyrexia

Abbildung 89: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Fieber für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) (KEYNOTE 859)

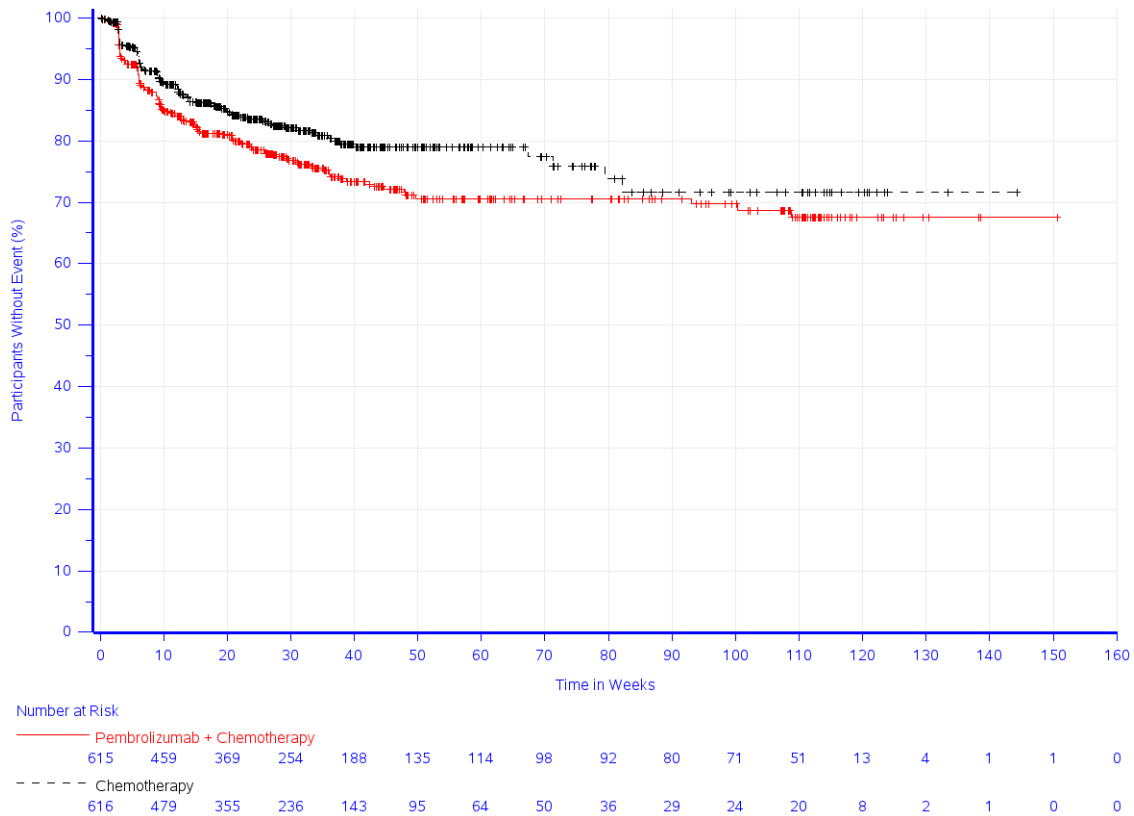
In der Studie KEYNOTE 859 zeigt sich für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) in der SOC Untersuchungen zwischen den Studienarmen kein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 1,14 [0,99; 1,30];  $p = 0,069$ ;  $p_{\text{adj}} = 0,379$ ). Innerhalb der SOC zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie hinsichtlich folgender PT (Tabelle 4-83):

- Alaninaminotransferase erhöht (HR [95 %-KI]: 1,41 [1,04; 1,91];  $p = 0,027$ ;  $p_{\text{adj}} = \text{n.s.}$ ) (Abbildung 90)
- Aspartataminotransferase erhöht (HR [95 %-KI]: 1,33 [1,03; 1,71];  $p = 0,027$ ;  $p_{\text{adj}} = \text{n.s.}$ ) (Abbildung 91)
- Bilirubin im Blut erhöht (1,49 [1,04; 2,12]);  $p = 0,027$ ;  $p_{\text{adj}} = \text{n.s.}$ ) (Abbildung 92)



Study: KEYNOTE 859 (Database Cutoff Date: 22AUG2023)  
 Adverse Event - Preferred Term: Alanine aminotransferase increased

Abbildung 90: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Alaninaminotransferase erhöht für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) (KEYNOTE 859)



Study: KEYNOTE 859 (Database Cutoff Date: 22AUG2023)  
 Adverse Event - Preferred Term: Aspartate aminotransferase increased

Abbildung 91: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Aspartataminotransferase erhöht für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) (KEYNOTE 859)

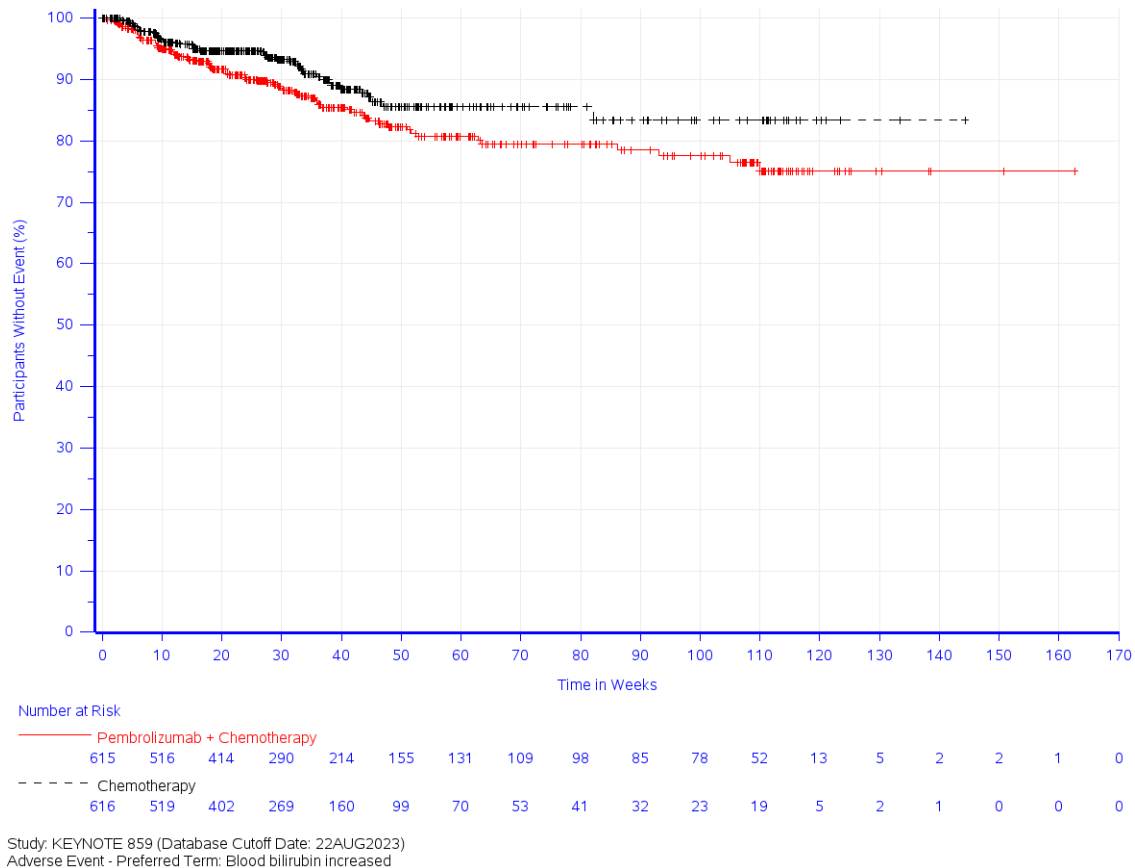


Abbildung 92: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Bilirubin im Blut erhöht für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) (KEYNOTE 859)

In der Studie KEYNOTE 859 zeigt sich für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) in der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen zwischen den Studienarmen kein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 1,13 [0,97; 1,32];  $p = 0,110$ ;  $p_{\text{adj}} = 0,380$ ). Innerhalb der SOC zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie hinsichtlich folgender PT (Tabelle 4-83):

- Hyperurikaemie (HR [95 %-KI]: 10,51 [1,36; 81,45];  $p = 0,024$ ;  $p_{\text{adj}} = \text{n.s.}$ ) (Abbildung 93)
- Hypokaliaemie (HR [95 %-KI]: 1,49 [1,09; 2,06];  $p = 0,014$ ;  $p_{\text{adj}} = \text{n.s.}$ ) (Abbildung 94)



Study: KEYNOTE 859 (Database Cutoff Date: 22AUG2023)  
 Adverse Event - Preferred Term: Hyperuricaemia

Abbildung 93: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Hyperurikaemie für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) (KEYNOTE 859)



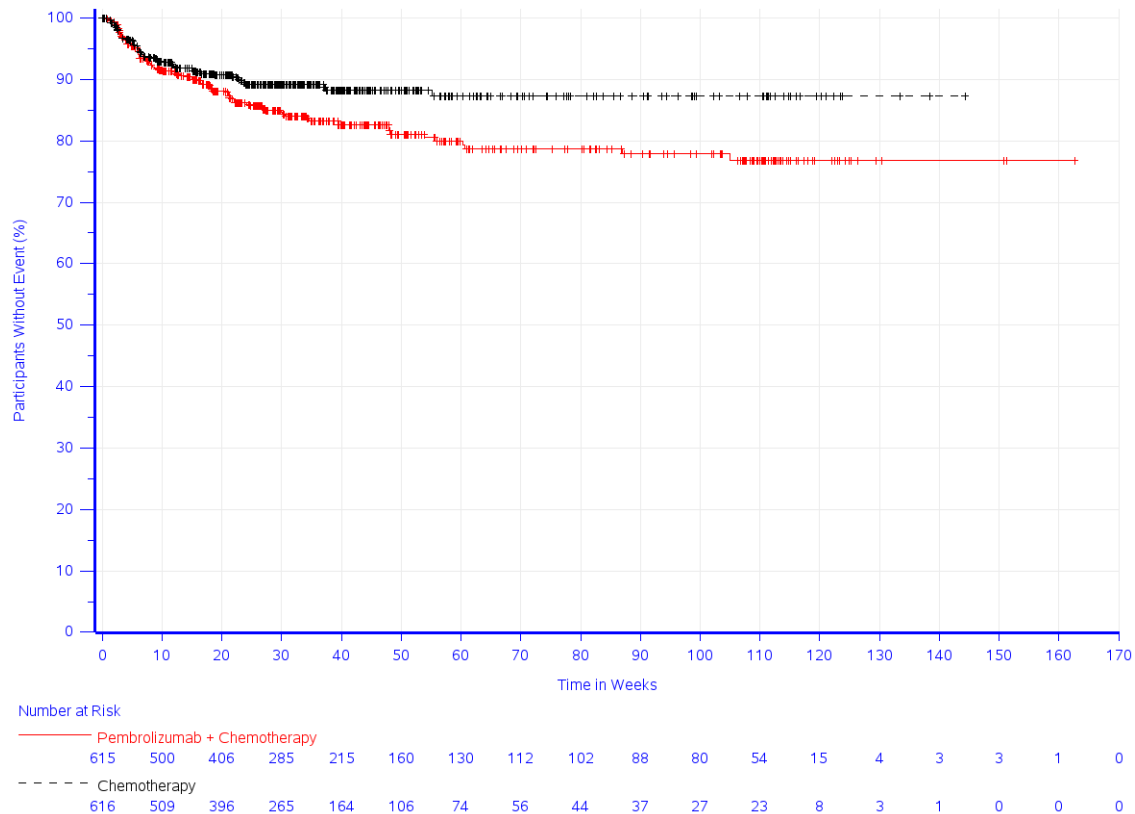
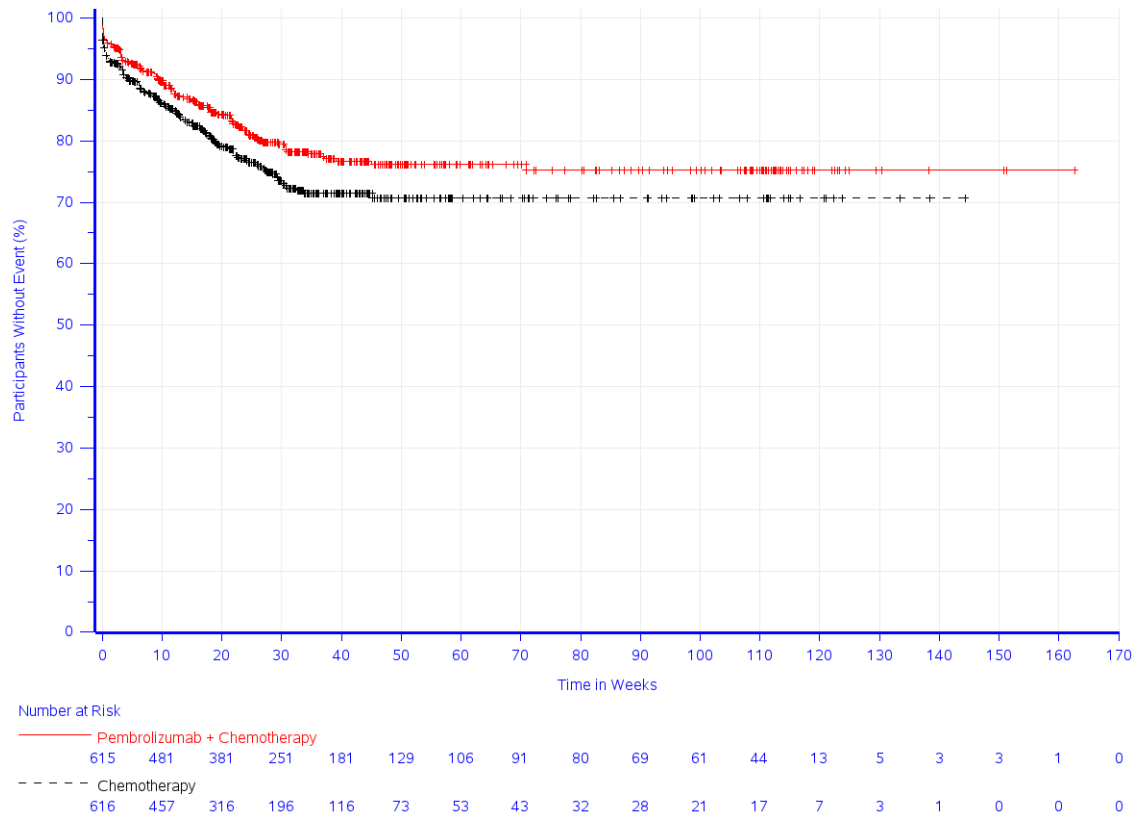


Abbildung 94: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Hypokalaemia für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) (KEYNOTE 859)

In der Studie KEYNOTE 859 zeigt sich für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) in der SOC Erkrankungen des Nervensystems zwischen den Studienarmen kein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,86 [0,74; 1,00];  $p = 0,052$ ;  $p_{\text{adj}} = 0,378$ ). Innerhalb der SOC zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie hinsichtlich folgendem PT (Tabelle 4-83):

- Periphere Neuropathie (HR [95 %-KI]: 0,77 [0,60; 0,98];  $p = 0,036$ ;  $p_{\text{adj}} = \text{n.s.}$ ) (Abbildung 95)

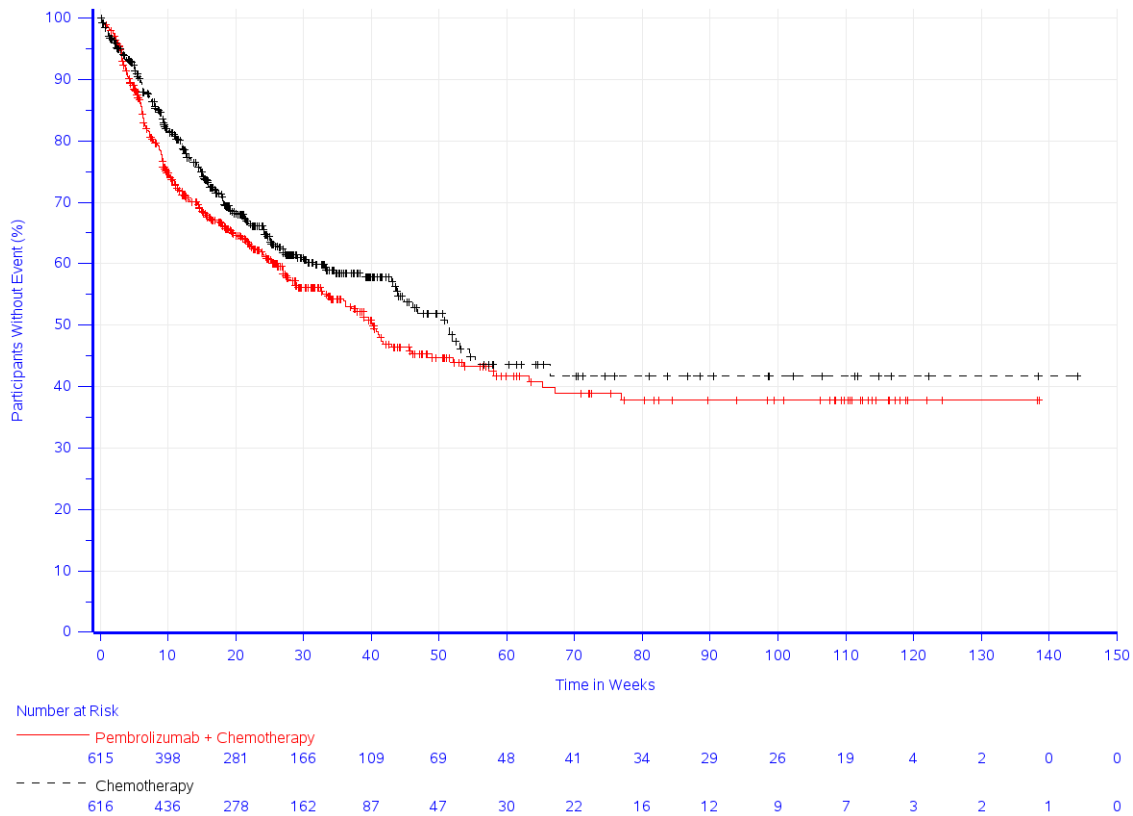


Study: KEYNOTE 859 (Database Cutoff Date: 22AUG2023)  
 Adverse Event - Preferred Term: Neuropathy peripheral

Abbildung 95: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Periphere Neuropathie für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) (KEYNOTE 859)

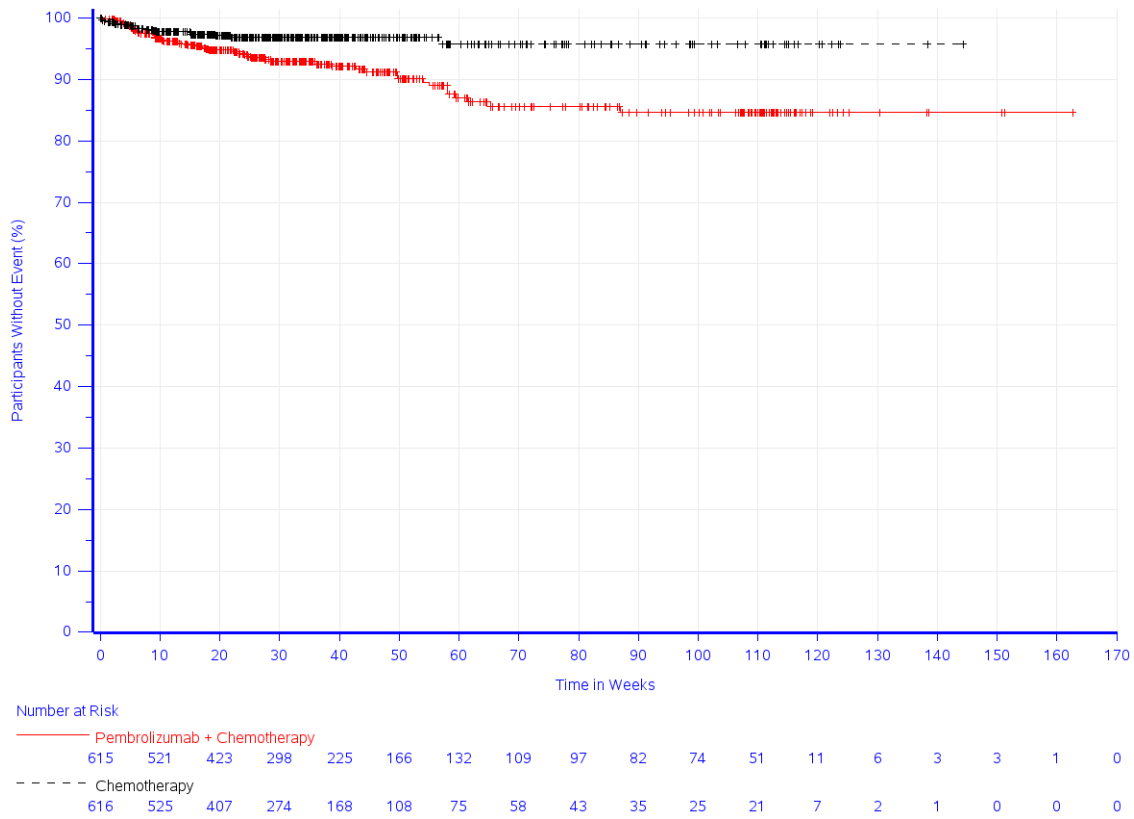
In der Studie KEYNOTE 859 zeigt sich für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) in der SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (Abbildung 96) zwischen den Studienarmen ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie (HR [95 %-KI]: 1,20 [1,00; 1,43];  $p < 0,050$ ;  $p_{\text{adj}} = 0,378$ ). Innerhalb der SOC zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie hinsichtlich folgender PT (Tabelle 4-83):

- Juckreiz (HR [95 %-KI]: 2,50 [1,46; 4,29];  $p < 0,001$ ;  $p_{\text{adj}} = \text{n.s.}$ ) (Abbildung 97)
- Ausschlag (HR [95 %-KI]: 1,62 [1,03; 2,53];  $p = 0,036$ ;  $p_{\text{adj}} = \text{n.s.}$ ) (Abbildung 98)



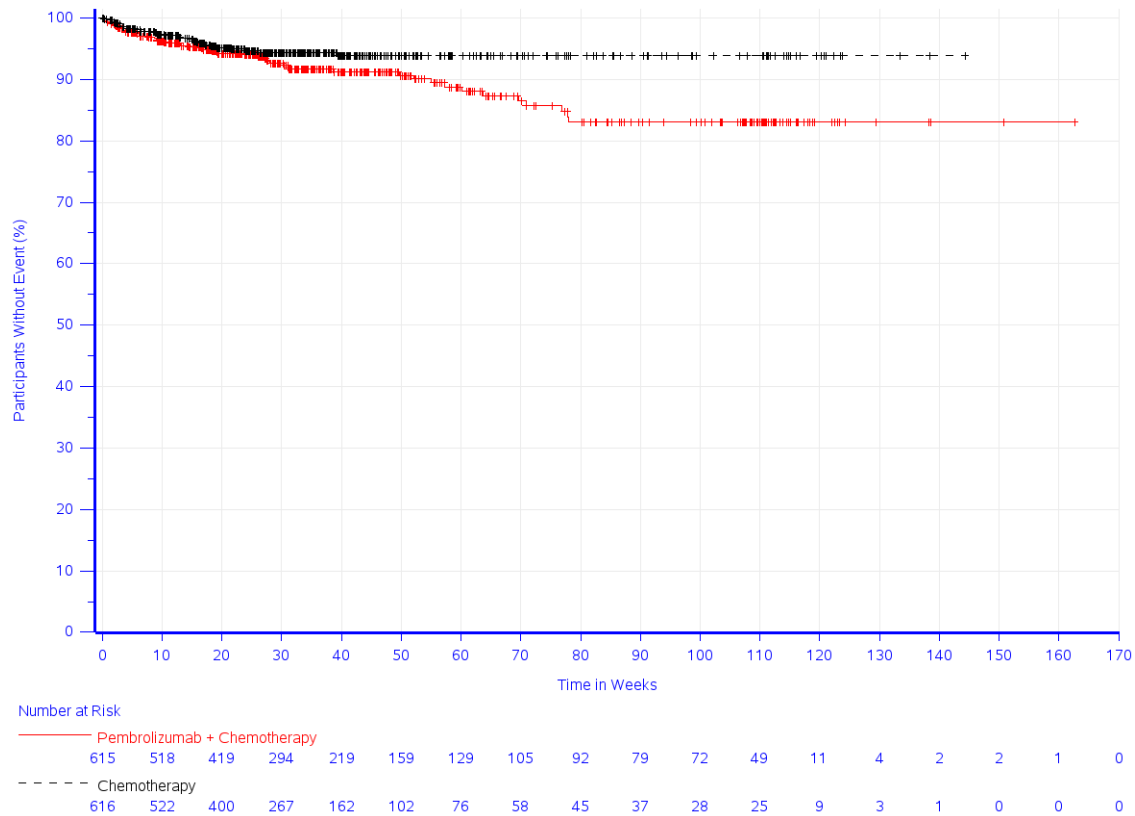
Study: KEYNOTE 859 (Database Cutoff Date: 22AUG2023)  
 Adverse Event - System Organ Class: Skin and subcutaneous tissue disorders

Abbildung 96: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) (KEYNOTE 859)



Study: KEYNOTE 859 (Database Cutoff Date: 22AUG2023)  
 Adverse Event - Preferred Term: Pruritus

Abbildung 97: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Juckreiz für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) (KEYNOTE 859)



Study: KEYNOTE 859 (Database Cutoff Date: 22AUG2023)  
 Adverse Event - Preferred Term: Rash

Abbildung 98: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Ausschlag für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) (KEYNOTE 859)

**Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT)**

Tabelle 4-84: Ergebnisse für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) aus der Studie KEYNOTE 859

Studie: KEYNOTE 859 <sup>a</sup>	Pembrolizumab + Chemotherapie (N <sup>b</sup> =615)		Chemotherapie (N <sup>b</sup> =616)		Pembrolizumab + Chemotherapie vs. Chemotherapie		
	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>d</sup> in Wochen [95 %-KI]	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>d</sup> in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio <sup>e</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>e,f</sup>	Adjustierter p-Wert <sup>g</sup>
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) <sup>c</sup>							
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	15 (2,4)	Nicht erreicht [-; -]	16 (2,6)	Nicht erreicht [-; -]	0,86 [0,43; 1,75]	0,681	0,681
Herzerkrankungen	10 (1,6)	Nicht erreicht [-; -]	18 (2,9)	Nicht erreicht [-; -]	0,51 [0,23; 1,10]	0,088	0,285
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	130 (21,1)	Nicht erreicht [-; -]	118 (19,2)	Nicht erreicht [-; -]	1,07 [0,83; 1,37]	0,602	0,681
Kolitis	13 (2,1)	Nicht erreicht [-; -]	4 (0,6)	Nicht erreicht [-; -]	3,19 [1,04; 9,79]	0,043	n.s.
Diarrhoe	29 (4,7)	Nicht erreicht [-; -]	18 (2,9)	Nicht erreicht [-; -]	1,62 [0,90; 2,91]	0,109	n.s.

Studie: KEYNOTE 859 <sup>a</sup>	Pembrolizumab + Chemotherapie (N <sup>b</sup> =615)		Chemotherapie (N <sup>b</sup> =616)		Pembrolizumab + Chemotherapie vs. Chemotherapie		
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) <sup>c</sup>	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>d</sup> in Wochen [95 %-KI]	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>d</sup> in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio <sup>e</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>e,f</sup>	Adjustierter p-Wert <sup>g</sup>
Dysphagie	9 (1,5)	Nicht erreicht [-; -]	12 (1,9)	Nicht erreicht [-; -]	0,63 [0,26; 1,51]	0,298	n.s.
Übelkeit	11 (1,8)	Nicht erreicht [-; -]	8 (1,3)	Nicht erreicht [126,7; -]	1,29 [0,52; 3,23]	0,583	n.s.
Erbrechen	13 (2,1)	Nicht erreicht [-; -]	17 (2,8)	Nicht erreicht [-; -]	0,76 [0,37; 1,56]	0,448	n.s.
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	40 (6,5)	Nicht erreicht [-; -]	32 (5,2)	Nicht erreicht [-; -]	1,18 [0,74; 1,88]	0,493	0,681
Fieber	12 (2,0)	Nicht erreicht [-; -]	8 (1,3)	Nicht erreicht [-; -]	1,33 [0,54; 3,28]	0,532	n.s.
Leber- und Gallenerkrankungen	18 (2,9)	Nicht erreicht [-; -]	12 (1,9)	Nicht erreicht [-; -]	1,25 [0,60; 2,63]	0,552	0,681
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	69 (11,2)	Nicht erreicht [-; -]	45 (7,3)	Nicht erreicht [-; -]	1,43 [0,98; 2,09]	0,062	0,268
Pneumonie	23 (3,7)	Nicht erreicht [-; -]	11 (1,8)	Nicht erreicht [-; -]	1,93 [0,94; 3,97]	0,074	n.s.
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	12 (2,0)	Nicht erreicht [-; -]	6 (1,0)	Nicht erreicht [-; -]	1,83 [0,68; 4,91]	0,228	0,423
Untersuchungen	15 (2,4)	Nicht erreicht [-; -]	12 (1,9)	Nicht erreicht [-; -]	1,20 [0,56; 2,56]	0,642	0,681
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	34 (5,5)	Nicht erreicht [-; -]	17 (2,8)	Nicht erreicht [-; -]	1,93 [1,08; 3,46]	0,027	0,175
Erkrankungen des Nervensystems	13 (2,1)	Nicht erreicht [-; -]	20 (3,2)	Nicht erreicht [-; -]	0,60 [0,30; 1,20]	0,149	0,386
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	18 (2,9)	Nicht erreicht [-; -]	10 (1,6)	Nicht erreicht [-; -]	1,64 [0,75; 3,56]	0,212	0,423
Akute Nierenschädigung	10 (1,6)	Nicht erreicht [-; -]	8 (1,3)	Nicht erreicht [-; -]	1,12 [0,44; 2,85]	0,814	n.s.
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	40 (6,5)	Nicht erreicht [-; -]	15 (2,4)	Nicht erreicht [-; -]	2,52 [1,39; 4,56]	0,002	0,031
Lungenembolie	14 (2,3)	Nicht erreicht [-; -]	4 (0,6)	Nicht erreicht [-; -]	3,31 [1,09; 10,06]	0,035	n.s.
Gefäßkrankungen	11 (1,8)	Nicht erreicht [-; -]	8 (1,3)	Nicht erreicht [-; -]	1,25 [0,50; 3,12]	0,634	0,681

a: Datenschnitt: 22. August 2023

b: Anzahl der Patient:innen: All-Participants-As-Treated Population mit 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

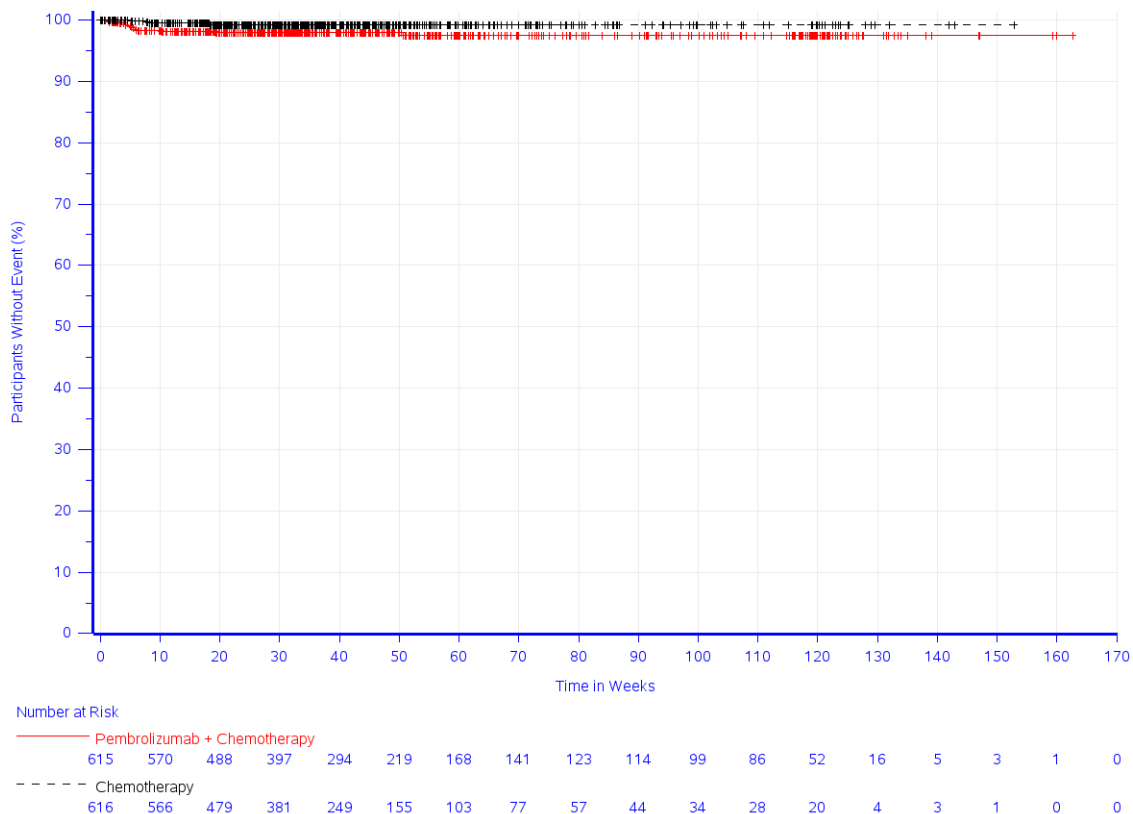
CPS: Combined Positive Score; FDR: False Discovery Rate; KI: Konfidenzintervall; n.s.: nicht signifikant (adjustierter p-Wert  $\geq 0,05$ ); PT:

Studie: KEYNOTE 859 <sup>a</sup>	Pembrolizumab + Chemotherapie (N <sup>b</sup> =615)		Chemotherapie (N <sup>b</sup> =616)		Pembrolizumab + Chemotherapie vs. Chemotherapie	
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) <sup>c</sup>	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>d</sup> in Wochen [95 %-KI]	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>d</sup> in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio <sup>e</sup> [95 %-KI]	Adjustierter p-Wert <sup>e,f</sup>

Preferred Terms; SOC: Systemorganklasse

In der Studie KEYNOTE 859 zeigt sich für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) in der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts zwischen den Studienarmen kein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 1,07 [0,83; 1,37]; p = 0,602; p<sub>adj</sub> = 0,681). Innerhalb der SOC zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie hinsichtlich folgendem PT (Tabelle 4-84):

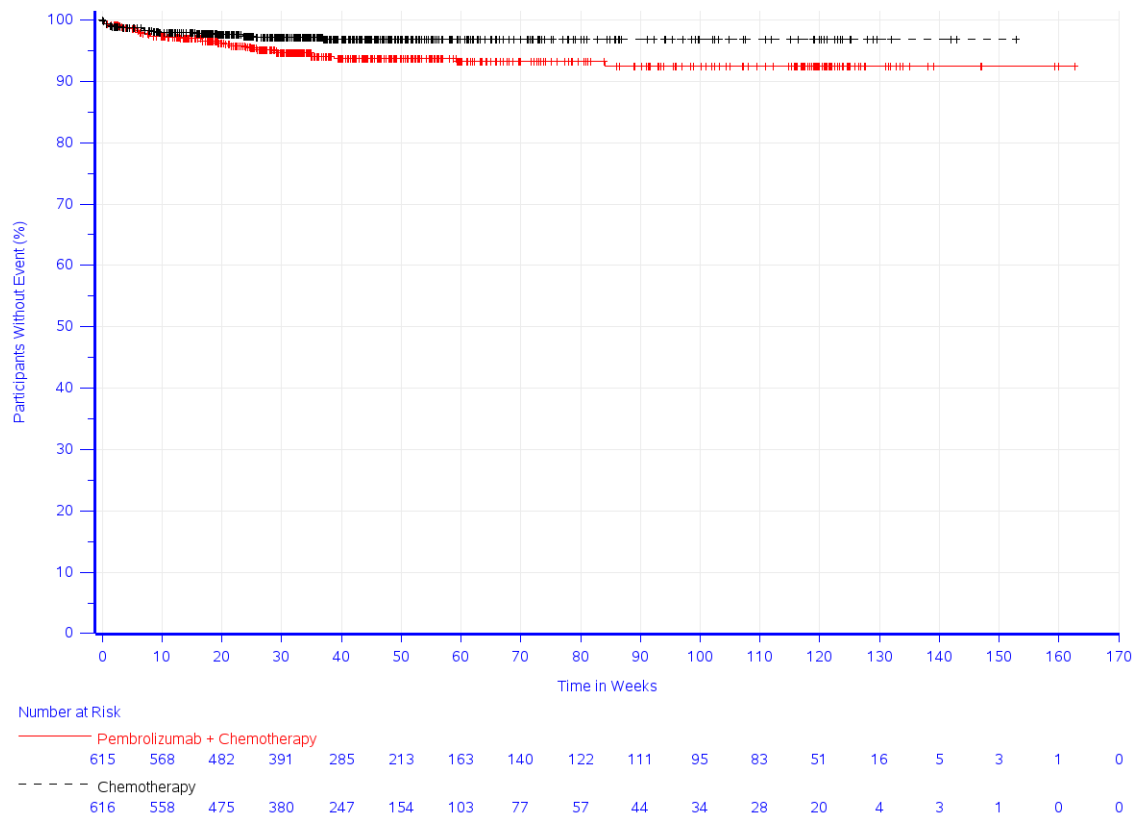
- Kolitis (HR [95 %-KI]: 3,19 [1,04; 9,79]; p = 0,043; p<sub>adj</sub> = n.s.) (Abbildung 99)



Study: KEYNOTE 859 (Database Cutoff Date: 22AUG2023)  
 Serious Adverse Event - Preferred Term: Colitis

Abbildung 99: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Kolitis für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) (KEYNOTE 859)

In der Studie KEYNOTE 859 zeigt sich für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) in der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (Abbildung 100) zwischen den Studienarmen ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie (HR [95 %-KI]: 1,93 [1,08; 3,46];  $p = 0,027$ ;  $p_{\text{adj}} = 0,175$ ). Innerhalb der SOC zeigt sich hinsichtlich keines PT ein statistisch signifikanter Unterschied (Tabelle 4-84).



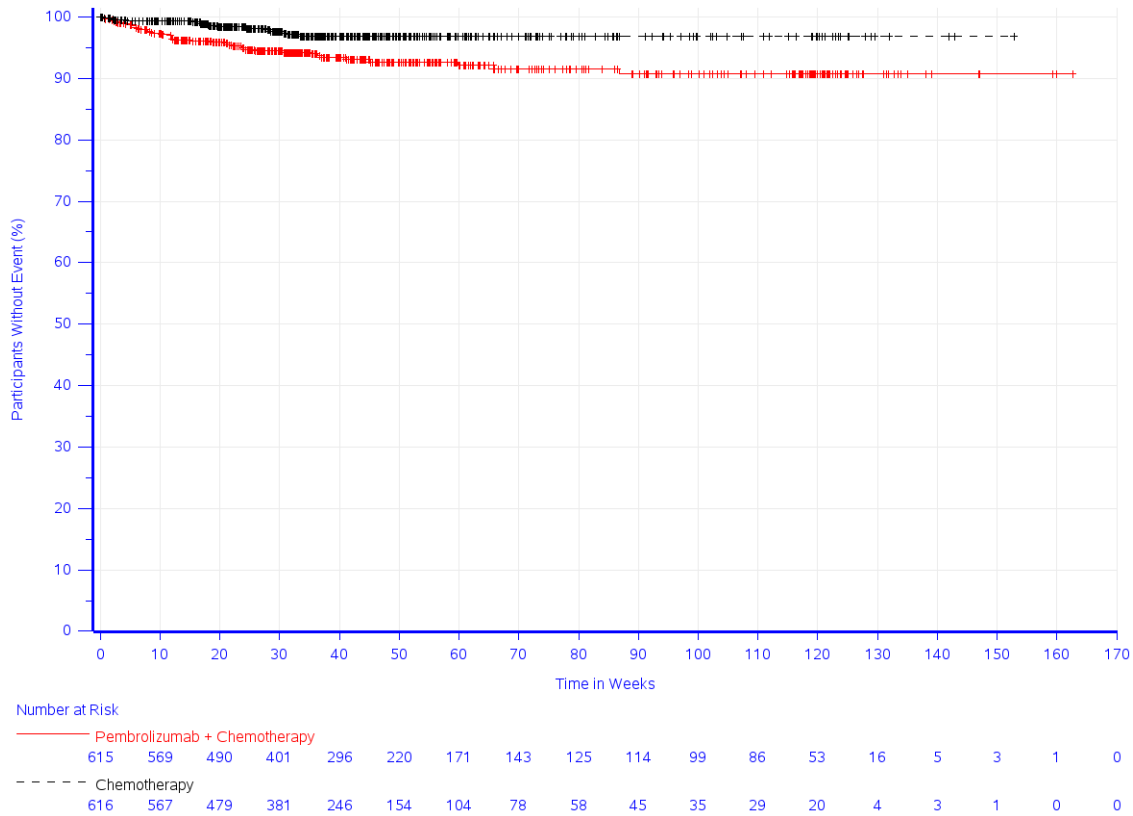
Study: KEYNOTE 859 (Database Cutoff Date: 22AUG2023)  
 Serious Adverse Event - System Organ Class: Metabolism and nutrition disorders

Abbildung 100: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) (KEYNOTE 859)

In der Studie KEYNOTE 859 zeigt sich für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) in der SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (Abbildung 101) zwischen den Studienarmen ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie (HR [95 %-KI]: 2,52 [1,39; 4,56];  $p = 0,002$ ;  $p_{\text{adj}} = 0,031$ ). Innerhalb der SOC zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie hinsichtlich folgendem PT (Tabelle 4-84):

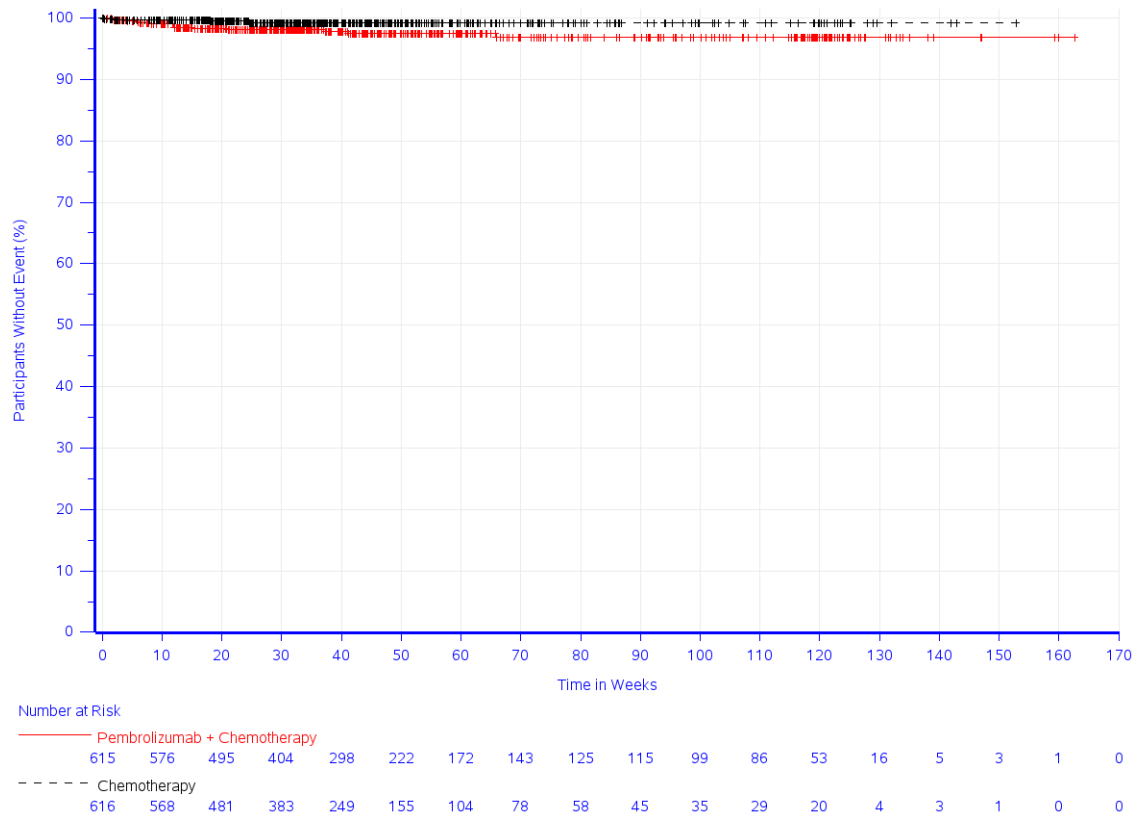


- Lungenembolie (HR [95 %-KI]: 3,31 [1,09; 10,06]; p = 0,035; p<sub>adj</sub> = n.s.) (Abbildung 102)



Study: KEYNOTE 859 (Database Cutoff Date: 22AUG2023)  
 Serious Adverse Event - System Organ Class: Respiratory, thoracic and mediastinal disorders

Abbildung 101: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) (KEYNOTE 859)



Study: KEYNOTE 859 (Database Cutoff Date: 22AUG2023)  
 Serious Adverse Event - Preferred Term: Pulmonary embolism

Abbildung 102: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Lungenembolie für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) (KEYNOTE 859)

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

Tabelle 4-85: Ergebnisse für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) aus der Studie KEYNOTE 859

Studie: KEYNOTE 859 <sup>a</sup>	Pembrolizumab + Chemotherapie (N <sup>b</sup> =615)		Chemotherapie (N <sup>b</sup> =616)		Pembrolizumab + Chemotherapie vs. Chemotherapie		
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) <sup>c</sup>	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>d</sup> in Wochen [95 %-KI]	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>d</sup> in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio <sup>e</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>e,f</sup>	Adjustierter p-Wert <sup>g</sup>
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	124 (20,2)	Nicht erreicht [129,3; -]	119 (19,3)	Nicht erreicht [-; -]	0,93 [0,72; 1,20]	0,580	0,726
Anaemie	76 (12,4)	Nicht erreicht [129,3; -]	60 (9,7)	Nicht erreicht [-; -]	1,09 [0,78; 1,54]	0,606	n.s.
Febrile Neutropenie	3 (0,5)	Nicht erreicht [-; -]	10 (1,6)	Nicht erreicht [-; -]	0,28 [0,08; 1,03]	0,055	n.s.
Neutropenie	39 (6,3)	Nicht erreicht [-; -]	49 (8,0)	Nicht erreicht [-; -]	0,77 [0,51; 1,18]	0,229	n.s.
Thrombozytopenie	11 (1,8)	Nicht erreicht [-; -]	14 (2,3)	Nicht erreicht [-; -]	0,76 [0,35; 1,68]	0,501	n.s.
Herzerkrankungen	8	Nicht erreicht	18	Nicht erreicht	0,39	0,028	0,105

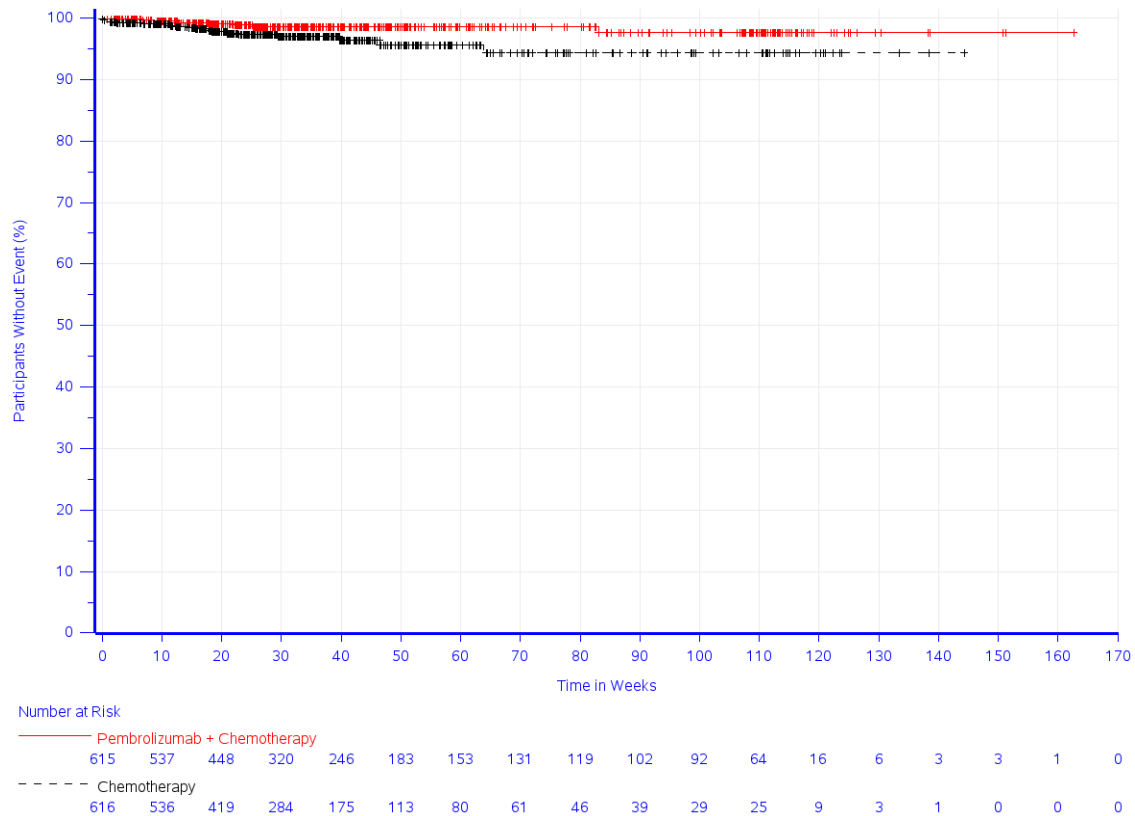
Studie: KEYNOTE 859 <sup>a</sup>	Pembrolizumab + Chemotherapie (N <sup>b</sup> =615)		Chemotherapie (N <sup>b</sup> =616)		Pembrolizumab + Chemotherapie vs. Chemotherapie		
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) <sup>c</sup>	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>d</sup> in Wochen [95 %-KI]	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>d</sup> in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio <sup>e</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>e,f</sup>	Adjustierter p-Wert <sup>g</sup>
	(1,3)	[-; -]	(2,9)	[-; -]	[0,17; 0,90]		
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	172 (28,0)	Nicht erreicht [-; -]	155 (25,2)	Nicht erreicht [-; -]	1,05 [0,85; 1,31]	0,649	0,726
Abdominalschmerz	12 (2,0)	Nicht erreicht [-; -]	14 (2,3)	Nicht erreicht [-; -]	0,77 [0,36; 1,68]	0,518	n.s.
Aszites	12 (2,0)	Nicht erreicht [-; -]	9 (1,5)	Nicht erreicht [-; -]	1,14 [0,48; 2,72]	0,768	n.s.
Kolitis	13 (2,1)	Nicht erreicht [-; -]	4 (0,6)	Nicht erreicht [-; -]	3,17 [1,03; 9,74]	0,044	n.s.
Diarrhoe	42 (6,8)	Nicht erreicht [-; -]	32 (5,2)	Nicht erreicht [-; -]	1,30 [0,82; 2,05]	0,269	n.s.
Dysphagie	11 (1,8)	Nicht erreicht [-; -]	13 (2,1)	Nicht erreicht [-; -]	0,69 [0,31; 1,57]	0,380	n.s.
Übelkeit	26 (4,2)	Nicht erreicht [-; -]	26 (4,2)	Nicht erreicht [126,7; -]	0,96 [0,56; 1,66]	0,895	n.s.
Erbrechen	31 (5,0)	Nicht erreicht [-; -]	29 (4,7)	Nicht erreicht [-; -]	1,06 [0,64; 1,75]	0,829	n.s.
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	75 (12,2)	Nicht erreicht [-; -]	73 (11,9)	Nicht erreicht [-; -]	0,94 [0,68; 1,29]	0,684	0,726
Asthenie	16 (2,6)	Nicht erreicht [-; -]	24 (3,9)	Nicht erreicht [-; -]	0,60 [0,32; 1,13]	0,116	n.s.
Erschöpfung	28 (4,6)	Nicht erreicht [-; -]	29 (4,7)	Nicht erreicht [-; -]	0,89 [0,53; 1,50]	0,668	n.s.
Leber- und Gallenerkrankungen	22 (3,6)	Nicht erreicht [-; -]	15 (2,4)	Nicht erreicht [-; -]	1,18 [0,61; 2,30]	0,619	0,726
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	71 (11,5)	Nicht erreicht [-; -]	45 (7,3)	Nicht erreicht [-; -]	1,40 [0,96; 2,04]	0,078	0,235
Pneumonie	20 (3,3)	Nicht erreicht [-; -]	11 (1,8)	Nicht erreicht [-; -]	1,58 [0,75; 3,32]	0,225	n.s.
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	16 (2,6)	Nicht erreicht [-; -]	8 (1,3)	Nicht erreicht [-; -]	1,91 [0,82; 4,46]	0,136	0,340
Untersuchungen	163 (26,5)	Nicht erreicht [-; -]	120 (19,5)	Nicht erreicht [-; -]	1,31 [1,03; 1,66]	0,026	0,105
Alaninaminotransferase erhoeht	14 (2,3)	Nicht erreicht [-; -]	7 (1,1)	Nicht erreicht [-; -]	1,84 [0,74; 4,57]	0,192	n.s.
Aspartataminotransferase erhoeht	13 (2,1)	Nicht erreicht [-; -]	8 (1,3)	Nicht erreicht [-; -]	1,52 [0,63; 3,67]	0,353	n.s.
Alkalische Phosphatase im Blut erhoeht	10 (1,6)	Nicht erreicht [-; -]	5 (0,8)	Nicht erreicht [-; -]	1,81 [0,62; 5,31]	0,279	n.s.
Bilirubin im Blut erhoeht	13 (2,1)	Nicht erreicht [-; -]	5 (0,8)	Nicht erreicht [-; -]	2,42 [0,86; 6,80]	0,093	n.s.
Lymphozytenzahl erniedrigt	12 (2,0)	Nicht erreicht [-; -]	5 (0,8)	Nicht erreicht [-; -]	1,83 [0,64; 5,24]	0,263	n.s.
Neutrophilenzahl erniedrigt	58 (9,4)	Nicht erreicht [-; -]	45 (7,3)	Nicht erreicht [-; -]	1,24 [0,84; 1,83]	0,275	n.s.
Thrombozytenzahl	49	Nicht erreicht	28	Nicht erreicht	1,69	0,027	n.s.

Studie: KEYNOTE 859 <sup>a</sup>	Pembrolizumab + Chemotherapie (N <sup>b</sup> =615)		Chemotherapie (N <sup>b</sup> =616)		Pembrolizumab + Chemotherapie vs. Chemotherapie		
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) <sup>c</sup>	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>d</sup> in Wochen [95 %-KI]	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>d</sup> in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio <sup>e</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>e,f</sup>	Adjustierter p-Wert <sup>g</sup>
vermindert	(8,0)	[-; -]	(4,5)	[-; -]	[1,06; 2,69]		
Gewicht erniedrigt	20 (3,3)	Nicht erreicht [-; -]	19 (3,1)	Nicht erreicht [-; -]	0,87 [0,46; 1,64]	0,671	n.s.
Leukozytenzahl erniedrigt	12 (2,0)	Nicht erreicht [-; -]	9 (1,5)	Nicht erreicht [-; -]	1,19 [0,50; 2,84]	0,692	n.s.
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	112 (18,2)	Nicht erreicht [-; -]	72 (11,7)	Nicht erreicht [-; -]	1,48 [1,10; 1,99]	0,009	0,105
Appetit vermindert	21 (3,4)	Nicht erreicht [-; -]	14 (2,3)	Nicht erreicht [-; -]	1,46 [0,74; 2,88]	0,269	n.s.
Hypalbuminaemie	13 (2,1)	Nicht erreicht [-; -]	7 (1,1)	Nicht erreicht [-; -]	1,67 [0,66; 4,20]	0,276	n.s.
Hypokaliaemie	44 (7,2)	Nicht erreicht [-; -]	21 (3,4)	Nicht erreicht [-; -]	1,99 [1,18; 3,35]	0,010	n.s.
Hyponatriaemie	25 (4,1)	Nicht erreicht [-; -]	21 (3,4)	Nicht erreicht [-; -]	1,10 [0,61; 1,96]	0,757	n.s.
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	11 (1,8)	Nicht erreicht [-; -]	8 (1,3)	Nicht erreicht [-; -]	1,18 [0,47; 2,95]	0,726	0,726
Erkrankungen des Nervensystems	49 (8,0)	Nicht erreicht [-; -]	55 (8,9)	Nicht erreicht [-; -]	0,80 [0,54; 1,17]	0,251	0,492
Periphere Neuropathie	10 (1,6)	Nicht erreicht [-; -]	18 (2,9)	Nicht erreicht [-; -]	0,51 [0,23; 1,10]	0,086	n.s.
Periphere sensorische Neuropathie	19 (3,1)	Nicht erreicht [-; -]	6 (1,0)	Nicht erreicht [-; -]	2,86 [1,14; 7,18]	0,025	n.s.
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	23 (3,7)	Nicht erreicht [-; -]	16 (2,6)	Nicht erreicht [-; -]	1,30 [0,68; 2,47]	0,423	0,704
Akute Nierenschädigung	12 (2,0)	Nicht erreicht [-; -]	11 (1,8)	Nicht erreicht [-; -]	0,97 [0,43; 2,22]	0,949	n.s.
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	46 (7,5)	Nicht erreicht [-; -]	33 (5,4)	Nicht erreicht [-; -]	1,29 [0,83; 2,02]	0,262	0,492
Lungenembolie	18 (2,9)	Nicht erreicht [-; -]	18 (2,9)	Nicht erreicht [-; -]	0,96 [0,50; 1,84]	0,893	n.s.
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	31 (5,0)	Nicht erreicht [-; -]	12 (1,9)	Nicht erreicht [-; -]	2,18 [1,11; 4,25]	0,023	0,105
Palmar-plantares Erythrodysesthesiesyndrom	23 (3,7)	Nicht erreicht [-; -]	8 (1,3)	Nicht erreicht [-; -]	2,37 [1,06; 5,32]	0,036	n.s.
Gefäßerkrankungen	27 (4,4)	Nicht erreicht [-; -]	20 (3,2)	Nicht erreicht [-; -]	1,18 [0,66; 2,11]	0,581	0,726
Hypertonie	10 (1,6)	Nicht erreicht [-; -]	5 (0,8)	Nicht erreicht [-; -]	1,66 [0,56; 4,89]	0,361	n.s.

a: Datenschnitt: 22. August 2023  
b: Anzahl der Patient:innen: All-Participants-As-Treated Population mit CPS ≥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)

Studie: KEYNOTE 859 <sup>a</sup>	Pembrolizumab + Chemotherapie (N <sup>b</sup> =615)		Chemotherapie (N <sup>b</sup> =616)		Pembrolizumab + Chemotherapie vs. Chemotherapie	
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) <sup>c</sup>	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>d</sup> in Wochen [95 %-KI]	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>d</sup> in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio <sup>e</sup> [95 %-KI]	Adjustierter p-Wert <sup>e,f</sup> p-Wert <sup>g</sup>
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						
CPS: Combined Positive Score; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; FDR: False Discovery Rate; KI: Konfidenzintervall; n.s.: nicht signifikant (adjustierter p-Wert $\geq 0,05$ ); PT: Preferred Terms; SOC: Systemorganklasse						

In der Studie KEYNOTE 859 zeigt sich für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) in der SOC Herzerkrankungen (Abbildung 103) zwischen den Studienarmen ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie (HR [95 %-KI]: 0,39 [0,17; 0,90];  $p = 0,028$ ;  $p_{adj} = 0,105$ ). Innerhalb der SOC zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied bei einem der PT (Tabelle 4-85).



Study: KEYNOTE 859 (Database Cutoff Date: 22AUG2023)  
Severe Adverse Event (CTCAE-Grade 3-5) - System Organ Class: Cardiac disorders

Abbildung 103: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Herzerkrankungen für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT)

In der Studie KEYNOTE 859 zeigt sich für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) in der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts zwischen den Studienarmen kein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 1,05 [0,85; 1,31];  $p = 0,649$ ;  $p_{\text{adj}} = 0,726$ ). Innerhalb der SOC zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie hinsichtlich folgendem PT (Tabelle 4-85):

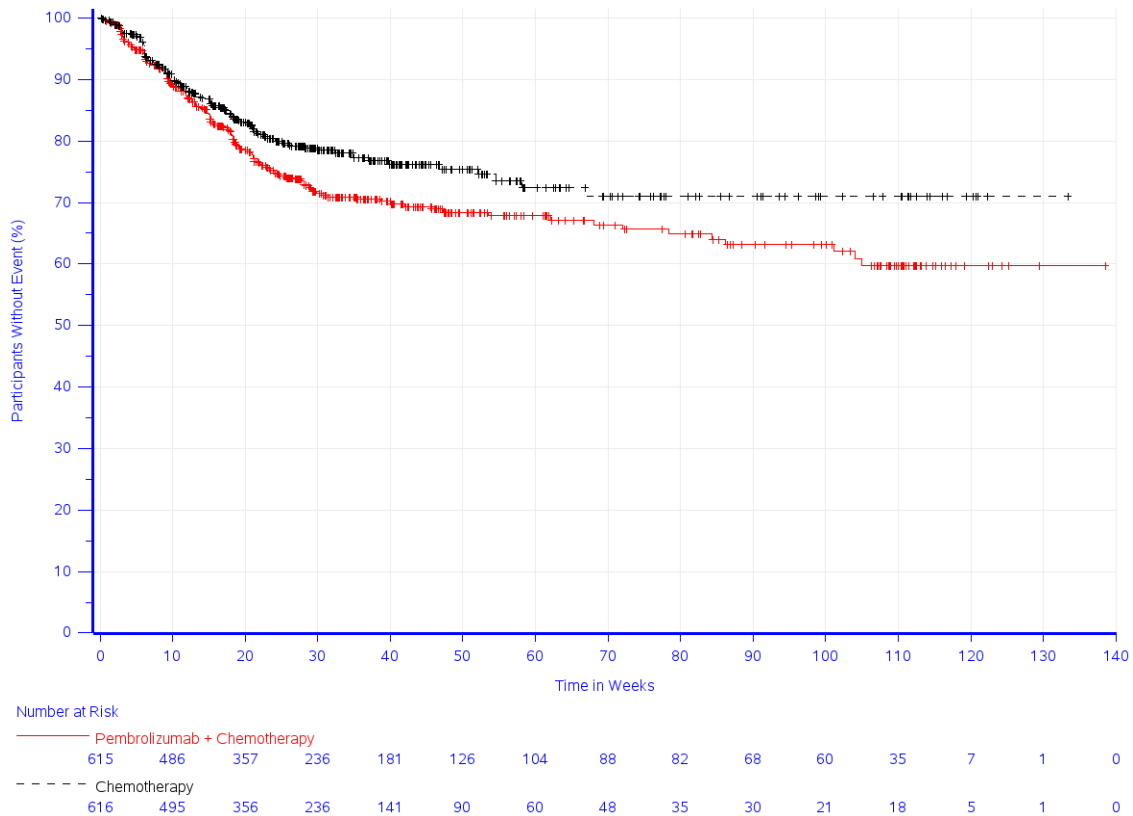
- Kolitis (HR [95 %-KI]: 3,17 [1,03; 9,74];  $p = 0,044$ ;  $p_{\text{adj}} = \text{n.s.}$ ) (Abbildung 104)



Abbildung 104: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Kolitis für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) (KEYNOTE 859)

In der Studie KEYNOTE 859 zeigt sich für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) in der SOC Untersuchungen (Abbildung 105) zwischen den Studienarmen ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie (HR [95 %-KI]: 1,31 [1,03; 1,66];  $p = 0,026$ ;  $p_{\text{adj}} = 0,105$ ). Innerhalb der SOC zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie hinsichtlich folgendem PT (Tabelle 4-85):

- Thrombozytenzahl vermindert (HR [95 %-KI]: 1,69 [1,06; 2,69];  $p = 0,027$ ;  $p_{\text{adj}} = \text{n.s.}$ ) (Abbildung 106)



Study: KEYNOTE 859 (Database Cutoff Date: 22AUG2023)  
 Severe Adverse Event (CTCAE-Grade 3-5) - System Organ Class: Investigations

Abbildung 105: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Untersuchungen für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) (KEYNOTE 859)



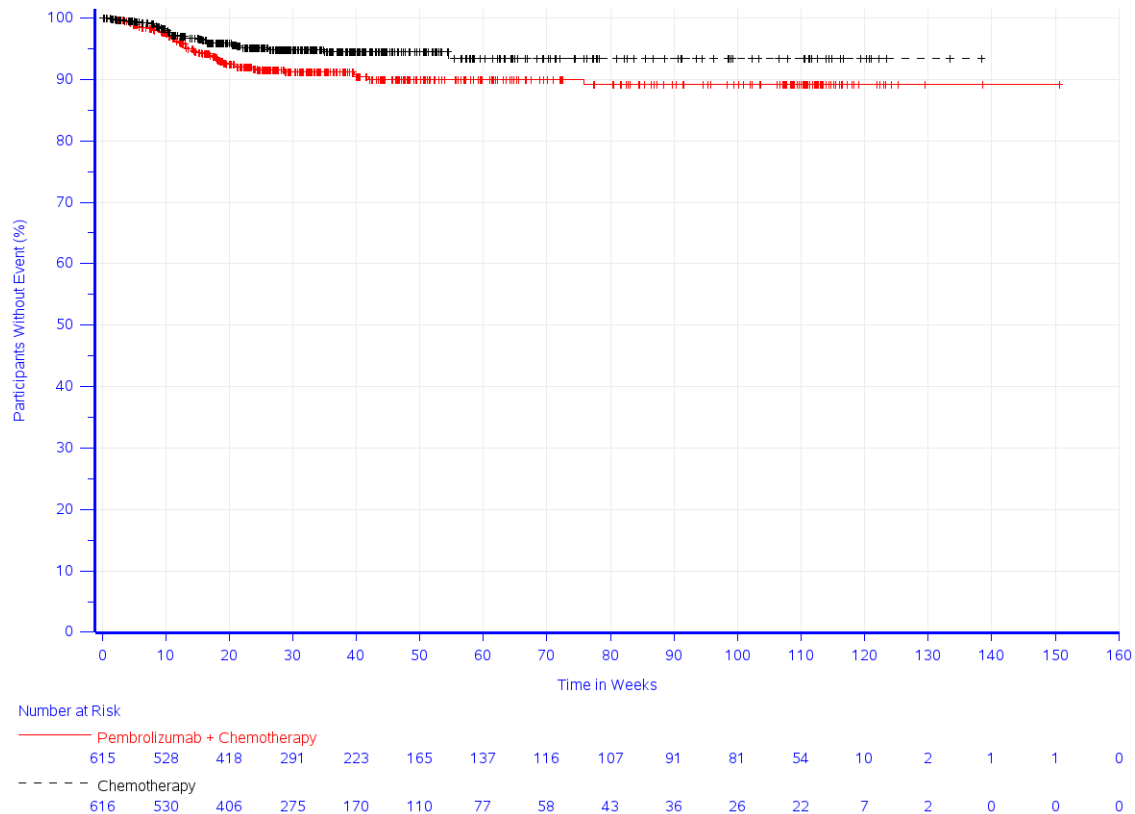


Abbildung 106: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Thrombozytenzahl vermindert für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) (KEYNOTE 859)

In der Studie KEYNOTE 859 zeigt sich für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) in der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (Abbildung 107) zwischen den Studienarmen ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie (HR [95 %-KI]: 1,48 [1,10; 1,99];  $p = 0,009$ ;  $p_{\text{adj}} = 0,105$ ). Innerhalb der SOC zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie hinsichtlich folgendem PT (Tabelle 4-85):

- Hypokaliaemie (HR [95 %-KI]: 1,99 [1,18; 3,35];  $p = 0,010$ ;  $p_{\text{adj}} = \text{n.s.}$ ) (Abbildung 108)

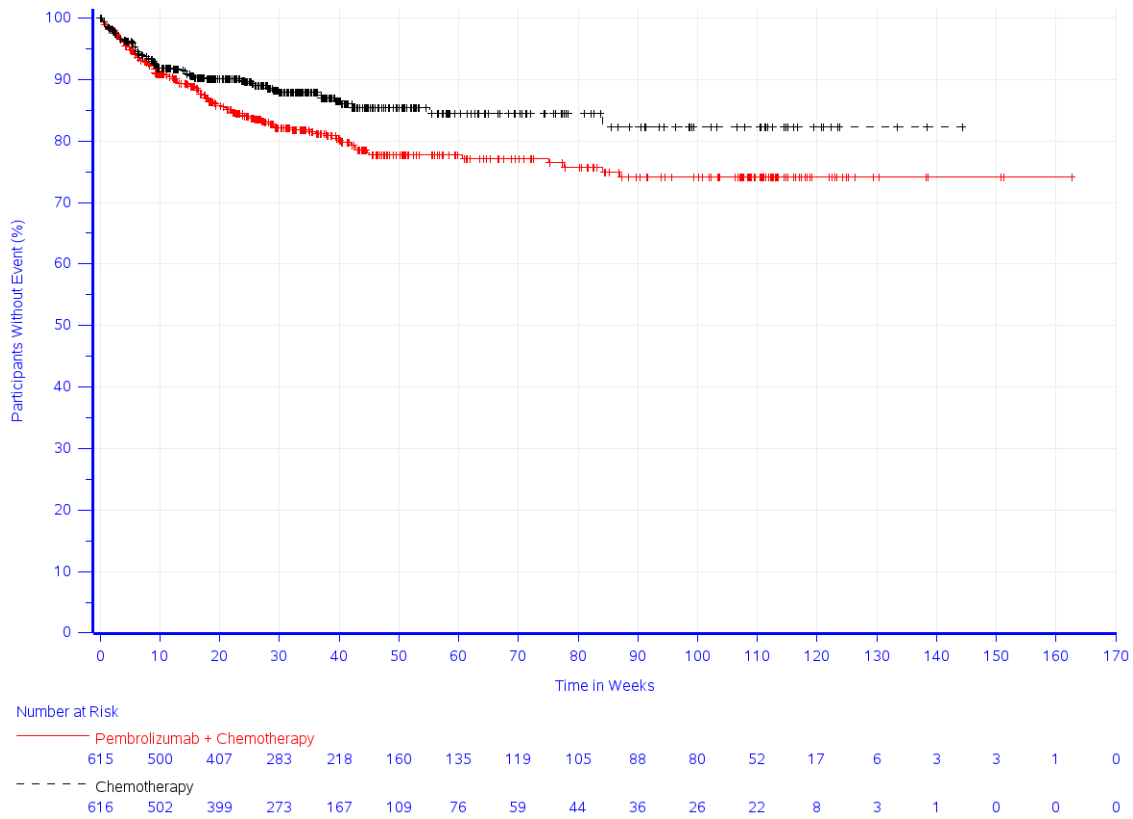
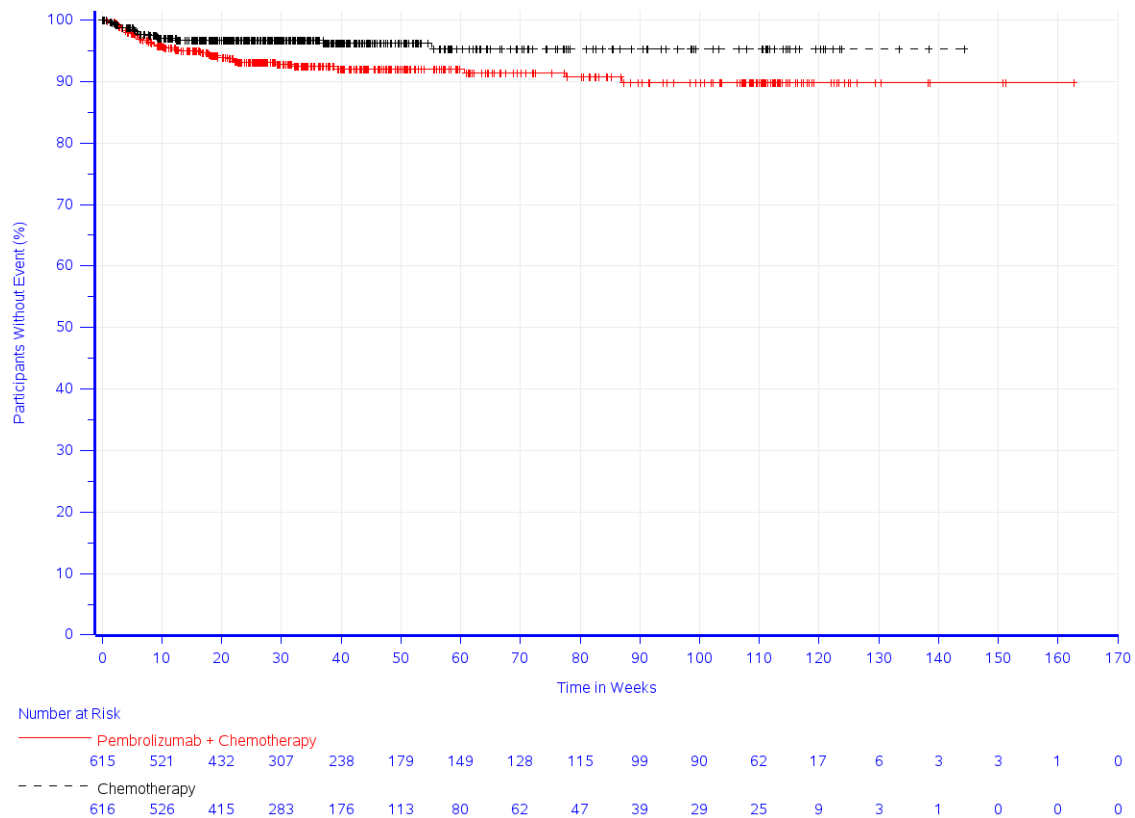


Abbildung 107: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) (KEYNOTE 859)

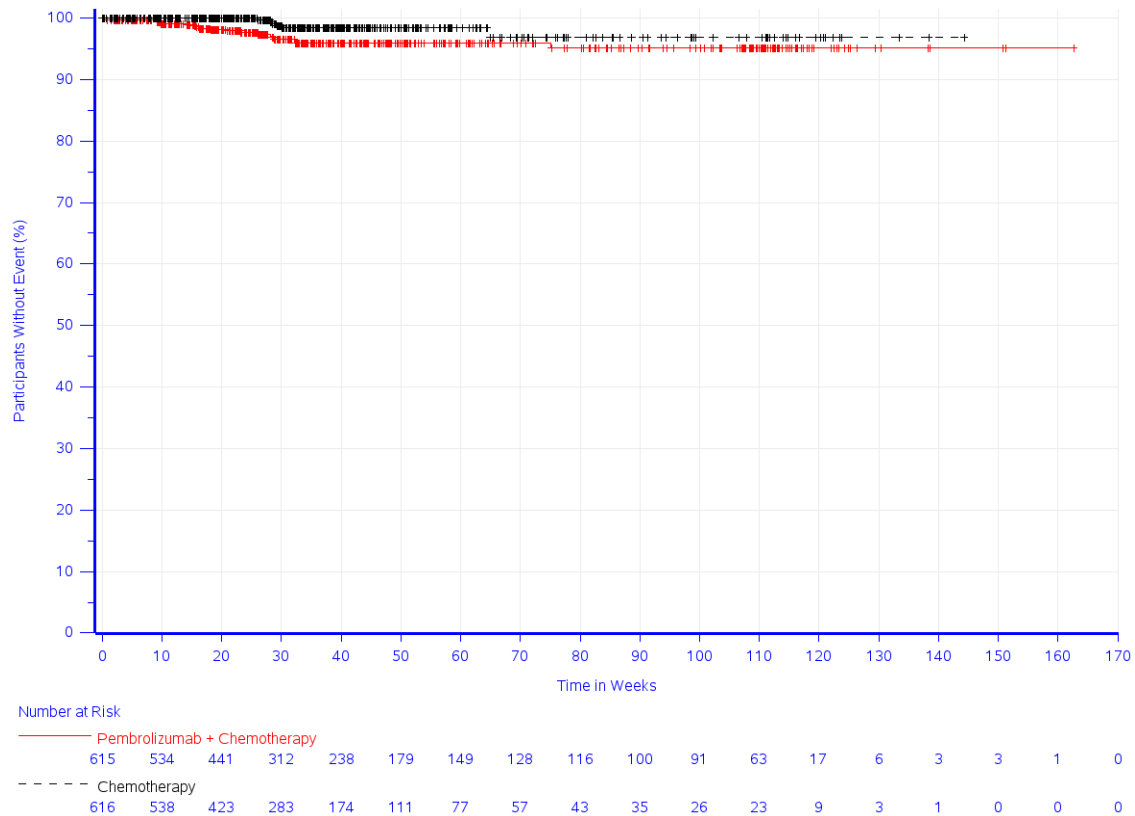


Study: KEYNOTE 859 (Database Cutoff Date: 22AUG2023)  
 Severe Adverse Event (CTCAE-Grade 3-5) - Preferred Term: Hypokalaemia

Abbildung 108: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Hypokalaemie für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) (KEYNOTE 859)

In der Studie KEYNOTE 859 zeigt sich für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) in der SOC Erkrankungen des Nervensystems zwischen den Studienarmen kein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,80 [0,54; 1,17];  $p = 0,251$ ;  $p_{\text{adj}} = 0,492$ ). Innerhalb der SOC zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie hinsichtlich folgendem PT (Tabelle 4-85):

- Periphere sensorische Neuropathie (HR [95 %-KI]: 2,86 [1,14; 7,18];  $p = 0,025$ ;  $p_{\text{adj}} = \text{n.s.}$ ) (Abbildung 109)

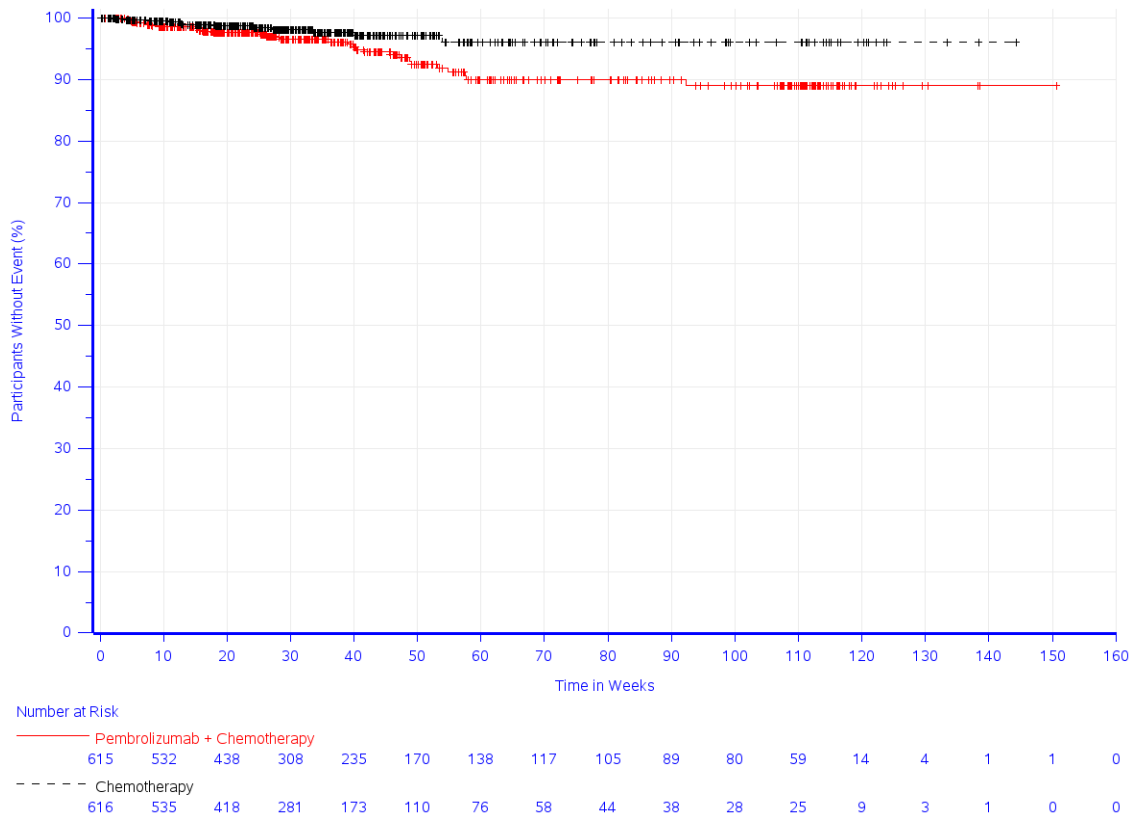


Study: KEYNOTE 859 (Database Cutoff Date: 22AUG2023)  
Severe Adverse Event (CTCAE-Grade 3-5) - Preferred Term: Peripheral sensory neuropathy

Abbildung 109: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Periphere sensorische Neuropathie für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) (KEYNOTE 859)

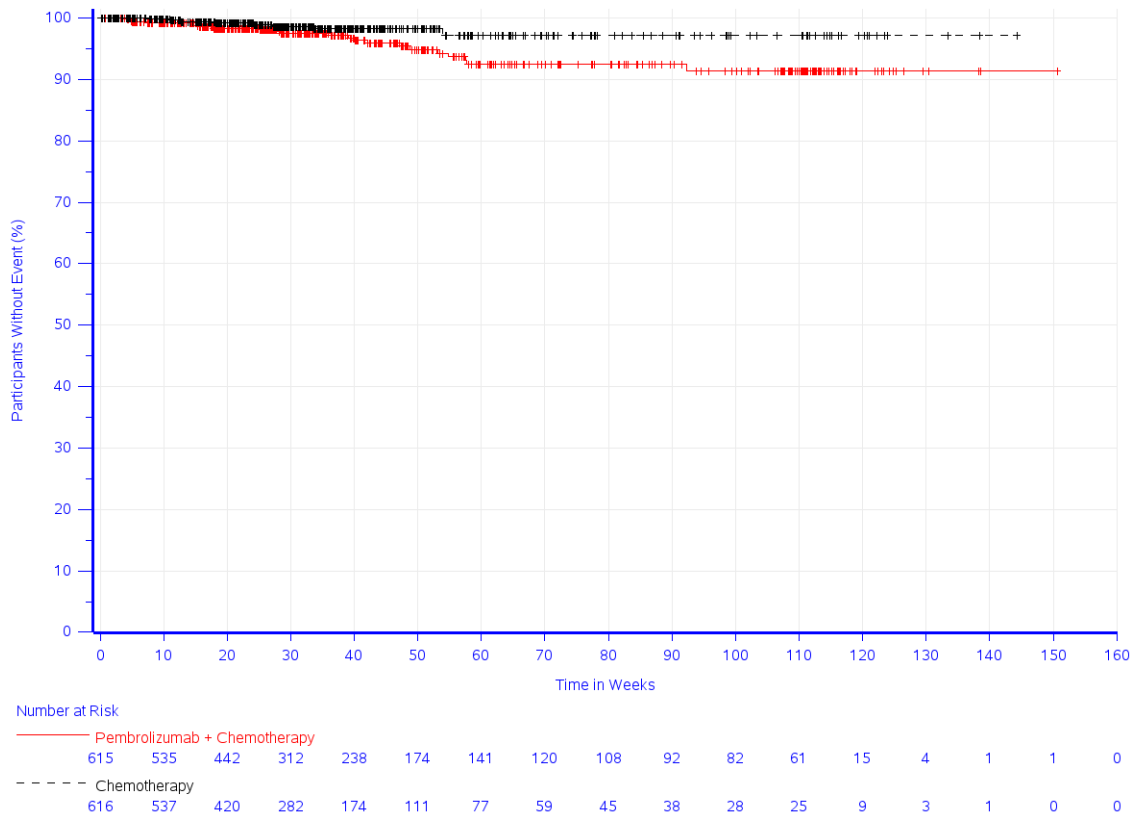
In der Studie KEYNOTE 859 zeigt sich für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) in der SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (Abbildung 110) zwischen den Studienarmen ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie (HR [95 %-KI]: 2,18 [1,11; 4,25];  $p = 0,023$ ;  $p_{\text{adj}} = 0,105$ ). Innerhalb der SOC zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie hinsichtlich folgendem PT (Tabelle 4-85):

- Palmar-plantares Erythrodysesthesiesyndrom (HR [95 %-KI]: 2,37 [1,06; 5,32];  $p = 0,036$ ;  $p_{\text{adj}} = \text{n.s.}$ ) (Abbildung 111)



Study: KEYNOTE 859 (Database Cutoff Date: 22AUG2023)  
 Severe Adverse Event (CTCAE-Grade 3-5) - System Organ Class: Skin and subcutaneous tissue disorders

Abbildung 110: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) (KEYNOTE 859)



Study: KEYNOTE 859 (Database Cutoff Date: 22AUG2023)  
 Severe Adverse Event (CTCAE-Grade 3-5) - Preferred Term: Palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome

Abbildung 111: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Palmar-plantares Erythrodysesthesiesyndrom für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) (KEYNOTE 859)

**Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (SOC und PT)**

Tabelle 4-86: Ergebnisse für den Endpunkt Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (SOC und PT) aus der Studie KEYNOTE 859

Studie: KEYNOTE 859 <sup>a</sup>	Patient:innen mit Ereignis n (%)	
	Pembrolizumab + Chemotherapie (N <sup>c</sup> = 615)	Chemotherapie (N <sup>c</sup> = 616)
<b>Therapieabbruch wegen Unerwünschter Ereignisse (SOC und PT)<sup>b</sup></b>		
Patient:innen mit mindestens einem unerwünschten Ereignis	210 (34,1)	168 (27,3)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	15 (2,4)	12 (1,9)
Anaemie	4 (0,7)	2 (0,3)
Immunthrombozytopenie	0 (0,0)	1 (0,2)
Neutropenie	8 (1,3)	7 (1,1)
Thrombozytopenie	2 (0,3)	2 (0,3)
Thrombotisch-thrombozytopenische Purpura	1 (0,2)	0 (0,0)
Herzkrankungen	3 (0,5)	11 (1,8)
Akutes Koronarsyndrom	0 (0,0)	1 (0,2)
Akuter Myokardinfarkt	0 (0,0)	4 (0,6)
Angina pectoris instabil	0 (0,0)	1 (0,2)
Arrhythmie	1 (0,2)	0 (0,0)
Herzstillstand	1 (0,2)	1 (0,2)
Herzinsuffizienz chronisch	0 (0,0)	1 (0,2)
Herz- und Atemstillstand	0 (0,0)	1 (0,2)

Studie: KEYNOTE 859 <sup>a</sup>	Patient:innen mit Ereignis n (%)	
	Pembrolizumab + Chemotherapie (N <sup>c</sup> = 615)	Chemotherapie (N <sup>c</sup> = 616)
<b>Therapieabbruch wegen Unerwünschter Ereignisse (SOC und PT)<sup>b</sup></b>		
Kardiomyopathie	0 (0,0)	1 (0,2)
Immunvermittelte Myokarditis	0 (0,0)	1 (0,2)
Myokardinfarkt	1 (0,2)	0 (0,0)
Perikarderguss	0 (0,0)	1 (0,2)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	2 (0,3)	0 (0,0)
Taubheit	1 (0,2)	0 (0,0)
Tinnitus	1 (0,2)	0 (0,0)
Augenerkrankungen	0 (0,0)	1 (0,2)
Doppeltsehen	0 (0,0)	1 (0,2)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	42 (6,8)	19 (3,1)
Bauch aufgetrieben	1 (0,2)	0 (0,0)
Abdominalschmerz	2 (0,3)	1 (0,2)
Schmerzen Oberbauch	1 (0,2)	1 (0,2)
Aszites	0 (0,0)	1 (0,2)
Kolitis	5 (0,8)	1 (0,2)
Verstopfung	1 (0,2)	0 (0,0)
Diarrhoe	12 (2,0)	2 (0,3)
Dyspepsie	1 (0,2)	0 (0,0)
Dysphagie	1 (0,2)	2 (0,3)
Magenerweiterung	1 (0,2)	0 (0,0)
Erkrankung des Magens	0 (0,0)	1 (0,2)
Magenblutung	0 (0,0)	1 (0,2)
Magenperforation	1 (0,2)	1 (0,2)
Gastrointestinalblutung	1 (0,2)	0 (0,0)
Gastrointestinale Obstruktion	1 (0,2)	0 (0,0)
Gastrooesophageale Refluxerkrankung	0 (0,0)	1 (0,2)
Hypoästhesie oral	1 (0,2)	0 (0,0)
Ileus	2 (0,3)	1 (0,2)
Immunvermittelte Enterokolitis	1 (0,2)	0 (0,0)
Darmobstruktion	3 (0,5)	2 (0,3)
Mesenteriale Venenthrombose	1 (0,2)	0 (0,0)
Übelkeit	2 (0,3)	2 (0,3)
Oesophagitis	0 (0,0)	1 (0,2)
Pankreatitis	1 (0,2)	0 (0,0)
Speichel veraendert	1 (0,2)	0 (0,0)
Duenn darmobstruktion	2 (0,3)	0 (0,0)
Blutung im oberen gastrointestinalen Bereich	1 (0,2)	1 (0,2)
Erbrechen	5 (0,8)	3 (0,5)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	22 (3,6)	11 (1,8)
Unerwünschte Arzneimittelwirkung	1 (0,2)	0 (0,0)
Asthenie	4 (0,7)	3 (0,5)
Brustkorbschmerz	1 (0,2)	0 (0,0)
Todesfall	3 (0,5)	2 (0,3)
Erschöpfung	4 (0,7)	1 (0,2)
Generelle Verschlechterung des physischen Gesundheitszustandes	1 (0,2)	0 (0,0)
Extravasat an der Infusionsstelle	1 (0,2)	0 (0,0)
Unwohlsein	1 (0,2)	2 (0,3)
Schleimhautentzündung	2 (0,3)	1 (0,2)
Multiorganversagen	0 (0,0)	1 (0,2)
Fieber	1 (0,2)	0 (0,0)
Plötzlicher Tod	3 (0,5)	1 (0,2)
Leber- und Gallenerkrankungen	7 (1,1)	3 (0,5)
autoimmune Hepatitis	1 (0,2)	0 (0,0)
Akute Cholezystitis	1 (0,2)	0 (0,0)
Hepatische Zytolyse	1 (0,2)	0 (0,0)
Leberfunktion anomal	0 (0,0)	1 (0,2)
Leberventhrombose	1 (0,2)	0 (0,0)
Lebertoxizität	1 (0,2)	0 (0,0)

Studie: KEYNOTE 859 <sup>a</sup>	Patient:innen mit Ereignis n (%)	
	Pembrolizumab + Chemotherapie (N <sup>c</sup> = 615)	Chemotherapie (N <sup>c</sup> = 616)
<b>Therapieabbruch wegen Unerwünschter Ereignisse (SOC und PT)<sup>b</sup></b>		
Hypertransaminasaemie	1 (0,2)	0 (0,0)
Immunvermittelte Hepatitis	1 (0,2)	1 (0,2)
Leberverletzung	0 (0,0)	1 (0,2)
Erkrankungen des Immunsystems	6 (1,0)	1 (0,2)
Anaphylaktische Reaktion	3 (0,5)	1 (0,2)
Arzneimittelueberempfindlichkeit	2 (0,3)	0 (0,0)
Ueberempfindlichkeit	1 (0,2)	0 (0,0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	16 (2,6)	19 (3,1)
Abdominelle Infektion	0 (0,0)	1 (0,2)
Biliaersepsis	0 (0,0)	1 (0,2)
Bronchitis	0 (0,0)	1 (0,2)
COVID-19-Lungenentzündung	1 (0,2)	0 (0,0)
Gastroenteritis	1 (0,2)	0 (0,0)
Pneumonie	7 (1,1)	3 (0,5)
Aspirationspneumonie	0 (0,0)	1 (0,2)
Postoperative Wundinfektion	0 (0,0)	1 (0,2)
Sepsis	5 (0,8)	5 (0,8)
Septische Enzephalopathie	1 (0,2)	0 (0,0)
Septischer Schock	1 (0,2)	5 (0,8)
Urosepsis	1 (0,2)	1 (0,2)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	7 (1,1)	3 (0,5)
Infusionsbedingte Reaktion	6 (1,0)	3 (0,5)
Verletzung peripherer Nerven	1 (0,2)	0 (0,0)
Untersuchungen	26 (4,2)	27 (4,4)
Alaninaminotransferase erhöht	2 (0,3)	2 (0,3)
Aspartataminotransferase erhöht	1 (0,2)	2 (0,3)
Audiogramm anomal	0 (0,0)	1 (0,2)
Bilirubin im Blut erhöht	2 (0,3)	2 (0,3)
Kreatinin im Blut erhöht	2 (0,3)	1 (0,2)
Elektrokardiogramm QT verlängert	0 (0,0)	1 (0,2)
Neutrophilenzahl erniedrigt	10 (1,6)	5 (0,8)
Thrombozytenzahl vermindert	11 (1,8)	14 (2,3)
Gewicht erniedrigt	1 (0,2)	1 (0,2)
Leukozytenzahl erniedrigt	2 (0,3)	0 (0,0)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	8 (1,3)	2 (0,3)
Kachexie	1 (0,2)	0 (0,0)
Appetit vermindert	3 (0,5)	1 (0,2)
Dehydratation	1 (0,2)	0 (0,0)
Hyperkalzaemie	1 (0,2)	0 (0,0)
Hypalbuminaemie	2 (0,3)	1 (0,2)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	1 (0,2)	2 (0,3)
Arthritis	1 (0,2)	0 (0,0)
Eingeschränkte Gelenkbeweglichkeit	0 (0,0)	1 (0,2)
Pathologische Fraktur	0 (0,0)	1 (0,2)
Erkrankungen des Nervensystems	52 (8,5)	55 (8,9)
Hirnblutung	0 (0,0)	1 (0,2)
Hirnfarkt	1 (0,2)	1 (0,2)
Apoplektischer Insult	0 (0,0)	2 (0,3)
Kälte-Dysästhesie	0 (0,0)	1 (0,2)
Dysgeusie	1 (0,2)	0 (0,0)
Hypoästhesie	1 (0,2)	0 (0,0)
Myasthenia gravis	1 (0,2)	0 (0,0)
Neurologisches Symptom	1 (0,2)	0 (0,0)
Periphere Neuropathie	20 (3,3)	25 (4,1)
Neurotoxizität	3 (0,5)	5 (0,8)
Optikusneuritis	1 (0,2)	0 (0,0)
Paraästhesie	3 (0,5)	3 (0,5)
Periphere motorische Neuropathie	3 (0,5)	1 (0,2)



Studie: KEYNOTE 859 <sup>a</sup>	Patient:innen mit Ereignis n (%)	
	Pembrolizumab + Chemotherapie (N <sup>c</sup> = 615)	Chemotherapie (N <sup>c</sup> = 616)
<b>Therapieabbruch wegen Unerwünschter Ereignisse (SOC und PT)<sup>b</sup></b>		
Periphere sensorische Neuropathie	19 (3,1)	14 (2,3)
Polyneuropathie	1 (0,2)	1 (0,2)
Rueckenmarkskompression	0 (0,0)	1 (0,2)
Subarachnoidalblutung	0 (0,0)	1 (0,2)
Psychiatrische Erkrankungen	1 (0,2)	1 (0,2)
Vollendeter Suizid	0 (0,0)	1 (0,2)
Schlaflosigkeit	1 (0,2)	0 (0,0)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	10 (1,6)	4 (0,6)
Akute Nierenschädigung	4 (0,7)	3 (0,5)
Chronische Nierenerkrankung	0 (0,0)	1 (0,2)
Immunvermittelte Nephritis	1 (0,2)	0 (0,0)
Nephritis	1 (0,2)	0 (0,0)
Nephropathie toxisch	1 (0,2)	0 (0,0)
Nierenversagen	1 (0,2)	1 (0,2)
Tubulo-interstitielle Nephritis	2 (0,3)	0 (0,0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	15 (2,4)	6 (1,0)
Akute respiratorische Insuffizienz	0 (0,0)	1 (0,2)
Aspiration	2 (0,3)	0 (0,0)
Dysästhesie des Pharynx	0 (0,0)	1 (0,2)
Dyspnoe	1 (0,2)	0 (0,0)
Laryngospasmus	1 (0,2)	0 (0,0)
Pneumonitis	5 (0,8)	2 (0,3)
Lungenembolie	5 (0,8)	1 (0,2)
Respiratorische Insuffizienz	1 (0,2)	1 (0,2)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	13 (2,1)	8 (1,3)
Kutane Vaskulitis	1 (0,2)	0 (0,0)
Palmar-plantares Erythrodyästhesiesyndrom	10 (1,6)	6 (1,0)
Paraneoplastische Dermatomyositis	0 (0,0)	1 (0,2)
Ausschlag	1 (0,2)	0 (0,0)
Ausschlag makulo-papuloes	2 (0,3)	0 (0,0)
Exfoliation der Haut	0 (0,0)	1 (0,2)
Gefäßerkrankungen	3 (0,5)	1 (0,2)
Aortendissektion	1 (0,2)	0 (0,0)
Tiefe Venenthrombose	0 (0,0)	1 (0,2)
Haematom	1 (0,2)	0 (0,0)
Peripherer Arterienverschluss	1 (0,2)	0 (0,0)

a: Datenschnitt: 22. August 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 mit CPS ≥1  
COVID-19: Coronavirus Disease 2019; CPS: Combined Positive Score; PT: Preferred Terms; SOC: Systemorganklasse

In der Studie KEYNOTE 859 brachen im Interventionsarm 34,1 % und im Kontrollarm 27,3 % der Patient:innen die Therapie wegen unerwünschter Ereignisse (SOC und PT) ab (Tabelle 4-86). Die häufigste SOC mit Unerwünschten Ereignissen, die zum Therapieabbruch führten, war in beiden Studienarmen Erkrankungen des Nervensystems (8,5 % vs. 8,9 %). Innerhalb dieser SOC waren in beiden Studienarmen periphere Neuropathie (3,3 % vs. 4,1 %) und periphere sensorische Neuropathie (3,1 % vs. 2,3 %) die häufigsten PT, die zum Therapieabbruch führten. Weitere häufige SOC mit Unerwünschten Ereignissen, die zum Therapieabbruch führten, waren Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (6,8 % vs. 3,1 %), Untersuchungen (4,2 % vs. 4,4 %), Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (3,6 % vs. 1,8 %) sowie Infektionen und parasitäre Erkrankungen (2,6 % vs. 3,1 %).

**Studie KEYNOTE 590*****Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT)***

Tabelle 4-87: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) aus der Studie KEYNOTE 590

Studie: KEYNOTE 590 <sup>a</sup>	Pembrolizumab + Chemotherapie (N <sup>b</sup> =35)		Chemotherapie (N <sup>b</sup> =41)		Pembrolizumab + Chemotherapie vs. Chemotherapie		
	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>d</sup> in Wochen [95 %-KI]	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>d</sup> in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio <sup>e</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>e,f</sup>	Adjustierter p-Wert <sup>g</sup>
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	26 (74,3)	8,1 [3,3; 9,6]	27 (65,9)	10,9 [6,1; 17,9]	1,52 [0,88; 2,61]	0,133	0,452
Anaemie	15 (42,9)	Nicht erreicht [9,0; -]	22 (53,7)	19,0 [10,7; -]	0,84 [0,43; 1,62]	0,597	n.s.
Neutropenie	16 (45,7)	16,0 [9,1; -]	10 (24,4)	Nicht erreicht [-; -]	2,39 [1,08; 5,29]	0,031	n.s.
Thrombozytopenie	5 (14,3)	Nicht erreicht [-; -]	2 (4,9)	Nicht erreicht [-; -]	2,97 [0,57; 15,36]	0,195	n.s.
Herzerkrankungen	5 (14,3)	Nicht erreicht [62,1; -]	3 (7,3)	Nicht erreicht [49,7; -]	1,56 [0,36; 6,79]	0,557	0,789
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	9 (25,7)	Nicht erreicht [-; -]	7 (17,1)	Nicht erreicht [34,6; -]	1,68 [0,62; 4,51]	0,305	0,742
Tinnitus	6 (17,1)	Nicht erreicht [-; -]	3 (7,3)	Nicht erreicht [-; -]	2,58 [0,64; 10,30]	0,181	n.s.
Endokrine Erkrankungen	6 (17,1)	Nicht erreicht [50,0; -]	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0,006	0,101
Hypothyreose	4 (11,4)	Nicht erreicht [50,0; -]	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0,037	n.s.
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	32 (91,4)	0,7 [0,4; 1,0]	38 (92,7)	1,1 [0,4; 1,4]	1,16 [0,72; 1,87]	0,534	0,789
Verstopfung	15 (42,9)	Nicht erreicht [7,0; -]	18 (43,9)	Nicht erreicht [14,3; -]	1,09 [0,55; 2,17]	0,803	n.s.
Diarrhoe	15 (42,9)	44,1 [11,9; -]	13 (31,7)	Nicht erreicht [20,7; -]	1,36 [0,65; 2,87]	0,414	n.s.
Mundtrockenheit	6 (17,1)	Nicht erreicht [52,6; -]	1 (2,4)	Nicht erreicht [-; -]	7,35 [0,88; 61,12]	0,065	n.s.
Dysphagie	5 (14,3)	Nicht erreicht [64,4; -]	7 (17,1)	Nicht erreicht [47,1; -]	0,68 [0,21; 2,19]	0,516	n.s.
Haemorrhoiden	4 (11,4)	Nicht erreicht [-; -]	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0,024	n.s.
Übelkeit	24 (68,6)	1,7 [0,6; 18,7]	27 (65,9)	3,7 [1,0; 17,1]	1,12 [0,64; 1,95]	0,690	n.s.
Stomatitis	9 (25,7)	Nicht erreicht [19,7; -]	14 (34,1)	Nicht erreicht [11,6; -]	0,66 [0,28; 1,52]	0,326	n.s.
Erbrechen	15 (42,9)	34,7 [8,6; -]	13 (31,7)	Nicht erreicht [34,6; -]	1,48 [0,70; 3,12]	0,304	n.s.
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	29 (82,9)	1,4 [0,9; 7,0]	27 (65,9)	10,9 [3,0; 27,0]	1,75 [1,03; 2,97]	0,038	0,214

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

Studie: KEYNOTE 590 <sup>a</sup>	Pembrolizumab + Chemotherapie (N <sup>b</sup> =35)		Chemotherapie (N <sup>b</sup> =41)		Pembrolizumab + Chemotherapie vs. Chemotherapie		
	Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) <sup>c</sup>	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>d</sup> in Wochen [95 %-KI]	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>d</sup> in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio <sup>e</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>e,f</sup>
Asthenie	9 (25,7)	Nicht erreicht [-; -]	5 (12,2)	Nicht erreicht [-; -]	2,35 [0,79; 7,02]	0,126	n.s.
Brustkorbschmerz	4 (11,4)	Nicht erreicht [-; -]	4 (9,8)	Nicht erreicht [39,7; -]	1,19 [0,30; 4,78]	0,804	n.s.
Erschöpfung	20 (57,1)	12,4 [4,3; -]	14 (34,1)	Nicht erreicht [27,0; -]	1,97 [1,00; 3,91]	0,051	n.s.
Schleimhautentzündung	10 (28,6)	Nicht erreicht [24,3; -]	7 (17,1)	Nicht erreicht [-; -]	1,78 [0,68; 4,68]	0,243	n.s.
Fieber	8 (22,9)	Nicht erreicht [29,0; -]	2 (4,9)	Nicht erreicht [40,9; -]	4,58 [0,96; 21,71]	0,055	n.s.
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	16 (45,7)	32,9 [11,9; -]	17 (41,5)	41,0 [15,6; -]	1,06 [0,53; 2,11]	0,875	0,875
Pneumonie	5 (14,3)	Nicht erreicht [-; -]	2 (4,9)	Nicht erreicht [-; -]	3,05 [0,59; 15,75]	0,182	n.s.
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	3 (8,6)	Nicht erreicht [-; -]	5 (12,2)	Nicht erreicht [41,6; -]	0,64 [0,15; 2,71]	0,546	0,789
Untersuchungen	20 (57,1)	19,1 [3,1; -]	28 (68,3)	12,7 [7,6; 17,0]	0,88 [0,49; 1,56]	0,656	0,848
Kreatinin im Blut erhöht	8 (22,9)	Nicht erreicht [-; -]	11 (26,8)	Nicht erreicht [36,0; -]	0,92 [0,37; 2,30]	0,863	n.s.
Neutrophilenzahl erniedrigt	9 (25,7)	Nicht erreicht [-; -]	12 (29,3)	Nicht erreicht [-; -]	0,94 [0,40; 2,24]	0,892	n.s.
Thrombozytenzahl vermindert	4 (11,4)	Nicht erreicht [-; -]	6 (14,6)	Nicht erreicht [-; -]	0,79 [0,22; 2,79]	0,711	n.s.
Gewicht erniedrigt	10 (28,6)	Nicht erreicht [45,0; -]	11 (26,8)	Nicht erreicht [29,3; -]	1,05 [0,44; 2,50]	0,912	n.s.
Leukozytenzahl erniedrigt	5 (14,3)	Nicht erreicht [-; -]	4 (9,8)	Nicht erreicht [-; -]	1,49 [0,40; 5,54]	0,554	n.s.
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	22 (62,9)	12,1 [3,0; 43,6]	27 (65,9)	17,0 [6,1; 24,7]	1,12 [0,64; 1,97]	0,698	0,848
Appetit vermindert	11 (31,4)	Nicht erreicht [47,1; -]	13 (31,7)	Nicht erreicht [24,7; -]	1,04 [0,47; 2,33]	0,920	n.s.
Dehydratation	8 (22,9)	Nicht erreicht [50,1; -]	6 (14,6)	Nicht erreicht [-; -]	1,59 [0,55; 4,60]	0,395	n.s.
Hypokaliaemie	6 (17,1)	Nicht erreicht [-; -]	8 (19,5)	Nicht erreicht [-; -]	0,92 [0,32; 2,66]	0,881	n.s.
Hypomagnesaemie	5 (14,3)	Nicht erreicht [-; -]	2 (4,9)	Nicht erreicht [-; -]	3,16 [0,61; 16,27]	0,170	n.s.
Hyponatriaemie	5 (14,3)	Nicht erreicht [-; -]	7 (17,1)	Nicht erreicht [-; -]	0,80 [0,25; 2,53]	0,702	n.s.
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	13 (37,1)	64,4 [31,4; -]	5 (12,2)	Nicht erreicht [46,7; -]	3,07 [1,08; 8,70]	0,035	0,214

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

Studie: KEYNOTE 590 <sup>a</sup>	Pembrolizumab + Chemotherapie (N <sup>b</sup> =35)		Chemotherapie (N <sup>b</sup> =41)		Pembrolizumab + Chemotherapie vs. Chemotherapie		
Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) <sup>c</sup>	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>d</sup> in Wochen [95 %-KI]	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>d</sup> in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio <sup>e</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>e,f</sup>	Adjustierter p-Wert <sup>g</sup>
Arthralgie	7 (20,0)	Nicht erreicht [45,7; -]	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0,011	n.s.
Myalgie	4 (11,4)	Nicht erreicht [50,0; -]	2 (4,9)	Nicht erreicht [-; -]	2,36 [0,43; 12,98]	0,323	n.s.
Erkrankungen des Nervensystems	19 (54,3)	19,4 [6,6; -]	24 (58,5)	18,1 [3,4; 30,1]	0,94 [0,52; 1,72]	0,849	0,875
Schwindelgefühl	4 (11,4)	Nicht erreicht [-; -]	5 (12,2)	Nicht erreicht [39,0; -]	0,87 [0,23; 3,26]	0,837	n.s.
Dysgeusie	4 (11,4)	Nicht erreicht [-; -]	5 (12,2)	Nicht erreicht [-; -]	0,92 [0,25; 3,41]	0,895	n.s.
Kopfschmerzen	5 (14,3)	Nicht erreicht [-; -]	4 (9,8)	Nicht erreicht [-; -]	1,31 [0,35; 4,98]	0,689	n.s.
Periphere Neuropathie	8 (22,9)	Nicht erreicht [37,7; -]	10 (24,4)	Nicht erreicht [28,6; -]	0,93 [0,37; 2,38]	0,885	n.s.
Periphere sensorische Neuropathie	3 (8,6)	Nicht erreicht [63,6; -]	6 (14,6)	Nicht erreicht [-; -]	0,53 [0,13; 2,16]	0,378	n.s.
Psychiatrische Erkrankungen	4 (11,4)	Nicht erreicht [65,1; -]	6 (14,6)	Nicht erreicht [-; -]	0,62 [0,17; 2,26]	0,470	0,789
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	8 (22,9)	Nicht erreicht [37,9; -]	12 (29,3)	Nicht erreicht [63,1; -]	0,73 [0,29; 1,81]	0,495	0,789
Akute Nierenschädigung	5 (14,3)	Nicht erreicht [-; -]	4 (9,8)	Nicht erreicht [-; -]	1,62 [0,43; 6,04]	0,472	n.s.
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	20 (57,1)	12,6 [5,3; -]	16 (39,0)	Nicht erreicht [15,3; -]	1,80 [0,93; 3,47]	0,082	0,347
Husten	7 (20,0)	Nicht erreicht [-; -]	4 (9,8)	Nicht erreicht [-; -]	2,17 [0,63; 7,41]	0,217	n.s.
Dyspnoe	4 (11,4)	Nicht erreicht [-; -]	4 (9,8)	Nicht erreicht [49,6; -]	1,18 [0,29; 4,77]	0,817	n.s.
Schluckauf	4 (11,4)	Nicht erreicht [-; -]	5 (12,2)	Nicht erreicht [-; -]	0,98 [0,26; 3,65]	0,975	n.s.
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	15 (42,9)	30,1 [19,3; -]	17 (41,5)	40,6 [14,1; -]	1,07 [0,54; 2,15]	0,839	0,875
Alopezie	4 (11,4)	Nicht erreicht [-; -]	5 (12,2)	Nicht erreicht [-; -]	0,98 [0,26; 3,67]	0,981	n.s.
Ausschlag	8 (22,9)	Nicht erreicht [47,4; -]	2 (4,9)	Nicht erreicht [-; -]	4,94 [1,05; 23,32]	0,044	n.s.
Gefäßerkrankungen	14 (40,0)	50,1 [12,0; -]	10 (24,4)	Nicht erreicht [-; -]	1,75 [0,77; 3,95]	0,181	0,513
Hypertonie	4 (11,4)	Nicht erreicht [-; -]	3 (7,3)	Nicht erreicht [-; -]	1,74 [0,39; 7,76]	0,471	n.s.
Hypotonie	5 (14,3)	Nicht erreicht [50,1; -]	1 (2,4)	Nicht erreicht [-; -]	4,95 [0,57; 43,08]	0,147	n.s.

Studie: KEYNOTE 590 <sup>a</sup>	Pembrolizumab + Chemotherapie (N <sup>b</sup> =35)		Chemotherapie (N <sup>b</sup> =41)		Pembrolizumab + Chemotherapie vs. Chemotherapie		
Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) <sup>c</sup>	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>d</sup> in Wochen [95 %-KI]	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>d</sup> in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio <sup>e</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>e,f</sup>	Adjustierter p-Wert <sup>g</sup>
<p>a: Datenschnitt: 09. Juli 2021</p> <p>b: Anzahl der Patient:innen: All-Participants-as-Treated Population mit Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs, Siewert Typ I und CPS <math>\geq 1</math></p> <p>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</p> <p>d: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten</p> <p>e: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate (Wald-Konfidenzintervall)</p> <p>f: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme)</p> <p>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</p> <p>CPS: Combined Positive Score; FDR: False Discovery Rate; KI: Konfidenzintervall; n.a.: not applicable (nicht anwendbar); n.s.: nicht signifikant (adjustierter p-Wert <math>\geq 0,05</math>); PT: Preferred Terms; SOC: Systemorganklasse</p>							

In der Studie KEYNOTE 590 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]: 1,52 [0,88; 2,61];  $p = 0,133$ ;  $p_{\text{adj}} = 0,452$ ). Innerhalb der SOC zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie hinsichtlich folgendem PT (Tabelle 4-87).

- Neutropenie (HR [95 %-KI]: 2,39 [1,08; 5,29];  $p = 0,031$ ;  $p_{\text{adj}} = \text{n.s.}$ ) (Abbildung 112)

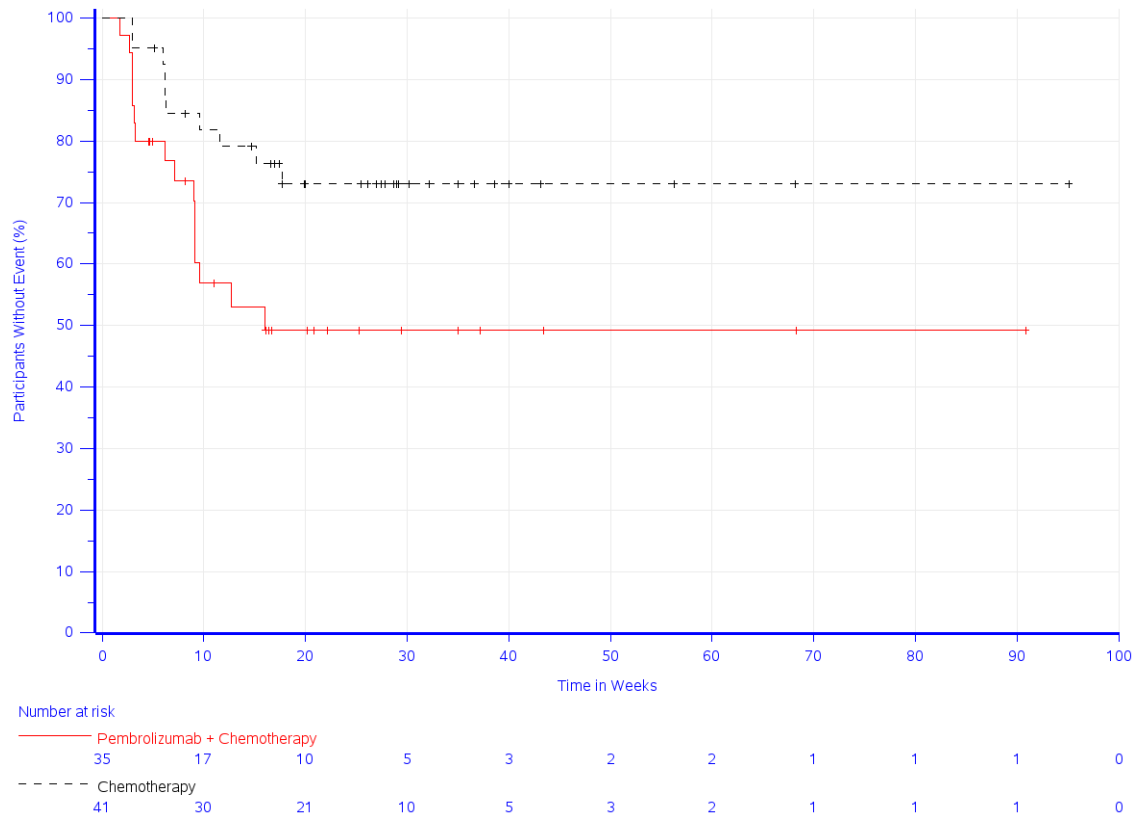
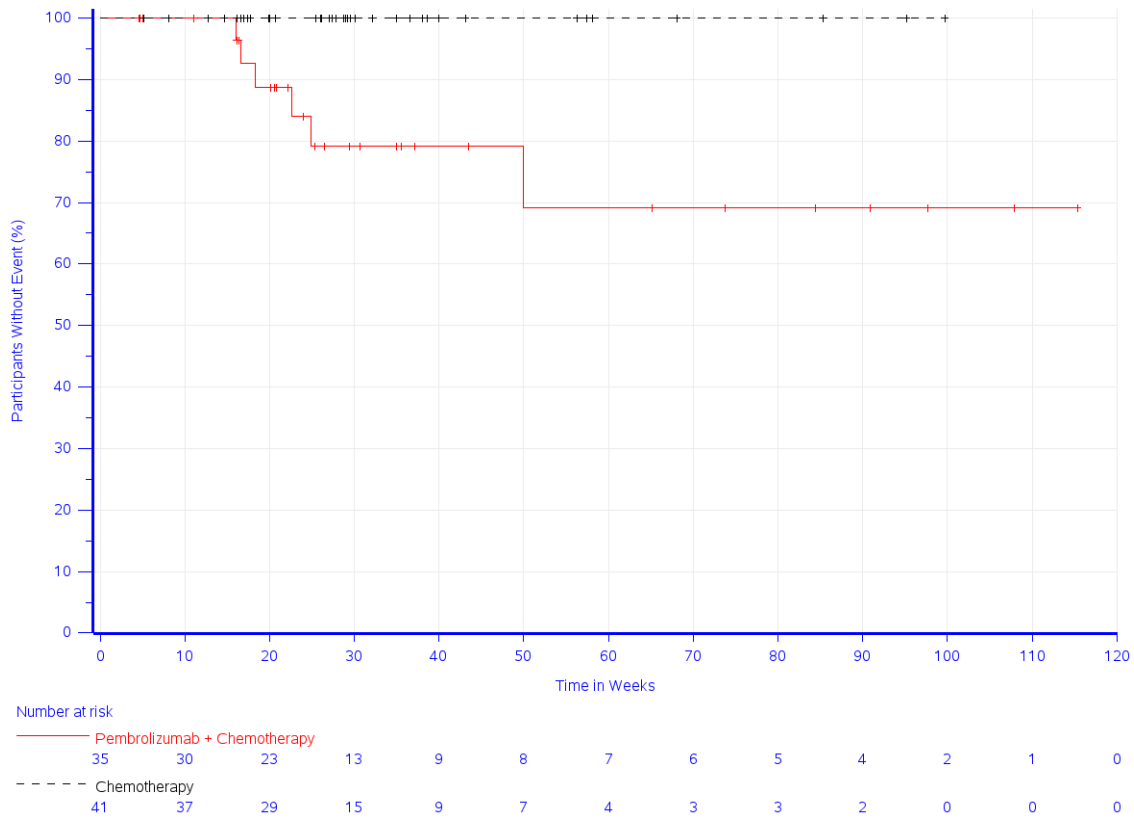


Abbildung 112: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Neutropenie für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) (KEYNOTE 590)

In der Studie KEYNOTE 590 zeigt sich für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) in der SOC Endokrine Erkrankungen (Tabelle 4-87, Abbildung 121) zwischen den Studienarmen ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie (HR [95 %-KI]: n.a. [n.a.; n.a.];  $p = 0,006$ ;  $p_{\text{adj}} = 0,101$ ). Innerhalb der SOC zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie hinsichtlich folgendem PT (Tabelle 4-87):

- Hypothyreose (HR [95 %-KI]: n.a. [n.a.; n.a.];  $p = 0,037$ ;  $p_{\text{adj}} = \text{n.s.}$ ) (Abbildung 114)



Study: KEYNOTE 590 (Database Cutoff Date: 09JUL2021)  
 Adverse Event - System Organ Class: Endocrine disorders

Abbildung 113: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Endokrine Erkrankungen für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) (KEYNOTE 590)

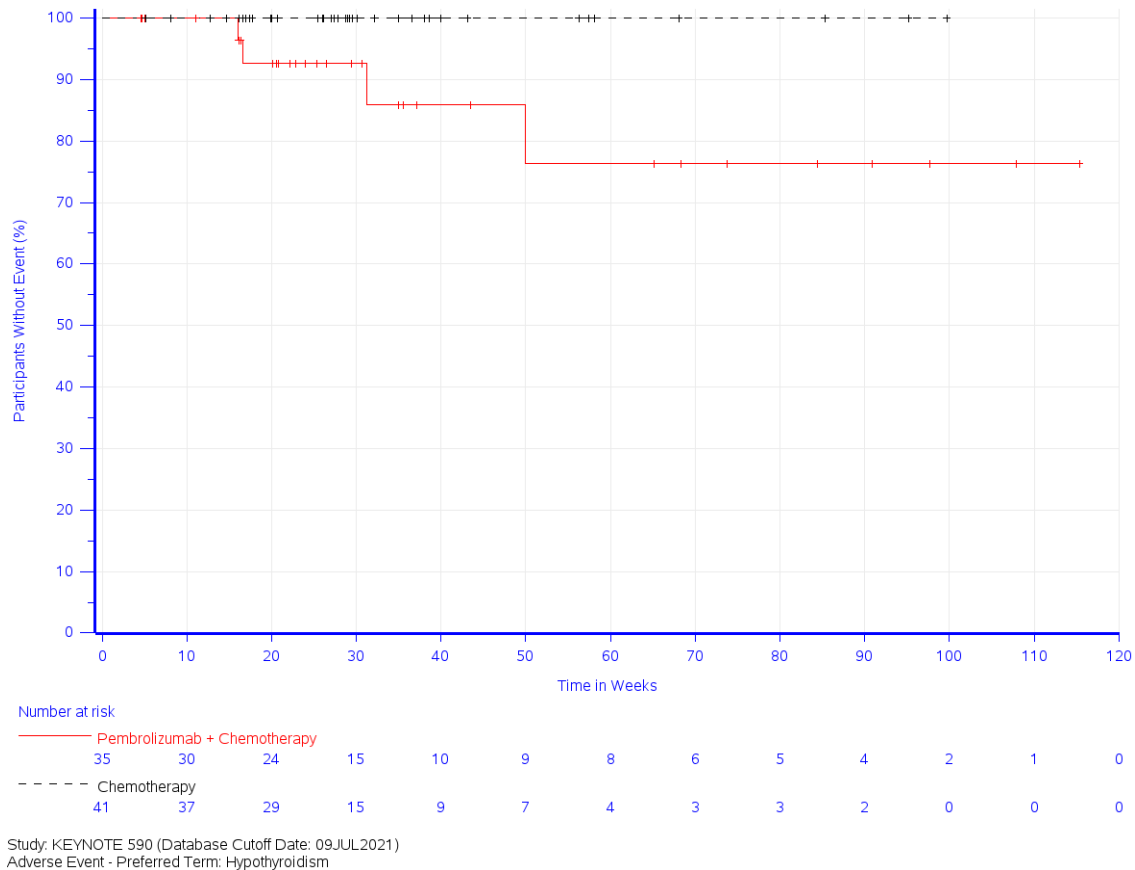


Abbildung 114: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Hypothyreose für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) (KEYNOTE 590)

In der Studie KEYNOTE 590 zeigt sich für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) in der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts kein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 1,16 [0,72; 1,87];  $p = 0,534$ ;  $p_{\text{adj}} = 0,789$ ). Innerhalb der SOC zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie hinsichtlich folgendem PT (Tabelle 4-87).

- Hämorrhoiden (HR [95 %-KI]: n.a. [n.a.; n.a.];  $p = 0,024$ ;  $p_{\text{adj}} = \text{n.s.}$ ) (Abbildung 115)



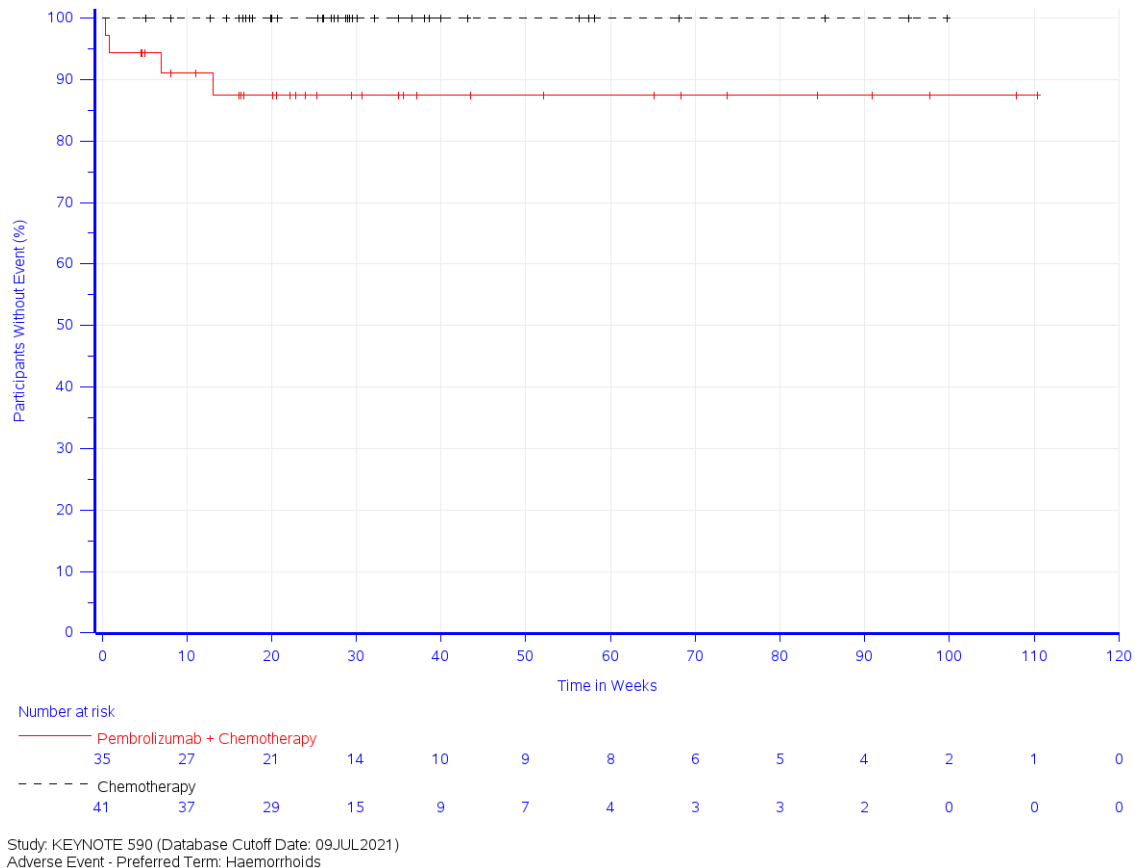
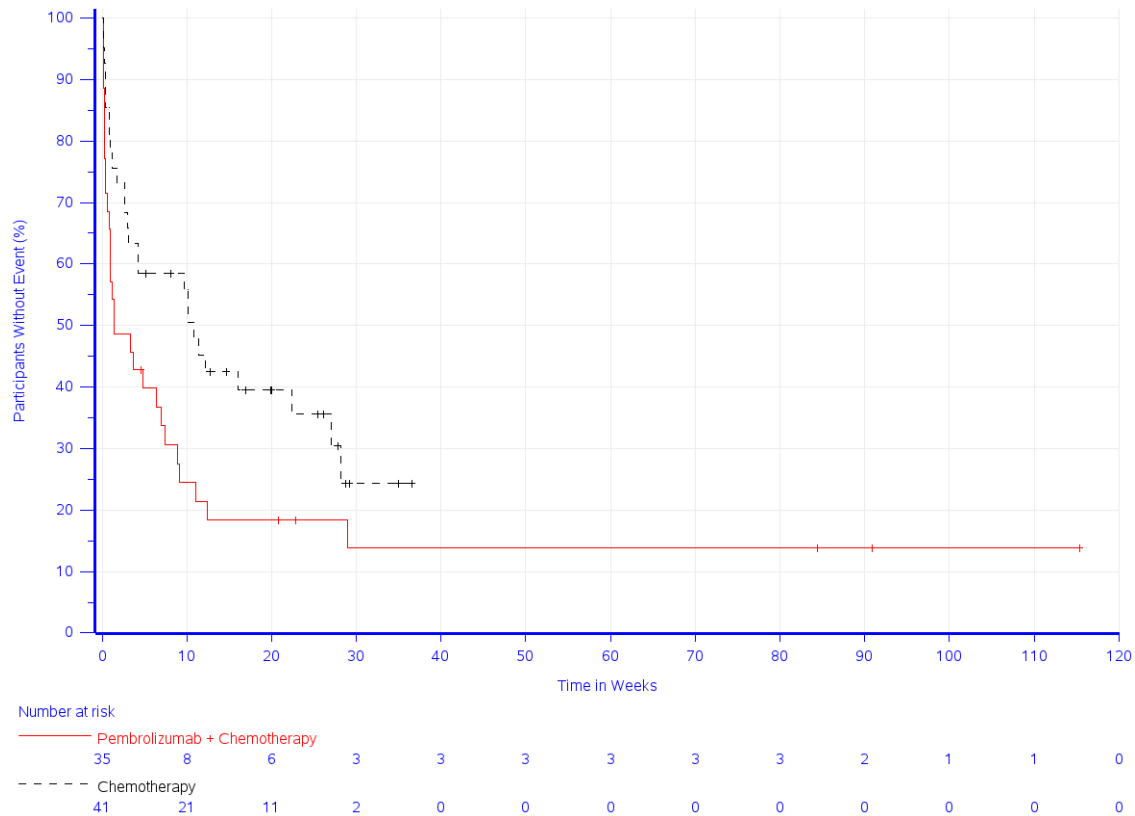


Abbildung 115: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Hämorrhoiden für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) (KEYNOTE 590)

In der Studie KEYNOTE 590 zeigt sich für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) in der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (Tabelle 4-87, Abbildung 116) zwischen den Studienarmen ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie (HR [95 %-KI]: 1,75 [1,03; 2,97];  $p = 0,038$ ;  $p_{\text{adj}} = 0,214$ ). Innerhalb der SOC zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich der PT (Tabelle 4-87).



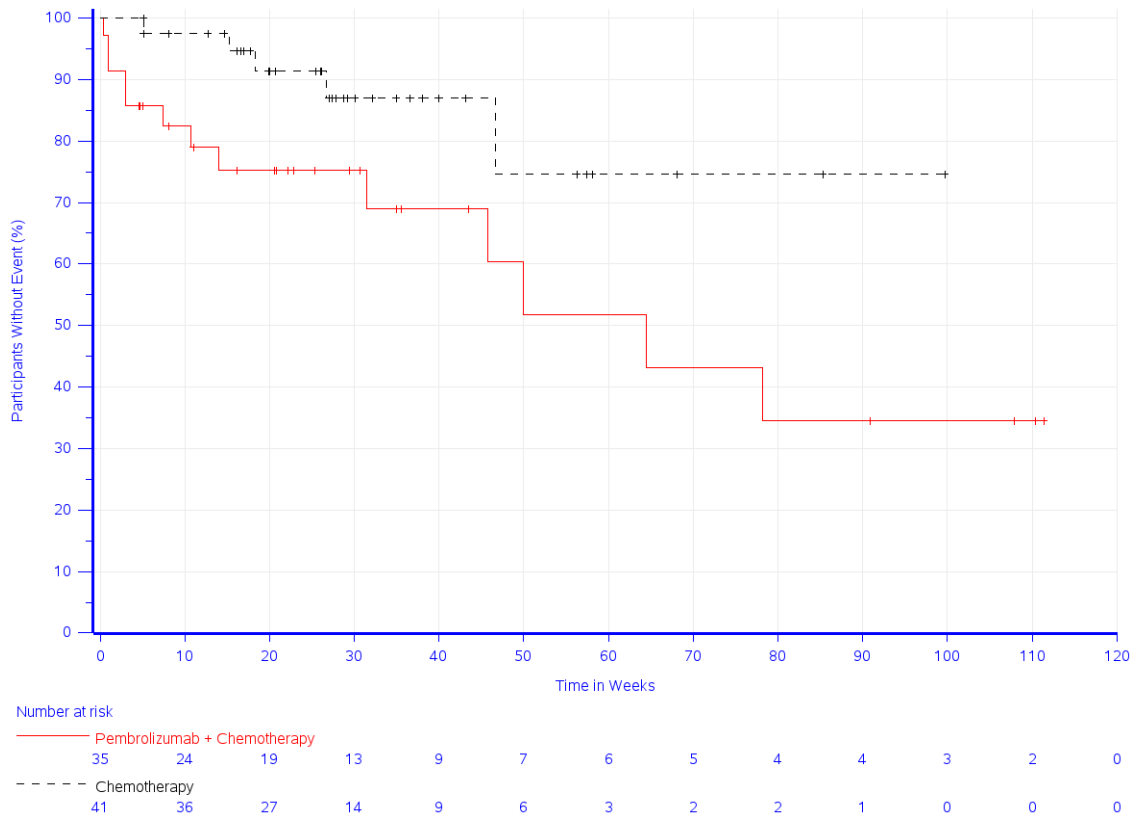
Study: KEYNOTE 590 (Database Cutoff Date: 09JUL2021)

Adverse Event - System Organ Class: General disorders and administration site conditions

Abbildung 116: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) (KEYNOTE 590)

In der Studie KEYNOTE 590 zeigt sich für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) in der SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (Tabelle 4-87, Abbildung 117) zwischen den Studienarmen ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie (HR [95 %-KI]: 3,07 [1,08; 8,70];  $p = 0,035$ ;  $p_{\text{adj}} = 0,214$ ). Innerhalb der SOC zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie hinsichtlich folgendem PT (Tabelle 4-87):

- Arthralgie (HR [95 %-KI]: n.a. [n.a.; n.a.];  $p = 0,011$ ;  $p_{\text{adj}} = \text{n.s.}$ ) (Abbildung 118)



Study: KEYNOTE 590 (Database Cutoff Date: 09JUL2021)  
 Adverse Event - System Organ Class: Musculoskeletal and connective tissue disorders

Abbildung 117: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) (KEYNOTE 590)

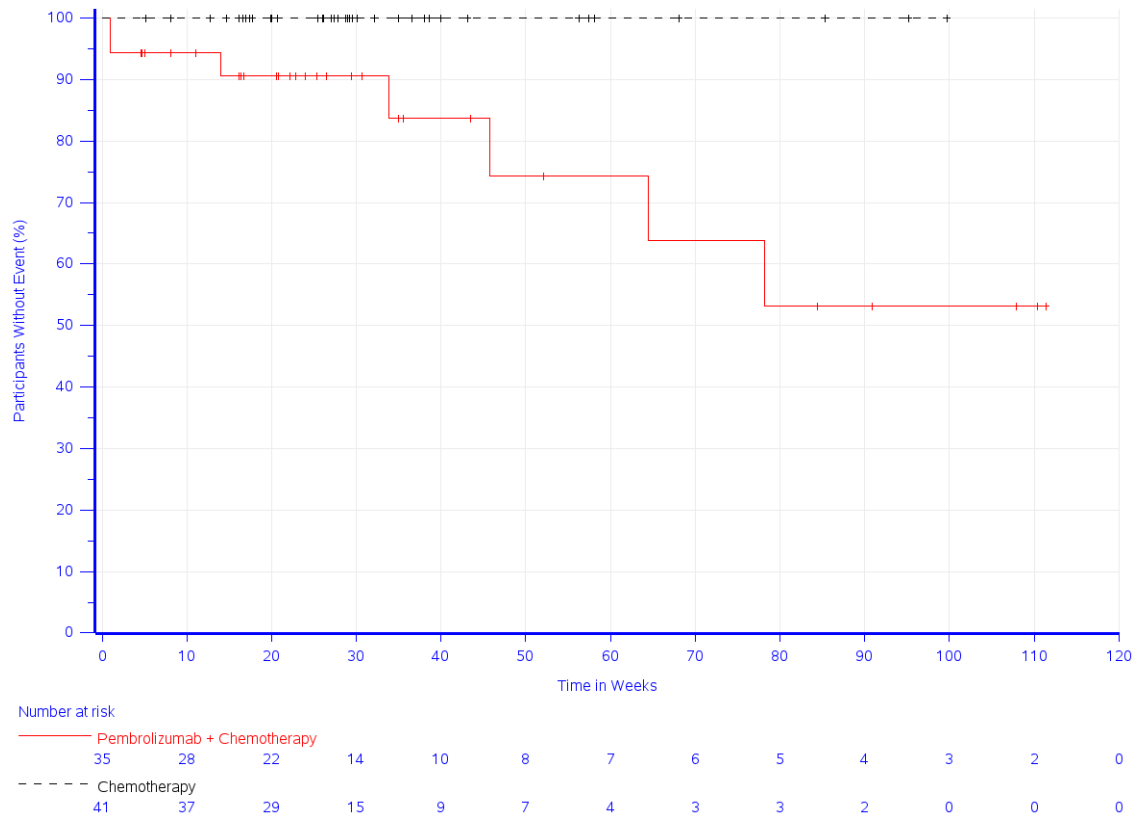
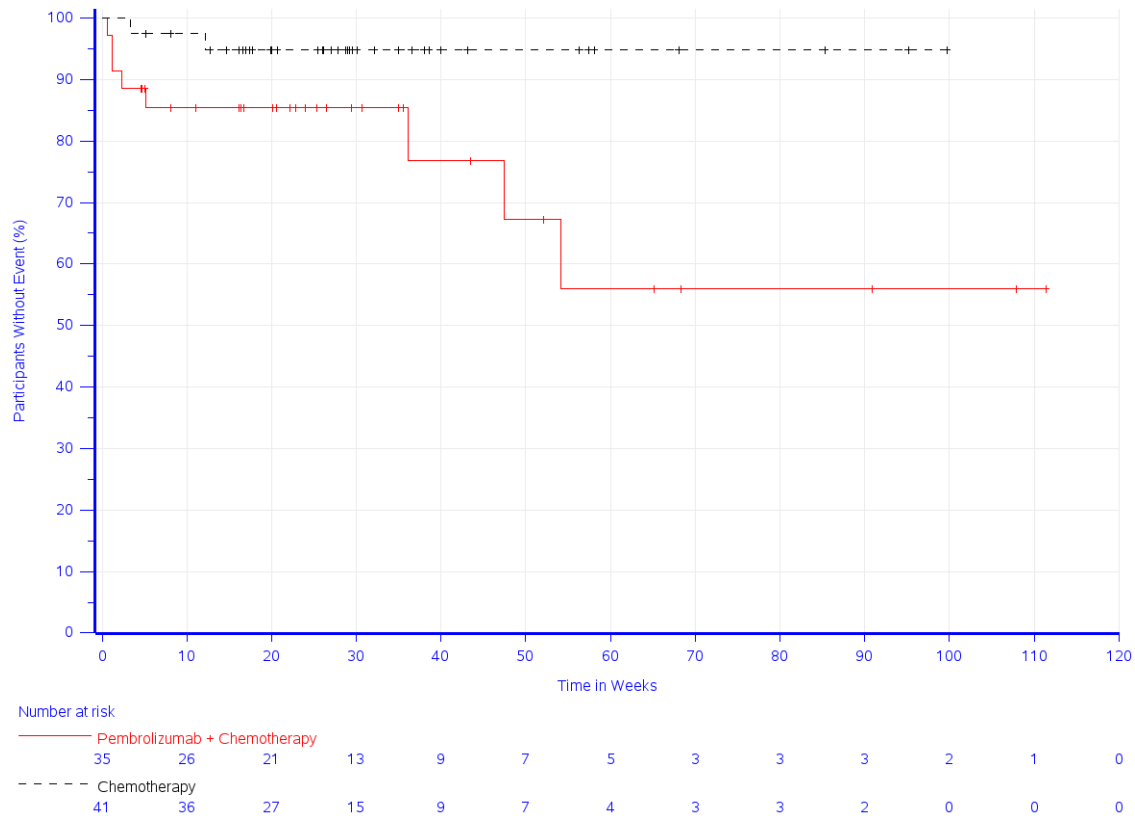


Abbildung 118: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Arthralgie für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) (KEYNOTE 590)

In der Studie KEYNOTE 590 zeigt sich für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) in der SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes kein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 1,07 [0,54; 2,15];  $p = 0,839$ ;  $p_{\text{adj}} = 0,875$ ). Innerhalb der SOC zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie hinsichtlich folgendem PT (Tabelle 4-87).

- Ausschlag (HR [95 %-KI]: 4,94 [1,05; 23,32];  $p = 0,044$ ;  $p_{\text{adj}} = \text{n.s.}$ ) (Abbildung 119)



Study: KEYNOTE 590 (Database Cutoff Date: 09JUL2021)  
 Adverse Event - Preferred Term: Rash

Abbildung 119: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Ausschlag für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) (KEYNOTE 590)

**Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT)**

Tabelle 4-88: Ergebnisse für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) aus der Studie KEYNOTE 590

Studie: KEYNOTE 590 <sup>a</sup>	Pembrolizumab + Chemotherapie (N <sup>b</sup> =35)		Chemotherapie (N <sup>b</sup> =41)		Pembrolizumab + Chemotherapie vs. Chemotherapie		
	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>d</sup> in Wochen [95 %-KI]	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>d</sup> in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio <sup>e</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>e,f</sup>	Adjustierter p-Wert <sup>g</sup>
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) <sup>c</sup>							
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	3 (8,6)	Nicht erreicht [-; -]	3 (7,3)	Nicht erreicht [-; -]	1,21 [0,25; 6,02]	0,812	0,845
Neutropenie	2 (5,7)	Nicht erreicht [-; -]	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0,123	n.s.
Herzerkrankungen	3 (8,6)	Nicht erreicht [-; -]	1 (2,4)	Nicht erreicht [49,7; -]	3,17 [0,33; 30,87]	0,320	0,457
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	10 (28,6)	Nicht erreicht [96,3; -]	5 (12,2)	Nicht erreicht [60,3; -]	2,22 [0,75; 6,58]	0,151	0,302
Dysphagie	2	Nicht erreicht	0	Nicht erreicht	n.a.	0,119	n.s.

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

Studie: KEYNOTE 590 <sup>a</sup>	Pembrolizumab + Chemotherapie (N <sup>b</sup> =35)		Chemotherapie (N <sup>b</sup> =41)		Pembrolizumab + Chemotherapie vs. Chemotherapie		
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) <sup>c</sup>	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>d</sup> in Wochen [95 %-KI]	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>d</sup> in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio <sup>e</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>e,f</sup>	Adjustierter p-Wert <sup>g</sup>
	(5,7)	[-; -]	(0,0)	[-; -]	[n.a.; n.a.]		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	4 (11,4)	Nicht erreicht [-; -]	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0,032	0,285
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	7 (20,0)	Nicht erreicht [-; -]	2 (4,9)	Nicht erreicht [-; -]	4,60 [0,96; 22,16]	0,057	0,285
Pneumonie	4 (11,4)	Nicht erreicht [-; -]	1 (2,4)	Nicht erreicht [-; -]	5,16 [0,58; 46,16]	0,143	n.s.
Untersuchungen	4 (11,4)	Nicht erreicht [-; -]	1 (2,4)	Nicht erreicht [-; -]	5,32 [0,59; 47,60]	0,135	0,302
Thrombozytenzahl vermindert	2 (5,7)	Nicht erreicht [-; -]	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0,110	n.s.
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	2 (5,7)	Nicht erreicht [-; -]	3 (7,3)	Nicht erreicht [-; -]	0,78 [0,13; 4,67]	0,786	0,845
Dehydratation	2 (5,7)	Nicht erreicht [-; -]	1 (2,4)	Nicht erreicht [-; -]	2,48 [0,23; 27,41]	0,458	n.s.
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	2 (5,7)	Nicht erreicht [-; -]	2 (4,9)	Nicht erreicht [-; -]	1,22 [0,17; 8,64]	0,845	0,845
Akute Nierenschädigung	2 (5,7)	Nicht erreicht [-; -]	1 (2,4)	Nicht erreicht [-; -]	2,37 [0,21; 26,12]	0,481	n.s.
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	5 (14,3)	Nicht erreicht [-; -]	2 (4,9)	Nicht erreicht [-; -]	3,02 [0,59; 15,59]	0,187	0,311
Pleuraerguss	2 (5,7)	Nicht erreicht [-; -]	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0,137	n.s.
Pneumonitis	2 (5,7)	Nicht erreicht [-; -]	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0,111	n.s.
Gefäßerkrankungen	2 (5,7)	Nicht erreicht [-; -]	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0,123	0,302

a: Datenschnitt: 09. Juli 2021

b: Anzahl der Patient:innen: All-Participants-as-Treated Population mit Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs, Siewert Typ I und CPS ≥ 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

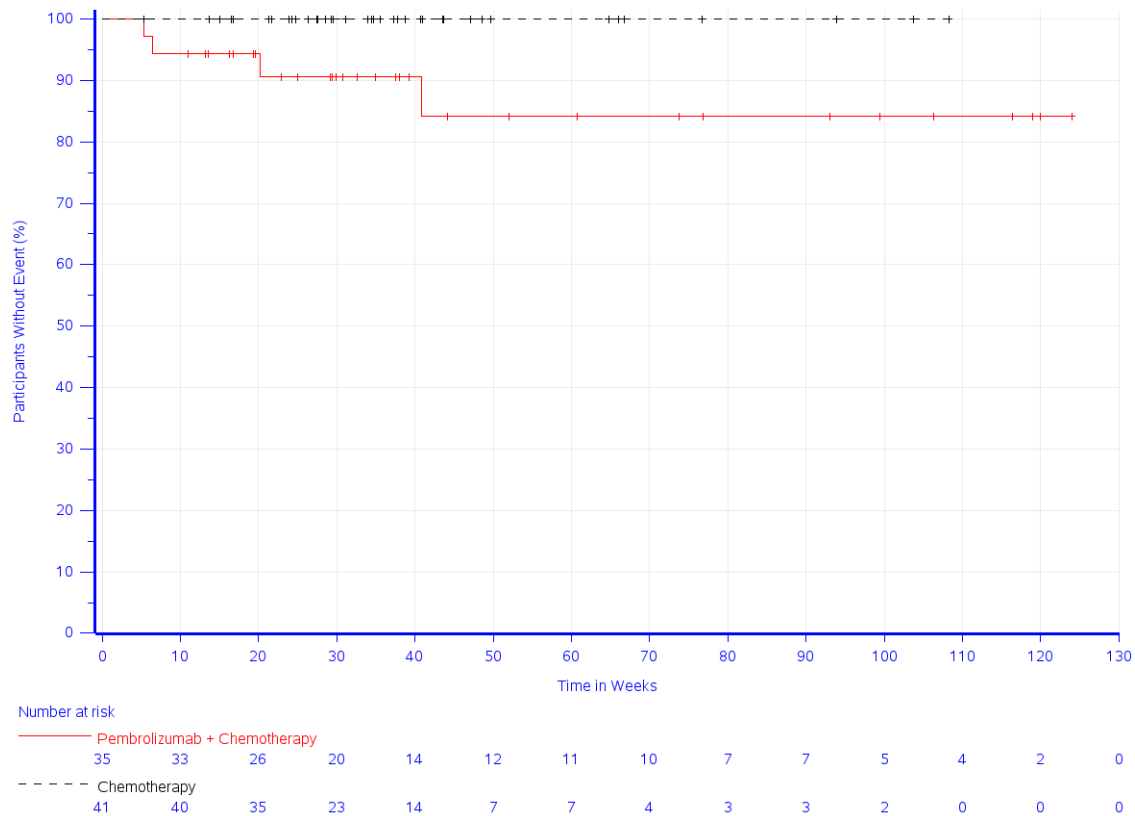
e: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate (Wald-Konfidenzintervall)

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

CPS: Combined Positive Score; FDR: False Discovery Rate; KI: Konfidenzintervall; n.a.: not applicable (nicht anwendbar); n.s.: nicht signifikant (adjustierter p-Wert ≥ 0,05); PT: Preferred Terms; SOC: Systemorganklasse

In der Studie KEYNOTE 590 zeigt sich für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) in der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (Tabelle 4-88, Abbildung 120) zwischen den Studienarmen ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie (HR [95 %-KI]: n.a.[n.a.; n.a.];  $p = 0,032$ ;  $p_{\text{adj}} = 0,285$ ). Innerhalb der SOC zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich der PT (Tabelle 4-88).



Study: KEYNOTE 590 (Database Cutoff Date: 09JUL2021)  
 Serious Adverse Event - System Organ Class: General disorders and administration site conditions

Abbildung 120: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) (KEYNOTE 590)

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

Tabelle 4-89: Ergebnisse für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) aus der Studie KEYNOTE 590

Studie: KEYNOTE 590 <sup>a</sup>	Pembrolizumab + Chemotherapie (N <sup>b</sup> =35)		Chemotherapie (N <sup>b</sup> =41)		Pembrolizumab + Chemotherapie vs. Chemotherapie		
	Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) <sup>c</sup>	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>d</sup> in Wochen [95 %-KI]	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>d</sup> in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio <sup>e</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>e,f</sup>
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	11 (31,4)	Nicht erreicht [9,9; -]	15 (36,6)	Nicht erreicht [17,9; -]	0,96 [0,44; 2,10]	0,927	0,927
Anaemie	4 (11,4)	Nicht erreicht [-; -]	8 (19,5)	Nicht erreicht [-; -]	0,59 [0,18; 1,96]	0,388	n.s.
Neutropenie	7 (20,0)	Nicht erreicht [-; -]	7 (17,1)	Nicht erreicht [-; -]	1,23 [0,43; 3,51]	0,696	n.s.
Thrombozytopenie	2 (5,7)	Nicht erreicht [-; -]	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0,116	n.s.
Herzerkrankungen	3 (8,6)	Nicht erreicht [-; -]	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0,057	0,628
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	13 (37,1)	96,3 [22,3; -]	13 (31,7)	60,3 [60,3; -]	1,04 [0,48; 2,26]	0,925	0,927
Diarrhoe	2 (5,7)	Nicht erreicht [-; -]	2 (4,9)	Nicht erreicht [-; -]	1,16 [0,16; 8,27]	0,879	n.s.
Dysphagie	3 (8,6)	Nicht erreicht [-; -]	2 (4,9)	Nicht erreicht [-; -]	1,65 [0,27; 9,98]	0,587	n.s.
Übelkeit	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	3 (7,3)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0,112	n.s.
Stomatitis	4 (11,4)	Nicht erreicht [-; -]	4 (9,8)	Nicht erreicht [-; -]	1,16 [0,29; 4,63]	0,835	n.s.
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	8 (22,9)	Nicht erreicht [50,0; -]	4 (9,8)	Nicht erreicht [-; -]	2,40 [0,72; 8,00]	0,154	0,803
Asthenie	5 (14,3)	Nicht erreicht [-; -]	1 (2,4)	Nicht erreicht [-; -]	5,48 [0,64; 47,13]	0,121	n.s.
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	6 (17,1)	Nicht erreicht [-; -]	5 (12,2)	Nicht erreicht [-; -]	1,49 [0,45; 4,88]	0,512	0,803
Pneumonie	3 (8,6)	Nicht erreicht [-; -]	1 (2,4)	Nicht erreicht [-; -]	3,56 [0,37; 34,24]	0,272	n.s.
Untersuchungen	12 (34,3)	Nicht erreicht [50,0; -]	10 (24,4)	51,0 [40,6; -]	1,37 [0,58; 3,22]	0,475	0,803
Kreatinin im Blut erhöht	3 (8,6)	Nicht erreicht [-; -]	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0,080	n.s.
Neutrophilenzahl erniedrigt	9 (25,7)	Nicht erreicht [-; -]	7 (17,1)	Nicht erreicht [-; -]	1,75 [0,65; 4,70]	0,268	n.s.
Gewicht erniedrigt	3 (8,6)	Nicht erreicht [81,1; -]	2 (4,9)	Nicht erreicht [51,0; -]	1,38 [0,22; 8,63]	0,729	n.s.
Leukozytenzahl erniedrigt	2 (5,7)	Nicht erreicht [-; -]	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0,111	n.s.
Stoffwechsel- und	8	Nicht erreicht	14	Nicht erreicht	0,66	0,348	0,803



Studie: KEYNOTE 590 <sup>a</sup>	Pembrolizumab + Chemotherapie (N <sup>b</sup> =35)		Chemotherapie (N <sup>b</sup> =41)		Pembrolizumab + Chemotherapie vs. Chemotherapie		
	Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) <sup>c</sup>	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>d</sup> in Wochen [95 %-KI]	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>d</sup> in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio <sup>e</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>e,f</sup>
Ernährungsstörungen	(22,9)	[-; -]	(34,1)	[27,0; -]	[0,28; 1,57]		
Dehydratation	3 (8,6)	Nicht erreicht [-; -]	3 (7,3)	Nicht erreicht [-; -]	1,22 [0,25; 6,04]	0,809	n.s.
Hypokaliaemie	4 (11,4)	Nicht erreicht [-; -]	3 (7,3)	Nicht erreicht [-; -]	1,67 [0,37; 7,46]	0,503	n.s.
Hyponatriaemie	3 (8,6)	Nicht erreicht [-; -]	5 (12,2)	Nicht erreicht [-; -]	0,71 [0,17; 2,98]	0,641	n.s.
Erkrankungen des Nervensystems	2 (5,7)	Nicht erreicht [-; -]	1 (2,4)	Nicht erreicht [-; -]	1,96 [0,18; 21,72]	0,584	0,803
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	2 (5,7)	Nicht erreicht [-; -]	2 (4,9)	Nicht erreicht [-; -]	1,24 [0,17; 8,82]	0,829	0,927
Akute Nierenschädigung	2 (5,7)	Nicht erreicht [-; -]	1 (2,4)	Nicht erreicht [-; -]	2,41 [0,22; 26,61]	0,472	n.s.
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	5 (14,3)	Nicht erreicht [-; -]	4 (9,8)	Nicht erreicht [-; -]	1,47 [0,39; 5,50]	0,567	0,803
Pneumonitis	2 (5,7)	Nicht erreicht [-; -]	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0,121	n.s.
Lungenembolie	2 (5,7)	Nicht erreicht [-; -]	1 (2,4)	Nicht erreicht [-; -]	2,40 [0,22; 26,52]	0,474	n.s.
Gefäßerkrankungen	6 (17,1)	Nicht erreicht [-; -]	4 (9,8)	Nicht erreicht [-; -]	1,96 [0,55; 6,95]	0,298	0,803
Hypertonie	3 (8,6)	Nicht erreicht [-; -]	1 (2,4)	Nicht erreicht [-; -]	3,88 [0,40; 37,33]	0,240	n.s.

a: Datenschnitt: 09. Juli 2021

b: Anzahl der Patient:innen: All-Participants-as-Treated Population mit Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs, Siewert Typ I und CPS ≥ 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

CPS: Combined Positive Score; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; FDR: False Discovery Rate; KI: Konfidenzintervall; n.a.: not applicable (nicht anwendbar); n.s.: nicht signifikant (adjustierter p-Wert ≥ 0,05); PT: Preferred Terms; SOC: Systemorganklasse

In der Studie KEYNOTE 590 zeigt sich für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) in keiner der SOC oder PT ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Tabelle 4-89).

Tabelle 4-90: Ergebnisse für den Endpunkt Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (SOC und PT) aus der Studie KEYNOTE 590

Studie: KEYNOTE 590 <sup>a</sup>	Patient:innen mit Ereignis n (%)	
	Pembrolizumab + Chemotherapie (N <sup>c</sup> = 35)	Chemotherapie (N <sup>c</sup> = 41)
<b>Therapieabbruch wegen Unerwünschter Ereignisse (SOC und PT)<sup>b</sup></b>		
Patient:innen mit mindestens einem unerwünschten Ereignis	13 (37,1)	6 (14,6)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	0 (0,0)	1 (2,4)
Neutropenie	0 (0,0)	1 (2,4)
Herzerkrankungen	2 (5,7)	0 (0,0)
Akutes Koronarsyndrom	1 (2,9)	0 (0,0)
Angina pectoris instabil	1 (2,9)	0 (0,0)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	1 (2,9)	0 (0,0)
Hypakusis	1 (2,9)	0 (0,0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	3 (8,6)	1 (2,4)
Duodenitis	1 (2,9)	0 (0,0)
Übelkeit	1 (2,9)	0 (0,0)
Pneumatosis intestinalis	0 (0,0)	1 (2,4)
Stomatitis	1 (2,9)	0 (0,0)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	1 (2,9)	1 (2,4)
Todesfall	1 (2,9)	0 (0,0)
Erschöpfung	0 (0,0)	1 (2,4)
Untersuchungen	3 (8,6)	2 (4,9)
Alaninaminotransferase erhöht	1 (2,9)	0 (0,0)
Aspartataminotransferase erhöht	1 (2,9)	0 (0,0)
Kreatinin im Blut erhöht	2 (5,7)	2 (4,9)
Erkrankungen des Nervensystems	1 (2,9)	0 (0,0)
Apoplektischer Insult	1 (2,9)	0 (0,0)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	1 (2,9)	0 (0,0)
Akute Nierenschädigung	1 (2,9)	0 (0,0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	2 (5,7)	1 (2,4)
Akute respiratorische Insuffizienz	0 (0,0)	1 (2,4)
Pneumonitis	1 (2,9)	0 (0,0)
Respiratorische Insuffizienz	1 (2,9)	0 (0,0)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	1 (2,9)	0 (0,0)
Palmar-plantares Erythrodysesthesiesyndrom	1 (2,9)	0 (0,0)
a: Datenschnitt: 09. Juli 2021		
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 mit Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs, Siewert Typ I und CPS ≥ 1		
CPS: Combined Positive Score; PT: Preferred Terms; SOC: Systemorganklasse		

In der Studie KEYNOTE 590 brachen im Interventionsarm 37,1 % und im Kontrollarm 14,6 % der Patient:innen die Therapie wegen unerwünschter Ereignisse (SOC und PT) ab (Tabelle 4-90). Die häufigste SOC mit Unerwünschten Ereignissen, die zum Therapieabbruch führten, war in beiden Studienarmen Untersuchungen (8,6 % vs. 4,9 %). Weitere häufige SOC waren Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (8,6 % vs. 2,4 %) und Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (5,7 % vs. 2,4 %) (Tabelle 4-90).

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

**Studie KEYNOTE 062*****Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT)***

Tabelle 4-91: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) aus der Studie KEYNOTE 062

Studie: KEYNOTE 062 <sup>a</sup>	Pembrolizumab + Chemotherapie (N <sup>b</sup> =249)		Chemotherapie (N <sup>b</sup> =244)		Pembrolizumab + Chemotherapie vs. Chemotherapie		
	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>d</sup> in Wochen [95 %-KI]	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>d</sup> in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio <sup>e</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>e,f</sup>	Adjustierter p-Wert <sup>g</sup>
Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) <sup>c</sup>							
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	166 (66,7)	9,0 [6,4; 12,1]	164 (67,2)	8,9 [6,1; 9,7]	0,94 [0,76; 1,16]	0,559	0,751
Anaemie	115 (46,2)	28,6 [18,6; -]	115 (47,1)	22,1 [16,0; 55,6]	0,93 [0,72; 1,20]	0,567	n.s.
Febrile Neutropenie	12 (4,8)	Nicht erreicht [-; -]	10 (4,1)	Nicht erreicht [-; -]	1,18 [0,51; 2,74]	0,695	n.s.
Leukopenie	21 (8,4)	Nicht erreicht [-; -]	26 (10,7)	Nicht erreicht [-; -]	0,75 [0,42; 1,34]	0,337	n.s.
Neutropenie	94 (37,8)	Nicht erreicht [76,0; -]	102 (41,8)	Nicht erreicht [18,3; -]	0,86 [0,65; 1,13]	0,276	n.s.
Thrombozytopenie	29 (11,6)	Nicht erreicht [-; -]	28 (11,5)	Nicht erreicht [-; -]	0,94 [0,56; 1,58]	0,817	n.s.
Herzerkrankungen	18 (7,2)	Nicht erreicht [-; -]	13 (5,3)	Nicht erreicht [102,4; -]	1,26 [0,62; 2,58]	0,527	0,751
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	37 (14,9)	120,6 [-; -]	34 (13,9)	Nicht erreicht [-; -]	1,01 [0,63; 1,61]	0,967	0,995
Tinnitus	22 (8,8)	Nicht erreicht [-; -]	20 (8,2)	Nicht erreicht [-; -]	1,02 [0,56; 1,88]	0,939	n.s.
Endokrine Erkrankungen	41 (16,5)	Nicht erreicht [-; -]	11 (4,5)	Nicht erreicht [107,0; -]	3,31 [1,70; 6,45]	< 0,001	0,009
Hyperthyreose	11 (4,4)	Nicht erreicht [-; -]	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0,001	0,002
Hypothyreose	29 (11,6)	Nicht erreicht [-; -]	10 (4,1)	Nicht erreicht [107,0; -]	2,46 [1,19; 5,06]	0,015	0,015
Augenerkrankungen	18 (7,2)	Nicht erreicht [-; -]	8 (3,3)	Nicht erreicht [-; -]	2,17 [0,94; 5,00]	0,068	0,227
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	218 (87,6)	0,9 [0,7; 1,1]	208 (85,2)	1,0 [0,7; 1,4]	1,10 [0,91; 1,32]	0,349	0,635
Bauch aufgetrieben	10 (4,0)	Nicht erreicht [-; -]	10 (4,1)	Nicht erreicht [-; -]	0,76 [0,31; 1,85]	0,544	n.s.
Abdominalschmerz	44 (17,7)	Nicht erreicht [-; -]	43 (17,6)	Nicht erreicht [66,0; -]	0,87 [0,57; 1,33]	0,515	n.s.
Schmerzen Oberbauch	25 (10,0)	Nicht erreicht [-; -]	23 (9,4)	Nicht erreicht [-; -]	0,96 [0,55; 1,70]	0,897	n.s.
Aszites	11 (4,4)	Nicht erreicht [-; -]	16 (6,6)	Nicht erreicht [-; -]	0,57 [0,26; 1,23]	0,149	n.s.
Verstopfung	72 (28,9)	Nicht erreicht [-; -]	68 (27,9)	Nicht erreicht [97,1; -]	1,00 [0,72; 1,40]	0,982	n.s.
Diarrhoe	85 (34,1)	113,0 [66,0; -]	77 (31,6)	Nicht erreicht [89,7; -]	1,02 [0,75; 1,39]	0,907	n.s.
Mundtrockenheit	11 (4,4)	Nicht erreicht [-; -]	8 (3,3)	Nicht erreicht [-; -]	1,30 [0,52; 3,23]	0,577	n.s.

Studie: KEYNOTE 062 <sup>a</sup>	Pembrolizumab + Chemotherapie (N <sup>b</sup> =249)		Chemotherapie (N <sup>b</sup> =244)		Pembrolizumab + Chemotherapie vs. Chemotherapie		
	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>d</sup> in Wochen [95 %-KI]	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>d</sup> in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio <sup>e</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>e,f</sup>	Adjustierter p-Wert <sup>g</sup>
Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) <sup>c</sup>							
Dyspepsie	13 (5,2)	Nicht erreicht [-; -]	11 (4,5)	Nicht erreicht [-; -]	1,08 [0,48; 2,41]	0,851	n.s.
Dysphagie	17 (6,8)	Nicht erreicht [-; -]	21 (8,6)	Nicht erreicht [-; -]	0,64 [0,33; 1,22]	0,173	n.s.
Gastroesophageale Refluxerkrankung	6 (2,4)	Nicht erreicht [-; -]	13 (5,3)	Nicht erreicht [-; -]	0,42 [0,16; 1,12]	0,082	n.s.
Übelkeit	161 (64,7)	5,0 [2,3; 9,1]	131 (53,7)	16,4 [4,9; 34,6]	1,33 [1,06; 1,68]	0,015	n.s.
Stomatitis	34 (13,7)	Nicht erreicht [-; -]	38 (15,6)	Nicht erreicht [-; -]	0,84 [0,53; 1,34]	0,465	n.s.
Erbrechen	86 (34,5)	113,7 [60,7; -]	85 (34,8)	Nicht erreicht [58,7; -]	0,89 [0,66; 1,20]	0,454	n.s.
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	175 (70,3)	6,1 [3,6; 8,3]	157 (64,3)	9,1 [5,0; 14,7]	1,10 [0,88; 1,36]	0,401	0,668
Asthenie	42 (16,9)	Nicht erreicht [-; -]	48 (19,7)	Nicht erreicht [105,9; -]	0,78 [0,51; 1,18]	0,231	n.s.
Brustkorbschmerz	14 (5,6)	Nicht erreicht [-; -]	8 (3,3)	Nicht erreicht [-; -]	1,43 [0,59; 3,42]	0,426	n.s.
Erschöpfung	107 (43,0)	45,1 [20,1; -]	75 (30,7)	Nicht erreicht [57,1; -]	1,46 [1,09; 1,97]	0,011	n.s.
Schleimhautentzündung	42 (16,9)	Nicht erreicht [-; -]	36 (14,8)	Nicht erreicht [-; -]	1,10 [0,70; 1,72]	0,677	n.s.
Oedem peripher	16 (6,4)	Nicht erreicht [-; -]	19 (7,8)	Nicht erreicht [-; -]	0,69 [0,35; 1,35]	0,283	n.s.
Fieber	37 (14,9)	Nicht erreicht [-; -]	28 (11,5)	Nicht erreicht [-; -]	1,18 [0,72; 1,93]	0,506	n.s.
Leber- und Gallenerkrankungen	12 (4,8)	Nicht erreicht [-; -]	5 (2,0)	Nicht erreicht [-; -]	2,06 [0,72; 5,87]	0,175	0,438
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	105 (42,2)	48,4 [30,4; 71,7]	85 (34,8)	75,9 [48,9; -]	1,16 [0,87; 1,54]	0,310	0,621
Pneumonie	20 (8,0)	Nicht erreicht [-; -]	10 (4,1)	Nicht erreicht [-; -]	1,74 [0,81; 3,74]	0,155	n.s.
Infektion der oberen Atemwege	12 (4,8)	Nicht erreicht [-; -]	9 (3,7)	Nicht erreicht [-; -]	1,07 [0,45; 2,57]	0,873	n.s.
Harnwegsinfektion	8 (3,2)	Nicht erreicht [-; -]	13 (5,3)	Nicht erreicht [-; -]	0,50 [0,21; 1,22]	0,128	n.s.
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	25 (10,0)	Nicht erreicht [-; -]	24 (9,8)	Nicht erreicht [89,9; -]	0,86 [0,49; 1,51]	0,601	0,751
Untersuchungen	146 (58,6)	14,9 [10,0; 22,1]	117 (48,0)	26,7 [20,0; 47,9]	1,35 [1,06; 1,72]	0,017	0,112
Aspartataminotransferase erhoeht	9 (3,6)	Nicht erreicht [-; -]	12 (4,9)	Nicht erreicht [-; -]	0,64 [0,26; 1,52]	0,310	n.s.
Bilirubin im Blut erhoeht	6 (2,4)	Nicht erreicht [-; -]	11 (4,5)	Nicht erreicht [-; -]	0,45 [0,17; 1,24]	0,124	n.s.
Kreatinin im Blut erhoeht	29 (11,6)	Nicht erreicht [-; -]	35 (14,3)	Nicht erreicht [-; -]	0,72 [0,44; 1,18]	0,190	n.s.

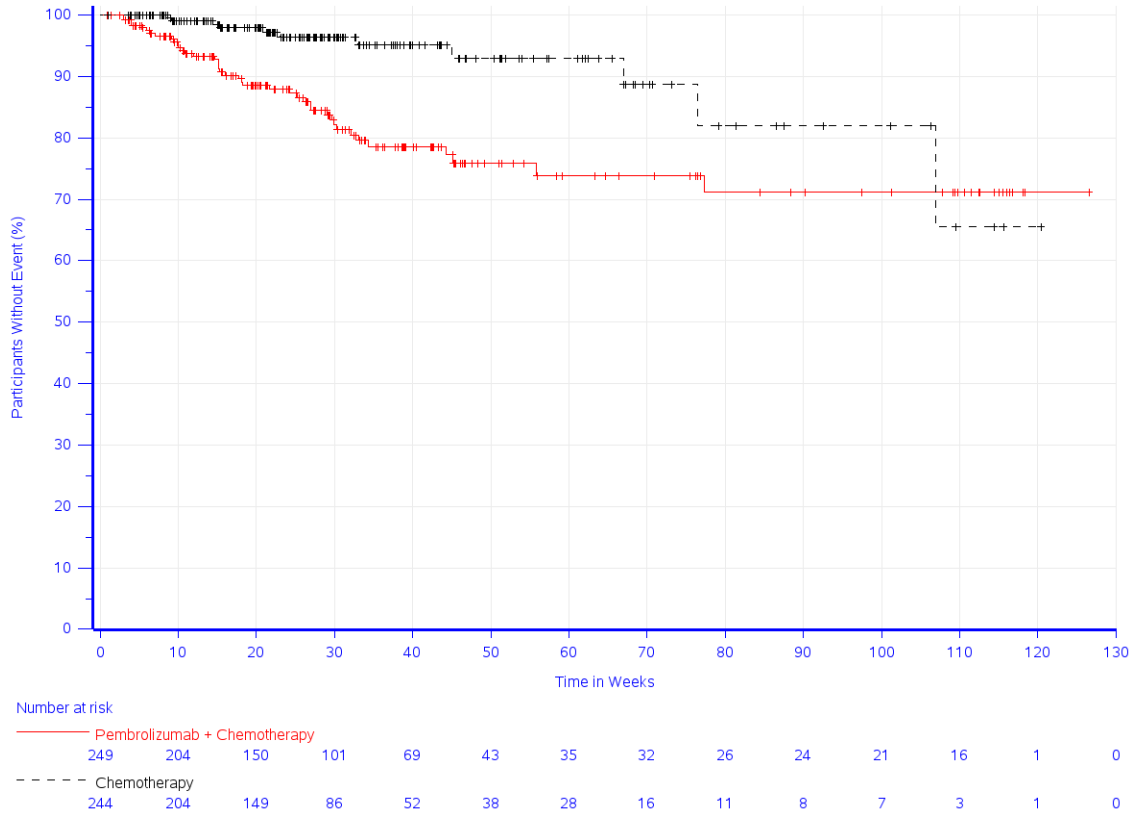
Studie: KEYNOTE 062 <sup>a</sup>	Pembrolizumab + Chemotherapie (N <sup>b</sup> =249)		Chemotherapie (N <sup>b</sup> =244)		Pembrolizumab + Chemotherapie vs. Chemotherapie		
Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) <sup>c</sup>	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>d</sup> in Wochen [95 %-KI]	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>d</sup> in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio <sup>e</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>e,f</sup>	Adjustierter p-Wert <sup>g</sup>
Neutrophilenzahl erniedrigt	59 (23,7)	Nicht erreicht [-; -]	40 (16,4)	Nicht erreicht [-; -]	1,52 [1,02; 2,27]	0,041	n.s.
Thrombozytenzahl vermindert	23 (9,2)	Nicht erreicht [-; -]	17 (7,0)	Nicht erreicht [-; -]	1,30 [0,69; 2,43]	0,416	n.s.
Gewicht erniedrigt	53 (21,3)	Nicht erreicht [-; -]	33 (13,5)	Nicht erreicht [-; -]	1,54 [1,00; 2,38]	0,053	n.s.
Leukozytenzahl erniedrigt	30 (12,0)	Nicht erreicht [-; -]	25 (10,2)	Nicht erreicht [-; -]	1,21 [0,71; 2,06]	0,481	n.s.
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	147 (59,0)	17,3 [11,3; 22,6]	147 (60,2)	13,1 [9,1; 19,1]	0,94 [0,75; 1,18]	0,584	0,751
Appetit vermindert	94 (37,8)	Nicht erreicht [42,1; -]	92 (37,7)	67,6 [42,1; -]	0,94 [0,71; 1,26]	0,697	n.s.
Dehydratation	18 (7,2)	Nicht erreicht [-; -]	23 (9,4)	Nicht erreicht [-; -]	0,74 [0,40; 1,38]	0,345	n.s.
Hyperglykaemie	12 (4,8)	Nicht erreicht [-; -]	4 (1,6)	Nicht erreicht [-; -]	2,66 [0,86; 8,28]	0,091	n.s.
Hypalbuminaemie	17 (6,8)	Nicht erreicht [-; -]	23 (9,4)	Nicht erreicht [-; -]	0,67 [0,36; 1,26]	0,216	n.s.
Hypokalzaemie	15 (6,0)	Nicht erreicht [-; -]	14 (5,7)	Nicht erreicht [-; -]	1,01 [0,49; 2,09]	0,985	n.s.
Hypokaliaemie	35 (14,1)	Nicht erreicht [-; -]	43 (17,6)	Nicht erreicht [-; -]	0,74 [0,47; 1,16]	0,187	n.s.
Hypomagnesaemie	34 (13,7)	Nicht erreicht [-; -]	33 (13,5)	Nicht erreicht [-; -]	0,94 [0,58; 1,52]	0,803	n.s.
Hyponatriaemie	13 (5,2)	Nicht erreicht [-; -]	21 (8,6)	Nicht erreicht [-; -]	0,56 [0,28; 1,13]	0,105	n.s.
Hypophosphataemie	15 (6,0)	Nicht erreicht [-; -]	9 (3,7)	Nicht erreicht [99,1; -]	1,50 [0,65; 3,44]	0,342	n.s.
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	59 (23,7)	Nicht erreicht [77,1; -]	54 (22,1)	Nicht erreicht [74,1; -]	0,96 [0,66; 1,39]	0,830	0,923
Arthralgie	22 (8,8)	Nicht erreicht [-; -]	7 (2,9)	Nicht erreicht [-; -]	2,62 [1,12; 6,16]	0,027	n.s.
Rueckenschmerzen	14 (5,6)	Nicht erreicht [-; -]	16 (6,6)	Nicht erreicht [-; -]	0,74 [0,36; 1,52]	0,416	n.s.
Myalgie	4 (1,6)	Nicht erreicht [-; -]	10 (4,1)	Nicht erreicht [-; -]	0,32 [0,10; 1,05]	0,059	n.s.
Schmerz in einer Extremitaet	17 (6,8)	Nicht erreicht [-; -]	8 (3,3)	Nicht erreicht [-; -]	1,91 [0,82; 4,44]	0,131	n.s.
Erkrankungen des Nervensystems	116 (46,6)	22,9 [19,1; 41,0]	93 (38,1)	39,4 [28,9; -]	1,23 [0,93; 1,61]	0,143	0,408
Schwindelgefuehl	21 (8,4)	Nicht erreicht [-; -]	16 (6,6)	Nicht erreicht [-; -]	1,22 [0,63; 2,33]	0,556	n.s.
Dysgeusie	15 (6,0)	Nicht erreicht [-; -]	20 (8,2)	Nicht erreicht [-; -]	0,71 [0,36; 1,38]	0,311	n.s.
Kopfschmerzen	24 (9,6)	Nicht erreicht [-; -]	16 (6,6)	Nicht erreicht [-; -]	1,42 [0,75; 2,68]	0,277	n.s.
Periphere Neuropathie	31	Nicht erreicht	16	Nicht erreicht	1,73	0,074	n.s.

Studie: KEYNOTE 062 <sup>a</sup>	Pembrolizumab + Chemotherapie (N <sup>b</sup> =249)		Chemotherapie (N <sup>b</sup> =244)		Pembrolizumab + Chemotherapie vs. Chemotherapie		
Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) <sup>c</sup>	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>d</sup> in Wochen [95 %-KI]	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>d</sup> in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio <sup>e</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>e,f</sup>	Adjustierter p-Wert <sup>g</sup>
	(12,4)	[-; -]	(6,6)	[-; -]	[0,95; 3,17]		
Paraesthesie	12 (4,8)	Nicht erreicht [-; -]	9 (3,7)	Nicht erreicht [-; -]	1,04 [0,44; 2,50]	0,924	n.s.
Periphere sensorische Neuropathie	34 (13,7)	Nicht erreicht [-; -]	16 (6,6)	Nicht erreicht [-; -]	1,90 [1,05; 3,45]	0,034	n.s.
Psychiatrische Erkrankungen	36 (14,5)	Nicht erreicht [-; -]	41 (16,8)	Nicht erreicht [-; -]	0,78 [0,50; 1,23]	0,283	0,621
Schlaflosigkeit	18 (7,2)	Nicht erreicht [-; -]	22 (9,0)	Nicht erreicht [-; -]	0,72 [0,38; 1,35]	0,302	n.s.
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	41 (16,5)	Nicht erreicht [-; -]	40 (16,4)	Nicht erreicht [-; -]	0,93 [0,60; 1,44]	0,743	0,874
Akute Nierenschädigung	13 (5,2)	Nicht erreicht [-; -]	16 (6,6)	Nicht erreicht [-; -]	0,75 [0,36; 1,57]	0,452	n.s.
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	13 (5,2)	Nicht erreicht [-; -]	3 (1,2)	Nicht erreicht [-; -]	3,73 [1,06; 13,17]	0,041	0,163
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	81 (32,5)	91,4 [63,1; -]	72 (29,5)	83,1 [65,6; -]	1,00 [0,73; 1,38]	0,995	0,995
Husten	24 (9,6)	Nicht erreicht [-; -]	23 (9,4)	Nicht erreicht [-; -]	0,87 [0,49; 1,54]	0,625	n.s.
Dyspnoe	19 (7,6)	Nicht erreicht [-; -]	10 (4,1)	Nicht erreicht [-; -]	1,68 [0,78; 3,62]	0,186	n.s.
Epistaxis	5 (2,0)	Nicht erreicht [-; -]	10 (4,1)	Nicht erreicht [-; -]	0,48 [0,17; 1,42]	0,186	n.s.
Schluckauf	16 (6,4)	Nicht erreicht [-; -]	12 (4,9)	Nicht erreicht [-; -]	1,26 [0,60; 2,67]	0,543	n.s.
Lungenembolie	12 (4,8)	Nicht erreicht [-; -]	18 (7,4)	Nicht erreicht [-; -]	0,59 [0,28; 1,23]	0,157	n.s.
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	124 (49,8)	26,0 [17,0; 39,0]	91 (37,3)	54,4 [33,1; -]	1,34 [1,02; 1,75]	0,035	0,163
Alopezie	19 (7,6)	Nicht erreicht [-; -]	11 (4,5)	Nicht erreicht [-; -]	1,67 [0,79; 3,51]	0,177	n.s.
Trockene Haut	15 (6,0)	Nicht erreicht [-; -]	15 (6,1)	Nicht erreicht [-; -]	0,82 [0,40; 1,69]	0,597	n.s.
Palmar-plantares Erythrodysesthesiesyndrom	60 (24,1)	Nicht erreicht [100,1; -]	46 (18,9)	Nicht erreicht [-; -]	1,20 [0,82; 1,77]	0,348	n.s.
Juckreiz	21 (8,4)	Nicht erreicht [-; -]	8 (3,3)	Nicht erreicht [-; -]	2,10 [0,93; 4,77]	0,075	n.s.
Ausschlag	31 (12,4)	Nicht erreicht [-; -]	15 (6,1)	Nicht erreicht [99,6; -]	1,90 [1,02; 3,54]	0,042	n.s.
Hauthyperpigmentierung	12 (4,8)	Nicht erreicht [-; -]	6 (2,5)	Nicht erreicht [-; -]	1,97 [0,74; 5,26]	0,174	n.s.
Gefäßerkrankungen	39 (15,7)	Nicht erreicht [-; -]	56 (23,0)	Nicht erreicht [78,1; -]	0,60 [0,40; 0,90]	0,015	0,112
Hypertonie	11 (4,4)	Nicht erreicht [-; -]	12 (4,9)	Nicht erreicht [-; -]	0,81 [0,35; 1,84]	0,607	n.s.

Studie: KEYNOTE 062 <sup>a</sup>	Pembrolizumab + Chemotherapie (N <sup>b</sup> =249)		Chemotherapie (N <sup>b</sup> =244)		Pembrolizumab + Chemotherapie vs. Chemotherapie		
Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) <sup>c</sup>	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>d</sup> in Wochen [95 %-KI]	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>d</sup> in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio <sup>e</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>e,f</sup>	Adjustierter p-Wert <sup>g</sup>
<p>a: Datenschnitt: 19. April 2021</p> <p>b: Anzahl der Patient:innen: All-Participants-As-Treated Population mit CPS <math>\geq 1</math></p> <p>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</p> <p>d: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten</p> <p>e: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate (Wald-Konfidenzintervall)</p> <p>f: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme)</p> <p>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</p> <p>CPS: Combined Positive Score; FDR: False Discovery Rate; KI: Konfidenzintervall; n.a.: not applicable (nicht anwendbar); n.s.: nicht signifikant (adjustierter p-Wert <math>\geq 0,05</math>); PT: Preferred Terms; SOC: Systemorganklasse</p>							

In der Studie KEYNOTE 062 zeigt sich für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) in der SOC Endokrine Erkrankungen (Tabelle 4-91, Abbildung 121) zwischen den Studienarmen ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie (HR [95 %-KI]: 3,31 [1,70; 6,45];  $p < 0,001$ ;  $p_{\text{adj}} = 0,009$ ). Innerhalb der SOC zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie hinsichtlich folgender PT (Tabelle 4-91):

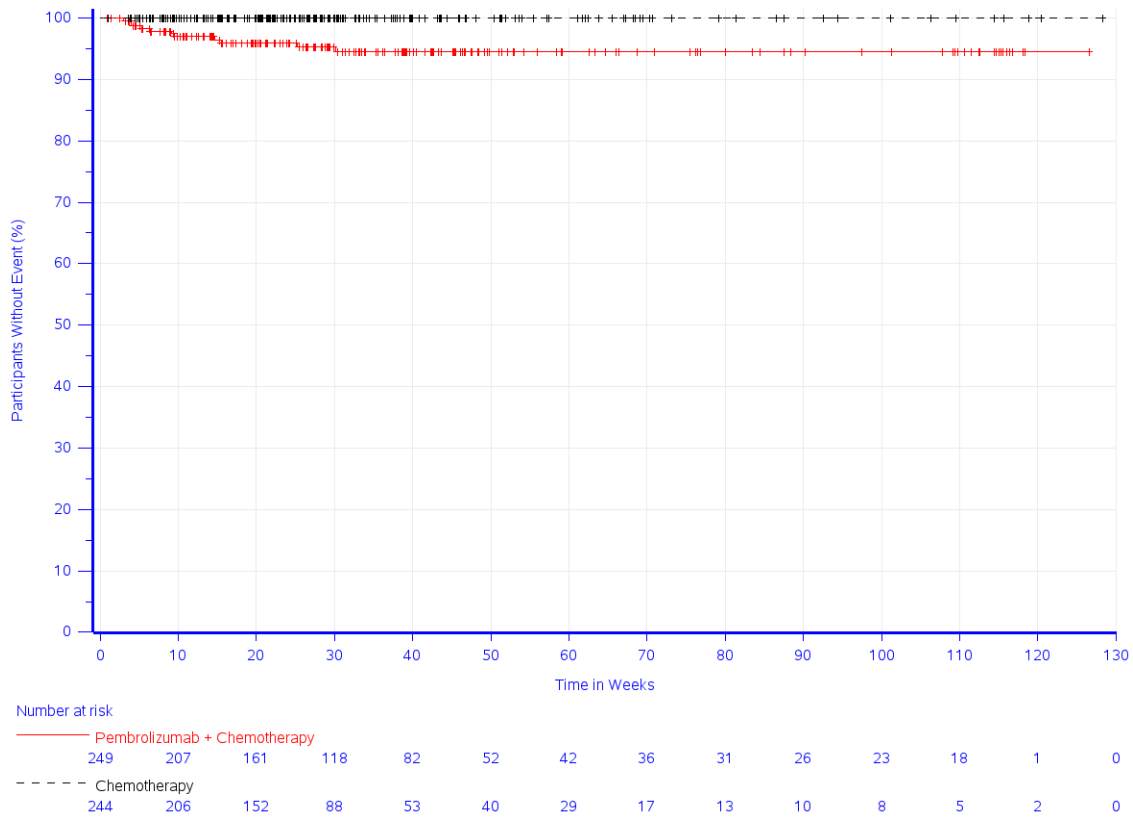
- Hyperthyreose (HR [95 %-KI]: n.a. [n.a.; n.a.];  $p = 0,001$ ;  $p_{\text{adj}} = 0,002$ ) (Abbildung 122)
- Hypothyreose (HR [95 %-KI]: 2,46 [1,19; 5,06];  $p = 0,015$ ;  $p_{\text{adj}} = 0,015$ ) (Abbildung 123)



Study: KEYNOTE 062 (Database Cutoff Date: 19APR2021)  
 Adverse Event - System Organ Class: Endocrine disorders

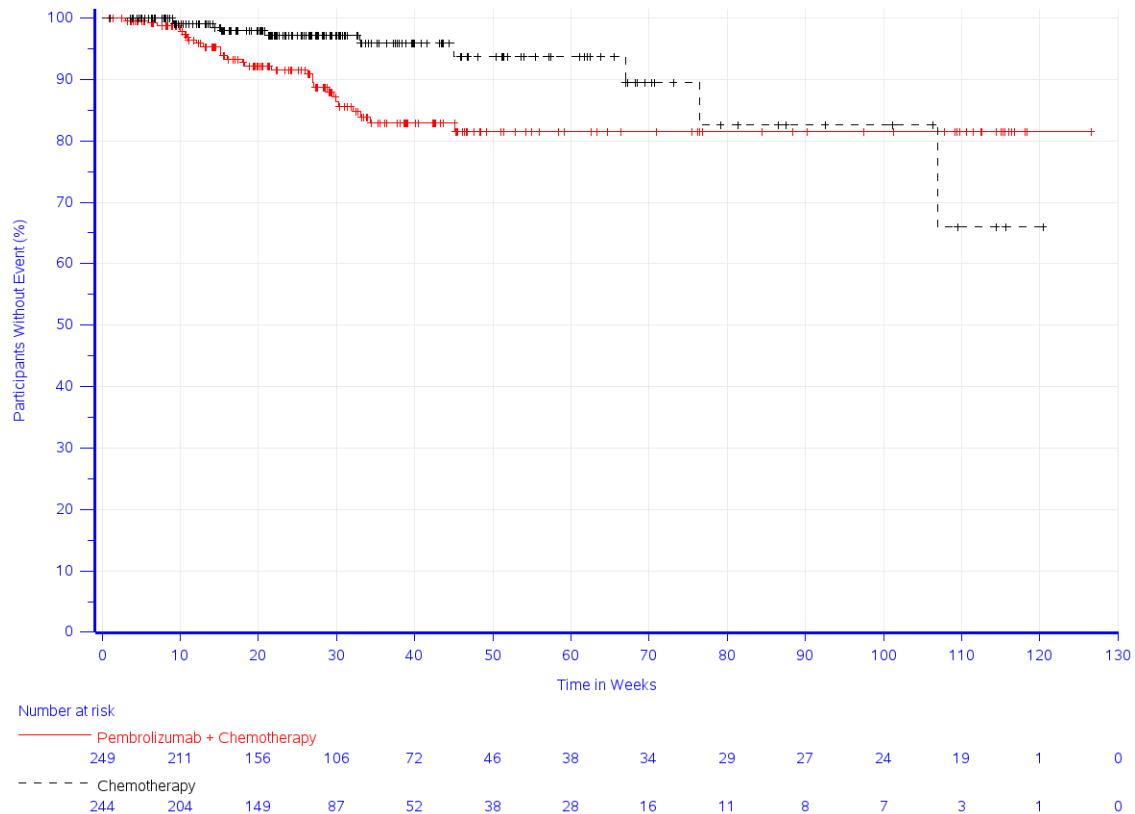
Abbildung 121: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Endokrine Erkrankungen für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) (KEYNOTE 062)





Study: KEYNOTE 062 (Database Cutoff Date: 19APR2021)  
 Adverse Event - Preferred Term: Hyperthyroidism

Abbildung 122: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Hyperthyreose für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) (KEYNOTE 062)



Study: KEYNOTE 062 (Database Cutoff Date: 19APR2021)  
Adverse Event - Preferred Term: Hypothyroidism

Abbildung 123: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Hypothyreose für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) (KEYNOTE 062)

In der Studie KEYNOTE 062 zeigt sich für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) in der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts zwischen den Studienarmen kein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 1,10 [0,91; 1,32];  $p = 0,349$ ;  $p_{adj} = 0,635$ ). Innerhalb der SOC zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie hinsichtlich folgendem PT (Tabelle 4-91):

- Übelkeit (HR [95 %-KI]: 1,33 [1,06; 1,68];  $p = 0,015$ ;  $p_{adj} = n.s.$ ) (Abbildung 124)

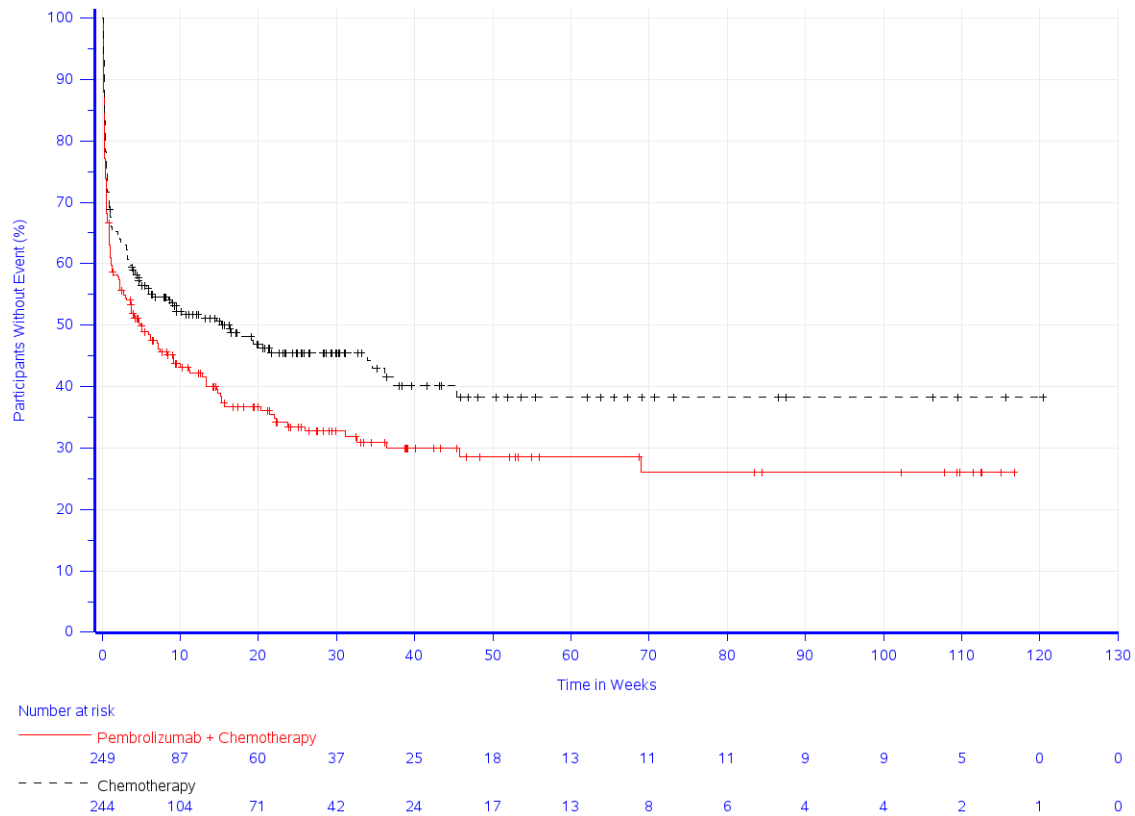
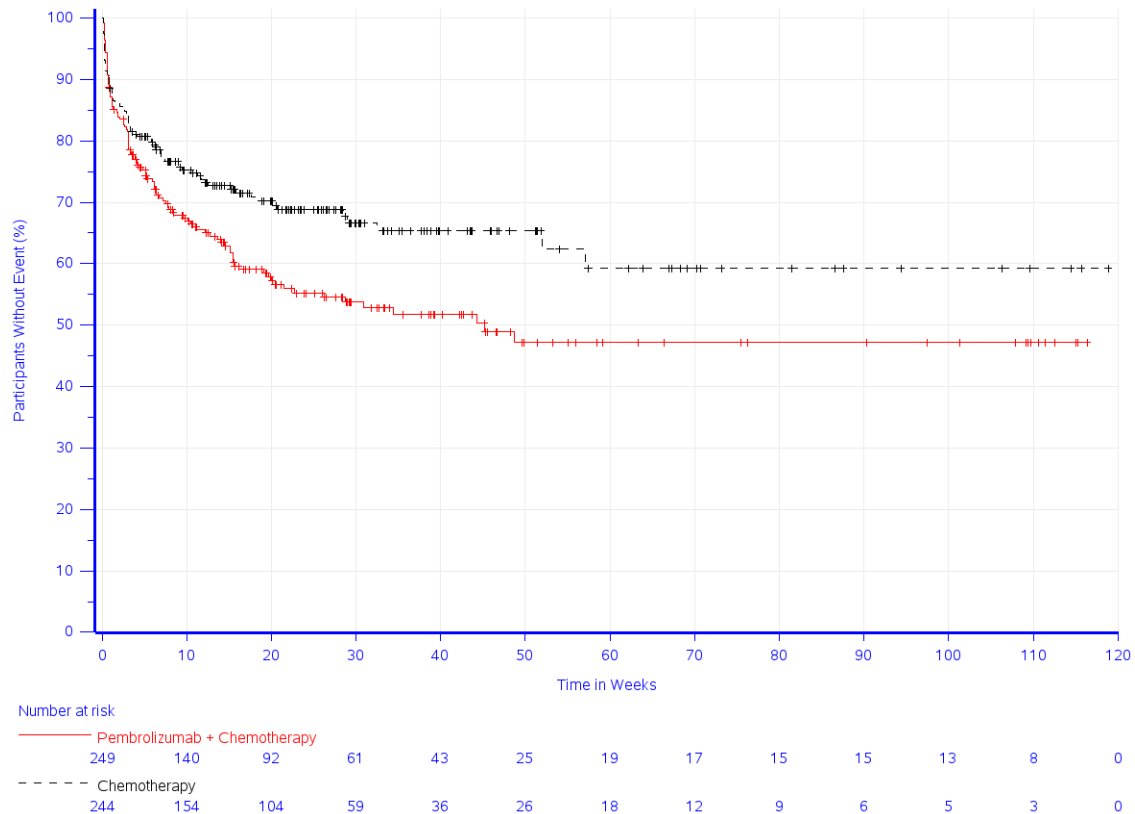


Abbildung 124: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Übelkeit für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) (KEYNOTE 062)

In der Studie KEYNOTE 062 zeigt sich für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) in der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort zwischen den Studienarmen kein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 1,10 [0,88; 1,36];  $p = 0,401$ ;  $p_{\text{adj}} = 0,668$ ). Innerhalb der SOC zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie hinsichtlich folgendem PT (Tabelle 4-91):

- Erschöpfung (HR [95 %-KI]: 1,46 [1,09; 1,97];  $p = 0,011$ ;  $p_{\text{adj}} = \text{n.s.}$ ) (Abbildung 125)

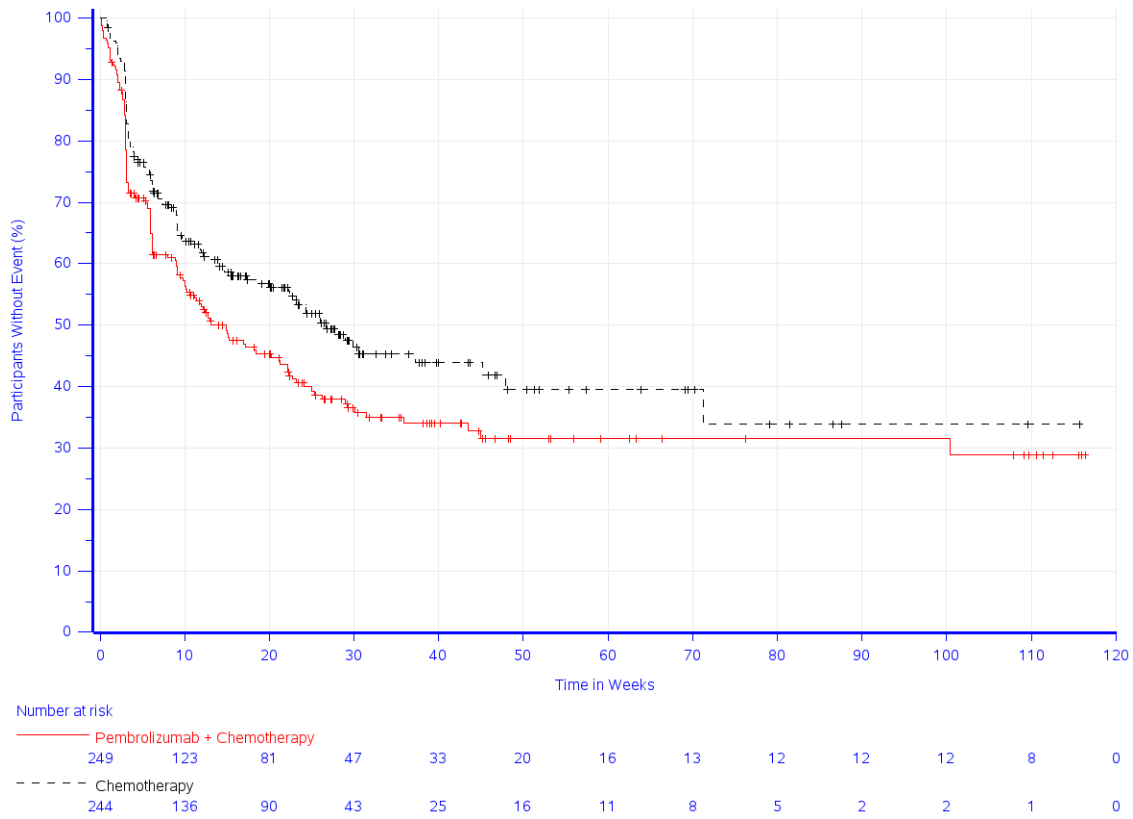


Study: KEYNOTE 062 (Database Cutoff Date: 19APR2021)  
Adverse Event - Preferred Term: Fatigue

Abbildung 125: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Erschöpfung für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) (KEYNOTE 062)

In der Studie KEYNOTE 062 zeigt sich für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) in der SOC Untersuchungen (Tabelle 4-91, Abbildung 126) zwischen den Studienarmen ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie (HR [95 %-KI]: 1,35 [1,06; 1,72];  $p = 0,017$ ;  $p_{\text{adj}} = 0,112$ ). Innerhalb der SOC zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie hinsichtlich folgendem PT (Tabelle 4-91):

- Neutrophilenzahl erniedrigt (HR [95 %-KI]: 1,52 [1,02; 2,27];  $p = 0,041$ ;  $p_{\text{adj}} = \text{n.s.}$ ) (Abbildung 127)



Study: KEYNOTE 062 (Database Cutoff Date: 19APR2021)  
 Adverse Event - System Organ Class: Investigations

Abbildung 126: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Untersuchungen für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) (KEYNOTE 062)

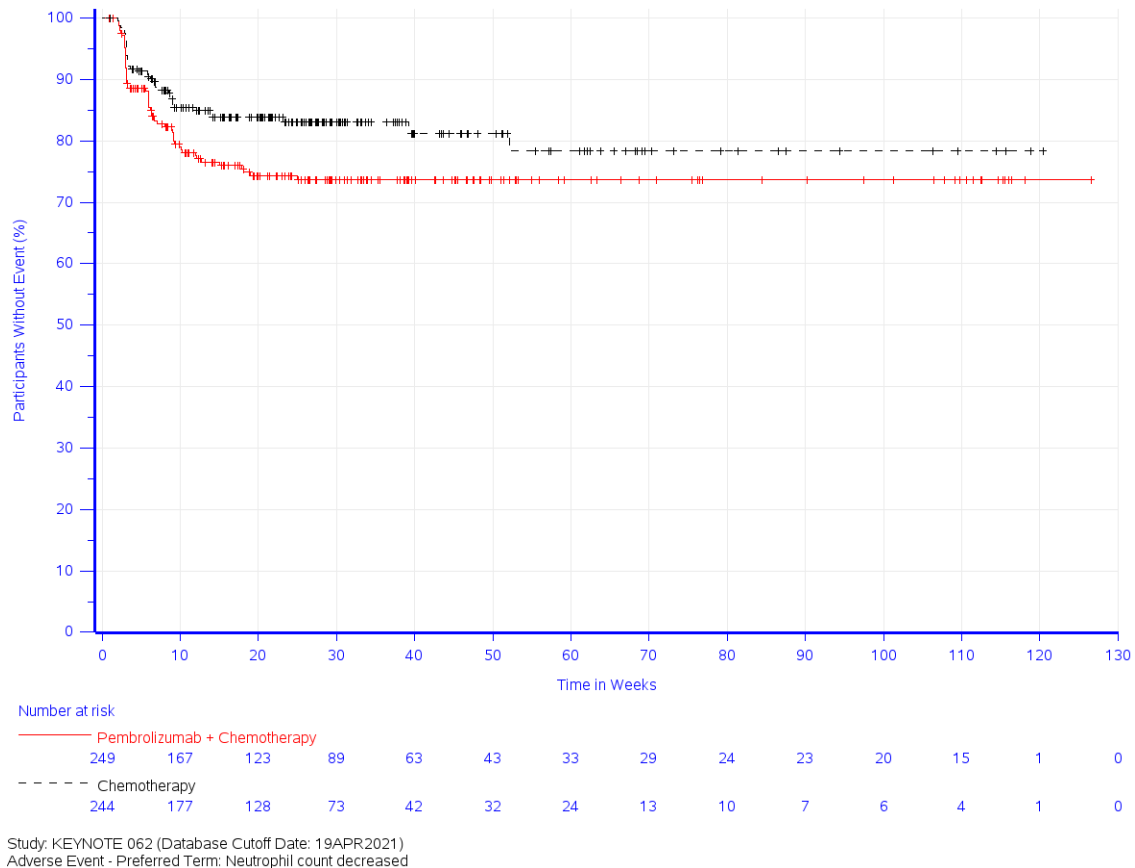


Abbildung 127: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Neutrophilenzahl erniedrigt für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) (KEYNOTE 062)

In der Studie KEYNOTE 062 zeigt sich für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) in der SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen zwischen den Studienarmen kein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,96 [0,66; 1,39];  $p = 0,830$ ;  $p_{\text{adj}} = 0,923$ ). Innerhalb der SOC zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie hinsichtlich folgendem PT (Tabelle 4-91):

- Arthralgie (HR [95 %-KI]: 2,62 [1,12; 6,16];  $p = 0,027$ ;  $p_{\text{adj}} = \text{n.s.}$ ) (Abbildung 128)

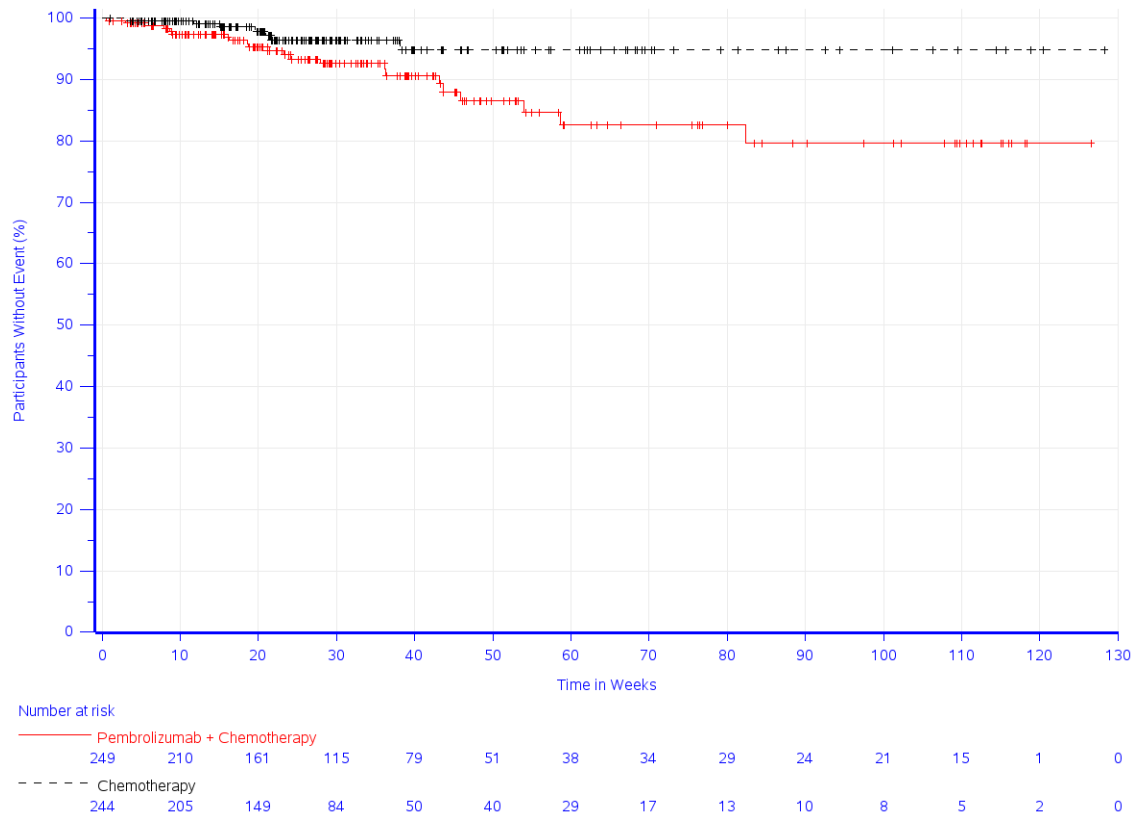


Abbildung 128: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Arthralgie für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) (KEYNOTE 062)

In der Studie KEYNOTE 062 zeigt sich für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) in der SOC Erkrankungen des Nervensystems zwischen den Studienarmen kein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 1,23 [0,93; 1,61];  $p = 0,143$ ;  $p_{\text{adj}} = 0,408$ ). Innerhalb der SOC zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie hinsichtlich folgendem PT (Tabelle 4-91):

- Periphere sensorische Neuropathie (HR [95 %-KI]: 1,90 [1,05; 3,45];  $p = 0,034$ ;  $p_{\text{adj}} = \text{n.s.}$ ) (Abbildung 129)

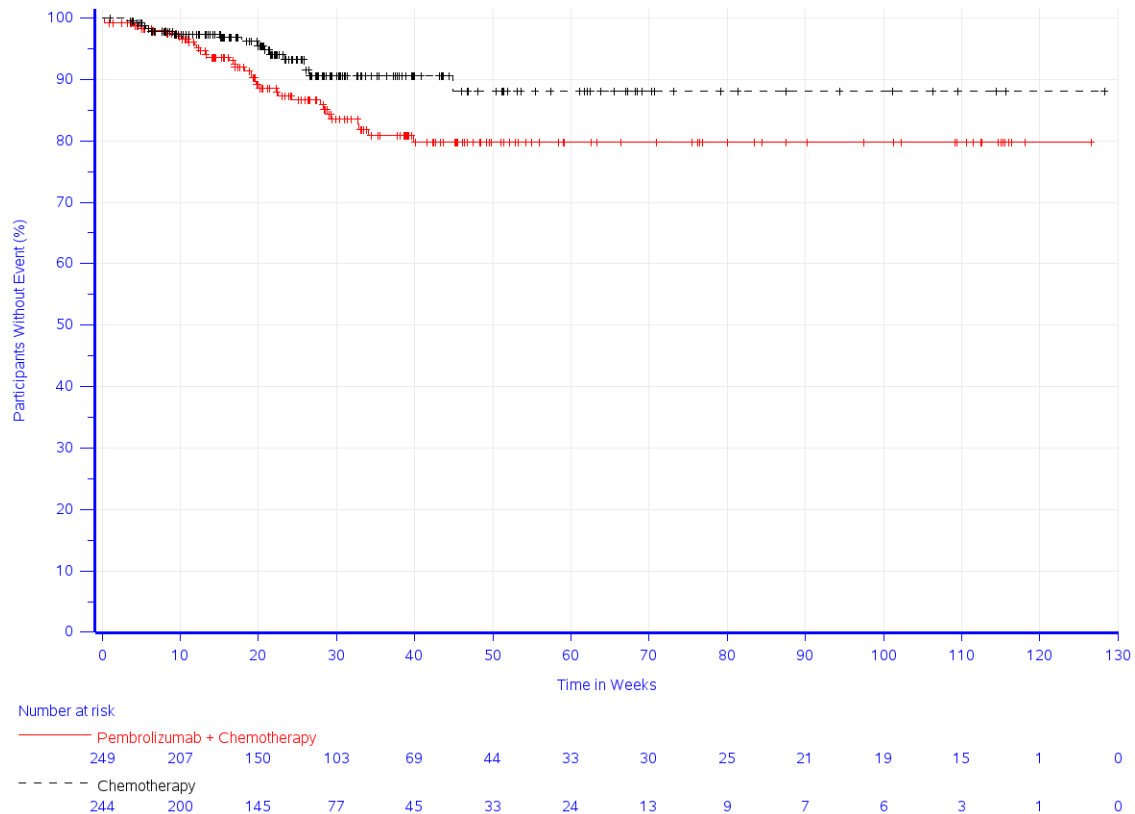


Abbildung 129: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Periphere sensorische Neuropathie für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) (KEYNOTE 062)

In der Studie KEYNOTE 062 zeigt sich für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) in der SOC Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse (Tabelle 4-91, Abbildung 130) zwischen den Studienarmen ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie (HR [95 %-KI]: 3,73 [1,06; 13,17];  $p = 0,041$ ;  $p_{\text{adj}} = 0,163$ ). Innerhalb der SOC findet sich kein PT, welches das in Tabelle 4-5 genannte Inzidenzkriterium erfüllt.



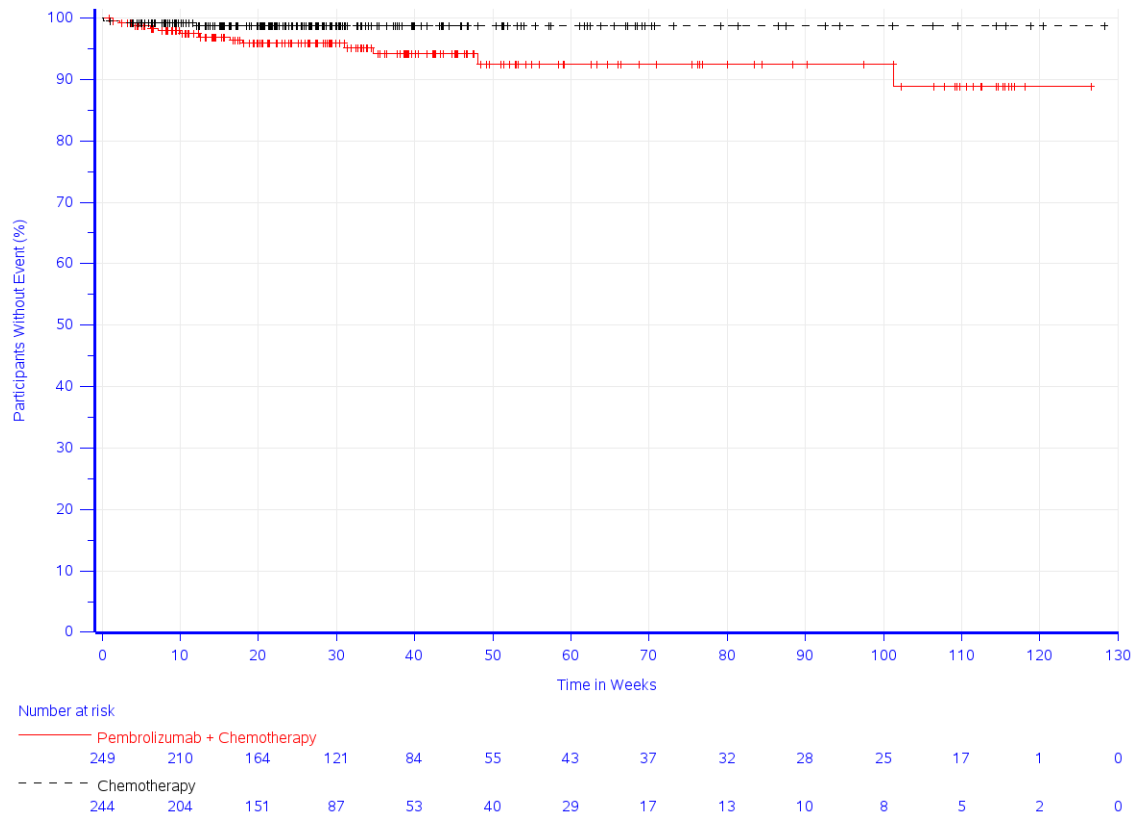
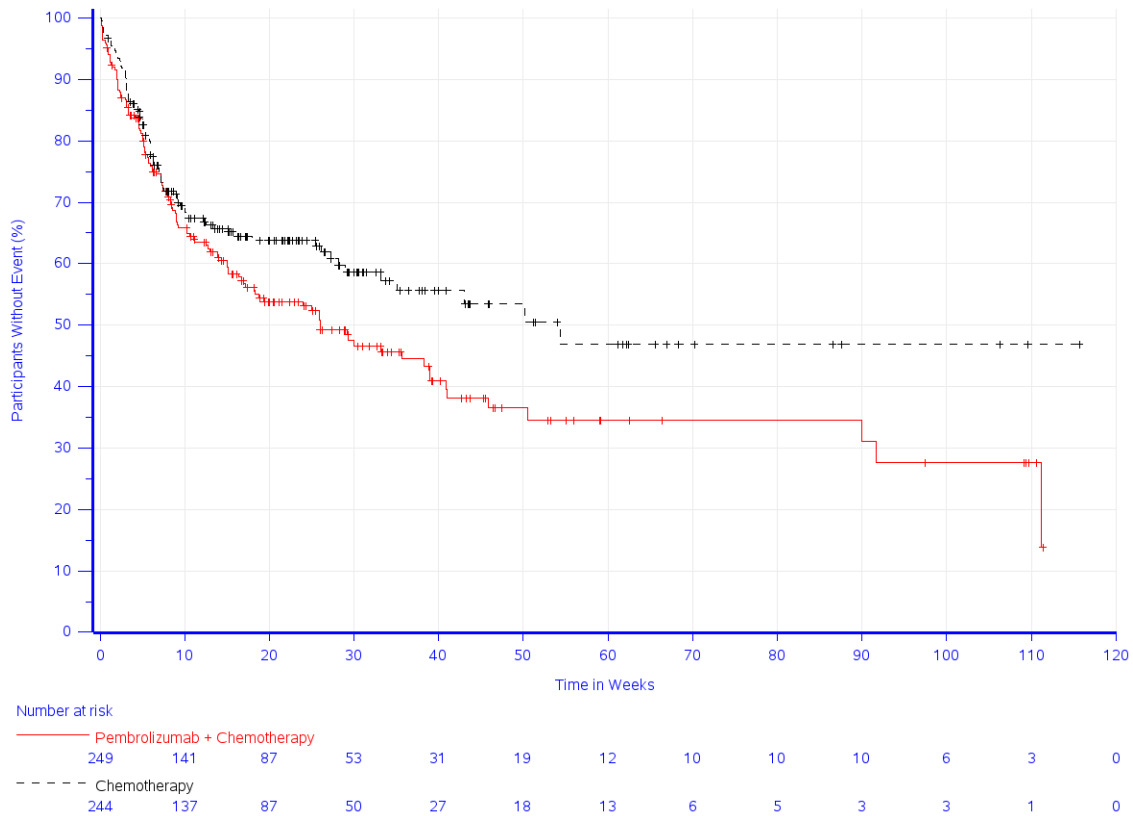


Abbildung 130: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) (KEYNOTE 062)

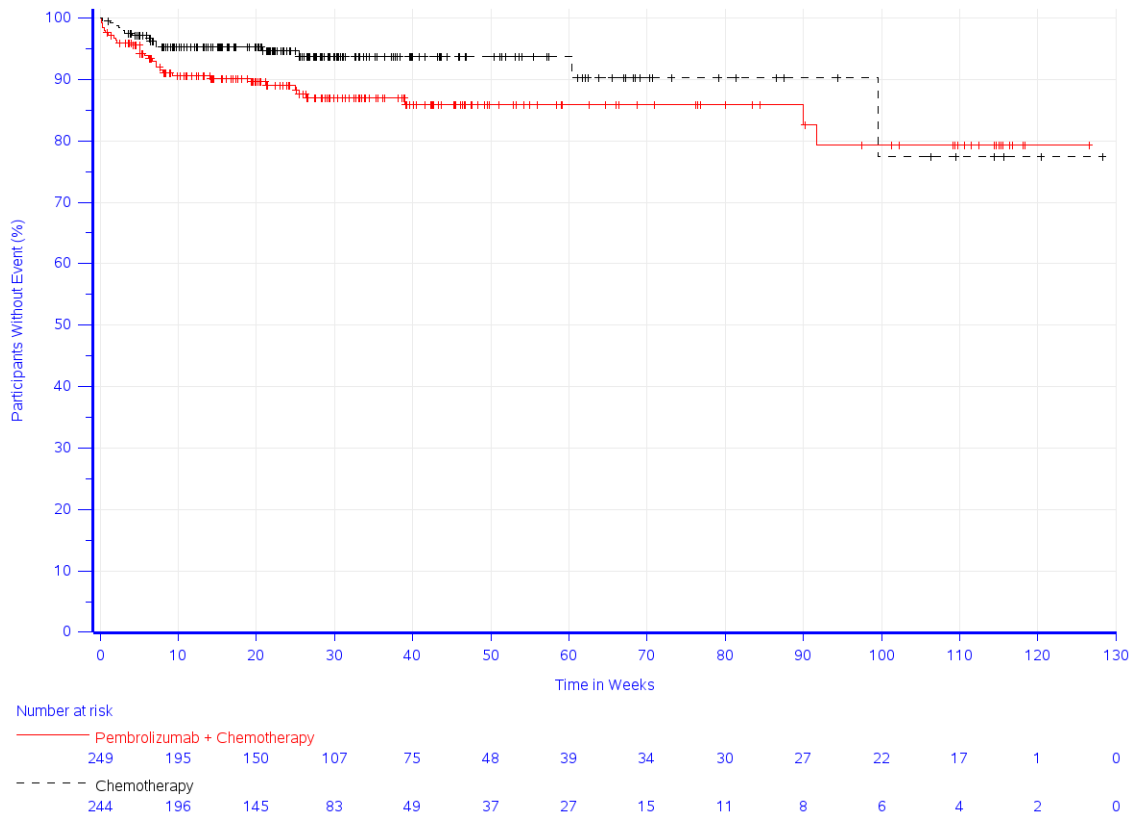
In der Studie KEYNOTE 062 zeigt sich für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) in der SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (Tabelle 4-91, Abbildung 131) zwischen den Studienarmen ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie (HR [95 %-KI]: 1,34 [1,02; 1,75];  $p = 0,035$ ;  $p_{\text{adj}} = 0,163$ ). Innerhalb der SOC zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie hinsichtlich folgendem PT (Tabelle 4-91):

- Ausschlag (HR [95 %-KI]: 1,90 [1,02; 3,54];  $p = 0,042$ ;  $p_{\text{adj}} = \text{n.s.}$ ) (Abbildung 132)



Study: KEYNOTE 062 (Database Cutoff Date: 19APR2021)  
 Adverse Event - System Organ Class: Skin and subcutaneous tissue disorders

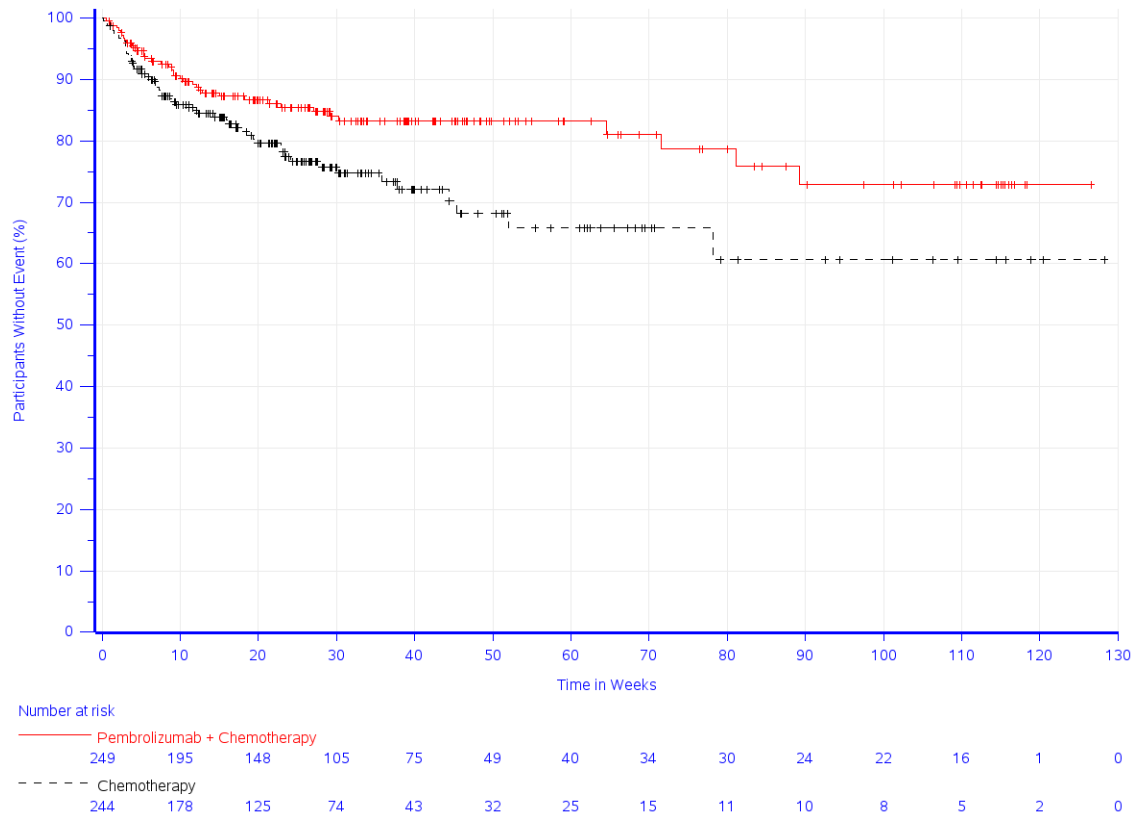
Abbildung 131: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) (KEYNOTE 062)



Study: KEYNOTE 062 (Database Cutoff Date: 19APR2021)  
 Adverse Event - Preferred Term: Rash

Abbildung 132: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Ausschlag für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) (KEYNOTE 062)

In der Studie KEYNOTE 062 zeigt sich für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) in der SOC Gefäßerkrankungen (Tabelle 4-91, Abbildung 133) zwischen den Studienarmen ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie (HR [95 %-KI]: 0,60 [0,40; 0,90];  $p = 0,015$ ;  $p_{adj} = 0,112$ ). Innerhalb der SOC zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich der PT.



Study: KEYNOTE 062 (Database Cutoff Date: 19APR2021)  
 Adverse Event - System Organ Class: Vascular disorders

Abbildung 133: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Gefäßerkrankungen für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) (KEYNOTE 062)

**Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT)**

Tabelle 4-92: Ergebnisse für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) aus der Studie KEYNOTE 062

Studie: KEYNOTE 062 <sup>a</sup>	Pembrolizumab + Chemotherapie (N <sup>b</sup> =249)		Chemotherapie (N <sup>b</sup> =244)		Pembrolizumab + Chemotherapie vs. Chemotherapie		
	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>d</sup> in Wochen [95 %-KI]	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>d</sup> in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio <sup>e</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>e,f</sup>	Adjustierter p-Wert <sup>g</sup>
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) <sup>c</sup>							
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	25 (10,0)	Nicht erreicht [-; -]	19 (7,8)	Nicht erreicht [-; -]	1,30 [0,72; 2,37]	0,383	0,836
Anaemie	12 (4,8)	Nicht erreicht [-; -]	10 (4,1)	Nicht erreicht [-; -]	1,16 [0,50; 2,69]	0,723	n.s.
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	44 (17,7)	Nicht erreicht [-; -]	44 (18,0)	Nicht erreicht [-; -]	0,94 [0,62; 1,43]	0,768	0,959
Erbrechen	6 (2,4)	Nicht erreicht [-; -]	12 (4,9)	Nicht erreicht [-; -]	0,48 [0,18; 1,27]	0,137	n.s.
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	19 (7,6)	Nicht erreicht [-; -]	16 (6,6)	Nicht erreicht [-; -]	1,05 [0,54; 2,06]	0,881	0,959

Studie: KEYNOTE 062 <sup>a</sup>	Pembrolizumab + Chemotherapie (N <sup>b</sup> =249)		Chemotherapie (N <sup>b</sup> =244)		Pembrolizumab + Chemotherapie vs. Chemotherapie		
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) <sup>c</sup>	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>d</sup> in Wochen [95 %-KI]	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>d</sup> in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio <sup>e</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>e,f</sup>	Adjustierter p-Wert <sup>g</sup>
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	24 (9,6)	Nicht erreicht [-; -]	27 (11,1)	Nicht erreicht [-; -]	0,77 [0,44; 1,34]	0,350	0,836
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	16 (6,4)	Nicht erreicht [-; -]	20 (8,2)	Nicht erreicht [-; -]	0,76 [0,39; 1,47]	0,418	0,836
Erkrankungen des Nervensystems	10 (4,0)	Nicht erreicht [-; -]	9 (3,7)	Nicht erreicht [-; -]	0,98 [0,39; 2,42]	0,959	0,959
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	14 (5,6)	Nicht erreicht [-; -]	14 (5,7)	Nicht erreicht [-; -]	0,91 [0,43; 1,91]	0,800	0,959
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	10 (4,0)	Nicht erreicht [-; -]	19 (7,8)	Nicht erreicht [-; -]	0,47 [0,22; 1,01]	0,052	0,418
Lungenembolie	7 (2,8)	Nicht erreicht [-; -]	13 (5,3)	Nicht erreicht [-; -]	0,49 [0,19; 1,24]	0,131	n.s.

a: Datenschnitt: 19. April 2021  
b: Anzahl der Patient:innen: All-Participants-As-Treated Population mit 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  
CPS: Combined Positive Score; FDR: False Discovery Rate; KI: Konfidenzintervall; n.s.: nicht signifikant (adjustierter p-Wert  $\geq$  0,05); PT: Preferred Terms; SOC: Systemorganklasse

In der Studie KEYNOTE 062 zeigt sich für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) in keiner der SOC oder PT ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Tabelle 4-92).

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

Tabelle 4-93: Ergebnisse für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) aus der Studie KEYNOTE 062

Studie: KEYNOTE 062 <sup>a</sup>	Pembrolizumab + Chemotherapie (N <sup>b</sup> =249)		Chemotherapie (N <sup>b</sup> =244)		Pembrolizumab + Chemotherapie vs. Chemotherapie		
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) <sup>c</sup>	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>d</sup> in Wochen [95 %-KI]	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>d</sup> in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio <sup>e</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>e,f</sup>	Adjustierter p-Wert <sup>g</sup>
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	103 (41,4)	72,0 [23,6; -]	113 (46,3)	18,9 [15,9; -]	0,81 [0,62; 1,06]	0,120	0,524
Anaemie	44 (17,7)	Nicht erreicht [-; -]	49 (20,1)	Nicht erreicht [85,1; -]	0,81 [0,54; 1,22]	0,316	n.s.

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

Studie: KEYNOTE 062 <sup>a</sup>	Pembrolizumab + Chemotherapie (N <sup>b</sup> =249)		Chemotherapie (N <sup>b</sup> =244)		Pembrolizumab + Chemotherapie vs. Chemotherapie		
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) <sup>c</sup>	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>d</sup> in Wochen [95 %-KI]	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>d</sup> in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio <sup>e</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>e,f</sup>	Adjustierter p-Wert <sup>g</sup>
Febrile Neutropenie	9 (3,6)	Nicht erreicht [-; -]	10 (4,1)	Nicht erreicht [-; -]	0,89 [0,36; 2,18]	0,795	n.s.
Neutropenie	65 (26,1)	Nicht erreicht [107,7; -]	69 (28,3)	Nicht erreicht [-; -]	0,86 [0,61; 1,20]	0,374	n.s.
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	77 (30,9)	127,3 [77,9; -]	79 (32,4)	85,0 [52,0; -]	0,86 [0,63; 1,18]	0,357	0,559
Diarrhoe	14 (5,6)	Nicht erreicht [-; -]	16 (6,6)	Nicht erreicht [-; -]	0,79 [0,39; 1,63]	0,524	n.s.
Übelkeit	24 (9,6)	Nicht erreicht [-; -]	22 (9,0)	Nicht erreicht [-; -]	0,98 [0,55; 1,75]	0,945	n.s.
Stomatitis	11 (4,4)	Nicht erreicht [-; -]	9 (3,7)	Nicht erreicht [-; -]	1,20 [0,50; 2,89]	0,689	n.s.
Erbrechen	13 (5,2)	Nicht erreicht [-; -]	18 (7,4)	Nicht erreicht [-; -]	0,67 [0,33; 1,36]	0,264	n.s.
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	51 (20,5)	Nicht erreicht [-; -]	54 (22,1)	Nicht erreicht [-; -]	0,85 [0,58; 1,25]	0,407	0,559
Asthenie	11 (4,4)	Nicht erreicht [-; -]	14 (5,7)	Nicht erreicht [-; -]	0,67 [0,30; 1,48]	0,317	n.s.
Erschöpfung	22 (8,8)	Nicht erreicht [-; -]	16 (6,6)	Nicht erreicht [-; -]	1,31 [0,69; 2,50]	0,411	n.s.
Schleimhautentzündung	11 (4,4)	Nicht erreicht [-; -]	16 (6,6)	Nicht erreicht [-; -]	0,64 [0,29; 1,37]	0,248	n.s.
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	31 (12,4)	Nicht erreicht [113,9; -]	29 (11,9)	Nicht erreicht [-; -]	0,90 [0,54; 1,50]	0,684	0,752
Untersuchungen	57 (22,9)	Nicht erreicht [-; -]	41 (16,8)	Nicht erreicht [-; -]	1,37 [0,92; 2,05]	0,121	0,524
Neutrophilenzahl erniedrigt	37 (14,9)	Nicht erreicht [-; -]	25 (10,2)	Nicht erreicht [-; -]	1,48 [0,89; 2,47]	0,127	n.s.
Leukozytenzahl erniedrigt	7 (2,8)	Nicht erreicht [-; -]	11 (4,5)	Nicht erreicht [-; -]	0,62 [0,24; 1,60]	0,324	n.s.
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	61 (24,5)	Nicht erreicht [-; -]	62 (25,4)	Nicht erreicht [57,7; -]	0,89 [0,63; 1,27]	0,535	0,654
Appetit vermindert	15 (6,0)	Nicht erreicht [-; -]	18 (7,4)	Nicht erreicht [-; -]	0,78 [0,39; 1,55]	0,479	n.s.
Dehydratation	9 (3,6)	Nicht erreicht [-; -]	12 (4,9)	Nicht erreicht [-; -]	0,71 [0,30; 1,69]	0,440	n.s.
Hypokaliaemie	15 (6,0)	Nicht erreicht [-; -]	24 (9,8)	Nicht erreicht [-; -]	0,58 [0,30; 1,10]	0,096	n.s.
Hypomagnesaemie	8 (3,2)	Nicht erreicht [-; -]	11 (4,5)	Nicht erreicht [-; -]	0,60 [0,24; 1,49]	0,267	n.s.
Hyponatriaemie	8 (3,2)	Nicht erreicht [-; -]	15 (6,1)	Nicht erreicht [-; -]	0,47 [0,20; 1,10]	0,082	n.s.
Erkrankungen des Nervensystems	17 (6,8)	Nicht erreicht [-; -]	16 (6,6)	Nicht erreicht [-; -]	0,91 [0,46; 1,81]	0,794	0,794
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	12 (4,8)	Nicht erreicht [-; -]	15 (6,1)	Nicht erreicht [-; -]	0,66 [0,31; 1,43]	0,295	0,559
Erkrankungen der	19	Nicht erreicht	23	Nicht erreicht	0,73	0,309	0,559

Studie: KEYNOTE 062 <sup>a</sup>	Pembrolizumab + Chemotherapie (N <sup>b</sup> =249)		Chemotherapie (N <sup>b</sup> =244)		Pembrolizumab + Chemotherapie vs. Chemotherapie		
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) <sup>c</sup>	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>d</sup> in Wochen [95 %-KI]	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>d</sup> in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio <sup>e</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>e,f</sup>	Adjustierter p-Wert <sup>g</sup>
Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	(7,6)	[-; -]	(9,4)	[-; -]	[0,40; 1,34]		
Lungenembolie	9 (3,6)	Nicht erreicht [-; -]	17 (7,0)	Nicht erreicht [-; -]	0,46 [0,20; 1,04]	0,062	n.s.
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	17 (6,8)	Nicht erreicht [-; -]	9 (3,7)	Nicht erreicht [-; -]	1,69 [0,75; 3,80]	0,207	0,559
Palmar-plantares Erythrodyssaesthesiesyndrom	12 (4,8)	Nicht erreicht [-; -]	8 (3,3)	Nicht erreicht [-; -]	1,36 [0,56; 3,34]	0,500	n.s.
Gefäßerkrankungen	9 (3,6)	Nicht erreicht [-; -]	14 (5,7)	Nicht erreicht [-; -]	0,53 [0,23; 1,24]	0,143	0,524

a: Datenschnitt: 19. April 2021  
b: Anzahl der Patient:innen: All-Participants-As-Treated Population mit CPS ≥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  
CPS: Combined Positive Score; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; FDR: False Discovery Rate; KI: Konfidenzintervall; n.s.: nicht signifikant (adjustierter p-Wert ≥ 0,05); PT: Preferred Terms; SOC: Systemorganklasse

In der Studie KEYNOTE 062 zeigt sich für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) in keiner der SOC oder PT ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Tabelle 4-93).

Tabelle 4-94: Ergebnisse für den Endpunkt Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (SOC und PT) aus der Studie KEYNOTE 062

Studie: KEYNOTE 062 <sup>a</sup>	Patient:innen mit Ereignis n (%)	
	Pembrolizumab + Chemotherapie (N <sup>c</sup> = 249)	Chemotherapie (N <sup>c</sup> = 244)
<b>Therapieabbruch wegen Unerwünschter Ereignisse (SOC und PT)<sup>b</sup></b>		
Patient:innen mit mindestens einem unerwünschten Ereignis	84 (33,7)	58 (23,8)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	6 (2,4)	9 (3,7)
Anaemie	3 (1,2)	1 (0,4)
Febrile Neutropenie	1 (0,4)	3 (1,2)
Neutropenie	1 (0,4)	4 (1,6)
Panzytopenie	1 (0,4)	0 (0,0)
Thrombozytopenie	0 (0,0)	1 (0,4)
Herzkrankungen	5 (2,0)	0 (0,0)
Vorhofflimmern	1 (0,4)	0 (0,0)
Herzinsuffizienz	1 (0,4)	0 (0,0)
Myokardinfarkt	1 (0,4)	0 (0,0)
Myokardiale Ischaemie	1 (0,4)	0 (0,0)

Studie: KEYNOTE 062 <sup>a</sup>	Patient:innen mit Ereignis n (%)	
	Pembrolizumab + Chemotherapie (N <sup>c</sup> = 249)	Chemotherapie (N <sup>c</sup> = 244)
<b>Therapieabbruch wegen Unerwünschter Ereignisse (SOC und PT)<sup>b</sup></b>		
Funktionsstörung des rechten Ventrikels	1 (0,4)	0 (0,0)
Trikuspidalklappenvitium	1 (0,4)	0 (0,0)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	3 (1,2)	2 (0,8)
Taubheit	2 (0,8)	1 (0,4)
Hypakusis	1 (0,4)	0 (0,0)
Tinnitus	0 (0,0)	1 (0,4)
Endokrine Erkrankungen	2 (0,8)	0 (0,0)
Immunthyreoiditis	1 (0,4)	0 (0,0)
Hypophysitis	1 (0,4)	0 (0,0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	14 (5,6)	9 (3,7)
Abdominale Beschwerden	1 (0,4)	0 (0,0)
Abdominalschmerz	1 (0,4)	0 (0,0)
Kolitis	3 (1,2)	0 (0,0)
Diarrhoe	3 (1,2)	3 (1,2)
Enteritis	0 (0,0)	1 (0,4)
Enterokolitis	1 (0,4)	0 (0,0)
Magenperforation	0 (0,0)	1 (0,4)
Darmobstruktion	0 (0,0)	1 (0,4)
Übelkeit	5 (2,0)	1 (0,4)
Erbrechen	2 (0,8)	2 (0,8)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	12 (4,8)	8 (3,3)
Asthenie	2 (0,8)	5 (2,0)
Brustkorbschmerz	1 (0,4)	0 (0,0)
Todesfall	3 (1,2)	0 (0,0)
Erschöpfung	4 (1,6)	0 (0,0)
Generelle Verschlechterung des physischen Gesundheitszustandes	0 (0,0)	1 (0,4)
Unwohlsein	1 (0,4)	1 (0,4)
Schleimhautentzündung	1 (0,4)	0 (0,0)
Multiorganversagen	0 (0,0)	1 (0,4)
Leber- und Gallenerkrankungen	2 (0,8)	1 (0,4)
autoimmune Hepatitis	1 (0,4)	1 (0,4)
Leberverletzung	1 (0,4)	0 (0,0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	3 (1,2)	3 (1,2)
Bakterielle Entzündung der unteren Luftwege	1 (0,4)	0 (0,0)
Orale Candidose	0 (0,0)	1 (0,4)
Pneumonie	1 (0,4)	1 (0,4)
Sepsis	1 (0,4)	0 (0,0)
Septischer Schock	0 (0,0)	1 (0,4)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	1 (0,4)	0 (0,0)
Stenose einer Anastomose	1 (0,4)	0 (0,0)
Untersuchungen	9 (3,6)	9 (3,7)
Kalzium im Blut erniedrigt	1 (0,4)	0 (0,0)
Kreatinin im Blut erhöht	2 (0,8)	3 (1,2)
Magnesium im Blut erniedrigt	1 (0,4)	0 (0,0)
Renale Kreatininclearance vermindert	0 (0,0)	1 (0,4)
Renale Kreatininclearance erhöht	1 (0,4)	0 (0,0)
Gamma-Glutamyltransferase erhöht	2 (0,8)	0 (0,0)
Glomeruläre Filtrationsrate vermindert	0 (0,0)	1 (0,4)
International normalised ratio erhöht	0 (0,0)	1 (0,4)
Neutrophilenzahl erniedrigt	2 (0,8)	4 (1,6)
Thrombozytenzahl vermindert	1 (0,4)	1 (0,4)
Leukozytenzahl erniedrigt	1 (0,4)	1 (0,4)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	6 (2,4)	6 (2,5)
Appetit vermindert	5 (2,0)	3 (1,2)
Dehydratation	0 (0,0)	1 (0,4)
Hyperglykaemie	1 (0,4)	0 (0,0)
Hypokaliaemie	0 (0,0)	2 (0,8)



Studie: KEYNOTE 062 <sup>a</sup>	Patient:innen mit Ereignis n (%)	
	Pembrolizumab + Chemotherapie (N <sup>c</sup> = 249)	Chemotherapie (N <sup>c</sup> = 244)
<b>Therapieabbruch wegen Unerwünschter Ereignisse (SOC und PT)<sup>b</sup></b>		
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	0 (0,0)	1 (0,4)
Kompartmentensyndrom	0 (0,0)	1 (0,4)
Erkrankungen des Nervensystems	12 (4,8)	5 (2,0)
Hirinfarkt	0 (0,0)	1 (0,4)
Zerebrale Thrombose	0 (0,0)	1 (0,4)
Schwindelgefühl	1 (0,4)	0 (0,0)
Ischaemischer Schlaganfall	1 (0,4)	1 (0,4)
Neurotoxizität	2 (0,8)	1 (0,4)
Paraesthesie	1 (0,4)	1 (0,4)
Periphere sensorische Neuropathie	6 (2,4)	0 (0,0)
Synkope	1 (0,4)	0 (0,0)
Psychiatrische Erkrankungen	0 (0,0)	3 (1,2)
Vollendeter Suizid	0 (0,0)	2 (0,8)
Depression	0 (0,0)	1 (0,4)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	10 (4,0)	5 (2,0)
Akute Nierenschädigung	3 (1,2)	2 (0,8)
Autoimmune Nephritis	1 (0,4)	0 (0,0)
Chronische Nierenerkrankung	1 (0,4)	0 (0,0)
Nierenerkrankung	1 (0,4)	0 (0,0)
Nierenversagen	2 (0,8)	2 (0,8)
Nierenfunktionsbeeinträchtigung	0 (0,0)	1 (0,4)
Nierenschädigung	2 (0,8)	0 (0,0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	4 (1,6)	3 (1,2)
Pneumonitis	2 (0,8)	1 (0,4)
Lungenembolie	0 (0,0)	2 (0,8)
Pulmonale Hypertonie	1 (0,4)	0 (0,0)
Respiratorische Insuffizienz	1 (0,4)	0 (0,0)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	4 (1,6)	3 (1,2)
Diabetischer Fuss	1 (0,4)	0 (0,0)
Palmar-plantares Erythrodysesthesiesyndrom	2 (0,8)	1 (0,4)
Psoriasis	1 (0,4)	0 (0,0)
Ausschlag	0 (0,0)	1 (0,4)
Stevens-Johnson-Syndrom	1 (0,4)	0 (0,0)
Subakuter kutaner Lupus erythematoses	0 (0,0)	1 (0,4)
Gefäßkrankungen	0 (0,0)	1 (0,4)
Tiefe Venenthrombose	0 (0,0)	1 (0,4)
a: Datenschnitt: 19. April 2021		
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 mit CPS ≥1		
CPS: Combined Positive Score; PT: Preferred Terms; SOC: Systemorganklasse		

In der Studie KEYNOTE 062 brachen im Interventionsarm 33,7 % und im Kontrollarm 23,8 % der Patient:innen die Therapie wegen unerwünschter Ereignisse (SOC und PT) ab (Tabelle 4-94). Die häufigste SOC mit Unerwünschten Ereignissen, die zum Therapieabbruch führten, war im Interventionsarm Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (5,6 %), gefolgt von Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (4,8 %), sowie Erkrankungen des Nervensystems (4,8 %). Im Vergleichsarm war die häufigste SOC mit Unerwünschten Ereignissen die zum Therapieabbruch führten Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (3,7 %), Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (3,7 %) sowie Untersuchungen (3,7 %) (Tabelle 4-94).

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.

### Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT)

Tabelle 4-95: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) aus der Meta-Analyse

Studie: KEYNOTE 859 + KEYNOTE 062 + KEYNOTE 590 <sup>a</sup>	Pembrolizumab + Chemotherapie (N <sup>b</sup> =899)		Chemotherapie (N <sup>b</sup> =901)		Pembrolizumab + Chemotherapie vs. Chemotherapie		
	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>d</sup> in Wochen [95 %-KI]	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>d</sup> in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio <sup>e</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>e,f</sup>	Adjustierter p-Wert <sup>g</sup>
Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) <sup>c</sup>							
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	519 (57,7)	15,1 [13,1; 18,0]	497 (55,2)	15,9 [12,4; 18,3]	1,03 [0,91; 1,17]	0,616	0,771
Anaemie	378 (42,0)	57,4 [38,3; 100,0]	355 (39,4)	57,3 [43,3; 74,1]	1,03 [0,89; 1,19]	0,686	n.s.
Febrile Neutropenie	16 (1,8)	Nicht erreicht [-; -]	22 (2,4)	Nicht erreicht [-; -]	0,72 [0,38; 1,37]	0,311	n.s.
Leukopenie	54 (6,0)	Nicht erreicht [-; -]	59 (6,5)	Nicht erreicht [-; -]	0,89 [0,61; 1,28]	0,525	n.s.
Lymphopenie	21 (2,3)	Nicht erreicht [-; -]	14 (1,6)	Nicht erreicht [-; -]	1,36 [0,69; 2,68]	0,378	n.s.
Neutropenie	222 (24,7)	Nicht erreicht [-; -]	217 (24,1)	Nicht erreicht [-; -]	1,00 [0,83; 1,21]	> 0,999	n.s.
Thrombozytopenie	106 (11,8)	Nicht erreicht [-; -]	92 (10,2)	Nicht erreicht [-; -]	1,11 [0,84; 1,47]	0,474	n.s.
Herzkrankungen	60 (6,7)	Nicht erreicht [-; -]	57 (6,3)	Nicht erreicht [-; -]	0,91 [0,63; 1,32]	0,631	0,771
Tachykardie	12 (1,3)	Nicht erreicht [-; -]	12 (1,3)	Nicht erreicht [-; -]	0,89 [0,40; 2,01]	0,787	n.s.
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	84 (9,3)	Nicht erreicht [143,0; -]	65 (7,2)	Nicht erreicht [-; -]	1,25 [0,90; 1,73]	0,182	0,430
Hypakusis	16 (1,8)	Nicht erreicht [-; -]	10 (1,1)	Nicht erreicht [-; -]	1,55 [0,70; 3,43]	0,276	n.s.
Tinnitus	48 (5,3)	Nicht erreicht [-; -]	36 (4,0)	Nicht erreicht [-; -]	1,30 [0,84; 2,01]	0,231	n.s.
Vertigo	17 (1,9)	Nicht erreicht [143,0; -]	8 (0,9)	Nicht erreicht [-; -]	1,87 [0,80; 4,35]	0,148	n.s.
Endokrine Erkrankungen	169 (18,8)	Nicht erreicht [-; -]	46 (5,1)	Nicht erreicht [-; -]	3,60 [2,60; 4,99]	< 0,001	< 0,001
Nebenniereninsuffizienz	10 (1,1)	Nicht erreicht [-; -]	2 (0,2)	Nicht erreicht [-; -]	4,33 [0,94; 19,86]	0,059	0,099
Hyperthyreose	48 (5,3)	Nicht erreicht [-; -]	9 (1,0)	Nicht erreicht [-; -]	5,30 [2,60; 10,81]	< 0,001	< 0,001
Hypothyreose	129 (14,3)	Nicht erreicht [-; -]	36 (4,0)	Nicht erreicht [-; -]	3,38 [2,33; 4,89]	< 0,001	< 0,001

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

Studie: KEYNOTE 859 + KEYNOTE 062 + KEYNOTE 590 <sup>a</sup>	Pembrolizumab + Chemotherapie (N <sup>b</sup> =899)		Chemotherapie (N <sup>b</sup> =901)		Pembrolizumab + Chemotherapie vs. Chemotherapie		
	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>d</sup> in Wochen [95 %-KI]	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>d</sup> in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio <sup>e</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>e,f</sup>	Adjustierter p-Wert <sup>g</sup>
Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) <sup>c</sup>							
Augenerkrankungen	60 (6,7)	Nicht erreicht [-; -]	35 (3,9)	Nicht erreicht [-; -]	1,55 [1,02; 2,36]	0,040	0,210
Trockenes Auge	13 (1,4)	Nicht erreicht [-; -]	5 (0,6)	Nicht erreicht [-; -]	2,42 [0,86; 6,80]	0,094	n.s.
Traenensekretion verstaerkt	14 (1,6)	Nicht erreicht [-; -]	3 (0,3)	Nicht erreicht [-; -]	4,01 [1,15; 14,03]	0,030	n.s.
Sehen verschwommen	10 (1,1)	Nicht erreicht [-; -]	7 (0,8)	Nicht erreicht [-; -]	1,29 [0,49; 3,42]	0,604	n.s.
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	761 (84,6)	1,3 [1,1; 1,9]	735 (81,6)	2,0 [1,3; 3,0]	1,07 [0,97; 1,18]	0,195	0,430
Abdominale Beschwerden	15 (1,7)	Nicht erreicht [-; -]	8 (0,9)	Nicht erreicht [-; -]	1,63 [0,69; 3,87]	0,266	n.s.
Bauch aufgetrieben	42 (4,7)	Nicht erreicht [-; -]	45 (5,0)	Nicht erreicht [-; -]	0,80 [0,53; 1,23]	0,314	n.s.
Abdominalschmerz	145 (16,1)	Nicht erreicht [-; -]	140 (15,5)	Nicht erreicht [-; -]	0,92 [0,73; 1,17]	0,506	n.s.
Schmerzen Oberbauch	74 (8,2)	Nicht erreicht [125,1; -]	71 (7,9)	Nicht erreicht [-; -]	0,90 [0,65; 1,26]	0,550	n.s.
Aszites	42 (4,7)	Nicht erreicht [-; -]	47 (5,2)	Nicht erreicht [-; -]	0,79 [0,52; 1,20]	0,266	n.s.
Kolitis	22 (2,4)	Nicht erreicht [-; -]	12 (1,3)	Nicht erreicht [-; -]	1,70 [0,84; 3,44]	0,141	n.s.
Verstopfung	218 (24,2)	Nicht erreicht [-; -]	213 (23,6)	Nicht erreicht [-; -]	0,99 [0,82; 1,20]	0,953	n.s.
Diarrhoe	323 (35,9)	Nicht erreicht [113,0; -]	290 (32,2)	Nicht erreicht [-; -]	1,08 [0,92; 1,27]	0,342	n.s.
Mundtrockenheit	46 (5,1)	Nicht erreicht [-; -]	20 (2,2)	Nicht erreicht [-; -]	2,21 [1,31; 3,75]	0,003	n.s.
Dyspepsie	57 (6,3)	Nicht erreicht [-; -]	37 (4,1)	Nicht erreicht [-; -]	1,35 [0,89; 2,05]	0,159	n.s.
Dysphagie	69 (7,7)	Nicht erreicht [143,0; -]	74 (8,2)	Nicht erreicht [-; -]	0,76 [0,54; 1,06]	0,102	n.s.
Aufstossen	10 (1,1)	Nicht erreicht [-; -]	3 (0,3)	Nicht erreicht [-; -]	2,87 [0,78; 10,54]	0,111	n.s.
Flatulenz	16 (1,8)	Nicht erreicht [-; -]	12 (1,3)	Nicht erreicht [-; -]	1,23 [0,58; 2,61]	0,588	n.s.
Gastritis	10 (1,1)	Nicht erreicht [-; -]	4 (0,4)	Nicht erreicht [-; -]	1,91 [0,59; 6,21]	0,282	n.s.
Gastrointestinalblutung	13 (1,4)	Nicht erreicht [-; -]	14 (1,6)	Nicht erreicht [-; -]	0,79 [0,37; 1,70]	0,549	n.s.
Gastroesophageale Refluxerkrankung	33 (3,7)	Nicht erreicht [-; -]	32 (3,6)	Nicht erreicht [-; -]	0,90 [0,55; 1,47]	0,675	n.s.
Haemorrhoiden	16 (1,8)	Nicht erreicht [-; -]	10 (1,1)	Nicht erreicht [-; -]	1,43 [0,64; 3,18]	0,379	n.s.
Übelkeit	470 (52,3)	21,4 [13,3; 31,1]	446 (49,5)	27,7 [14,7; 46,4]	1,06 [0,93; 1,21]	0,358	n.s.
Obstruktion des Magens	8 (0,9)	Nicht erreicht [-; -]	14 (1,6)	Nicht erreicht [-; -]	0,52 [0,22; 1,24]	0,142	n.s.

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

Studie: KEYNOTE 859 + KEYNOTE 062 + KEYNOTE 590 <sup>a</sup>	Pembrolizumab + Chemotherapie (N <sup>b</sup> =899)		Chemotherapie (N <sup>b</sup> =901)		Pembrolizumab + Chemotherapie vs. Chemotherapie		
	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>d</sup> in Wochen [95 %-KI]	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>d</sup> in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio <sup>e</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>e,f</sup>	Adjustierter p-Wert <sup>g</sup>
Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) <sup>c</sup>							
Stomatitis	83 (9,2)	Nicht erreicht [-; -]	88 (9,8)	Nicht erreicht [-; -]	0,90 [0,67; 1,21]	0,488	n.s.
Blutung im oberen gastrointestinalen Bereich	10 (1,1)	Nicht erreicht [-; -]	14 (1,6)	Nicht erreicht [-; -]	0,59 [0,26; 1,33]	0,200	n.s.
Erbrechen	306 (34,0)	Nicht erreicht [113,7; -]	261 (29,0)	Nicht erreicht [-; -]	1,14 [0,97; 1,34]	0,123	n.s.
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	581 (64,6)	12,4 [9,9; 15,3]	518 (57,5)	15,4 [12,1; 19,1]	1,12 [1,00; 1,27]	0,054	0,210
Asthenie	155 (17,2)	Nicht erreicht [-; -]	149 (16,5)	Nicht erreicht [-; -]	0,99 [0,79; 1,23]	0,898	n.s.
Brustkorbschmerz	32 (3,6)	Nicht erreicht [-; -]	19 (2,1)	Nicht erreicht [-; -]	1,54 [0,87; 2,72]	0,141	n.s.
Schüttelfrost	12 (1,3)	Nicht erreicht [-; -]	10 (1,1)	Nicht erreicht [-; -]	1,06 [0,46; 2,46]	0,894	n.s.
Todesfall	13 (1,4)	Nicht erreicht [-; -]	5 (0,6)	Nicht erreicht [-; -]	2,34 [0,83; 6,59]	0,107	n.s.
Erschöpfung	280 (31,1)	132,9 [132,9; -]	237 (26,3)	Nicht erreicht [-; -]	1,18 [0,99; 1,40]	0,064	n.s.
Grippeähnliche Erkrankung	13 (1,4)	Nicht erreicht [-; -]	7 (0,8)	Nicht erreicht [-; -]	1,35 [0,53; 3,44]	0,532	n.s.
Unwohlsein	38 (4,2)	Nicht erreicht [-; -]	36 (4,0)	Nicht erreicht [-; -]	1,00 [0,63; 1,58]	0,991	n.s.
Schleimhautentzündung	92 (10,2)	Nicht erreicht [-; -]	79 (8,8)	Nicht erreicht [-; -]	1,14 [0,84; 1,54]	0,403	n.s.
Oedem	10 (1,1)	Nicht erreicht [-; -]	19 (2,1)	Nicht erreicht [-; -]	0,50 [0,23; 1,07]	0,075	n.s.
Oedem peripher	66 (7,3)	Nicht erreicht [-; -]	63 (7,0)	Nicht erreicht [-; -]	0,94 [0,66; 1,33]	0,716	n.s.
Fieber	124 (13,8)	Nicht erreicht [-; -]	77 (8,5)	Nicht erreicht [-; -]	1,51 [1,14; 2,01]	0,004	n.s.
Leber- Gallenerkrankungen	51 (5,7)	Nicht erreicht [-; -]	48 (5,3)	Nicht erreicht [-; -]	0,93 [0,63; 1,39]	0,739	0,813
Hyperbilirubinaemie	11 (1,2)	Nicht erreicht [-; -]	8 (0,9)	Nicht erreicht [-; -]	1,20 [0,48; 3,00]	0,702	n.s.
Erkrankungen des Immunsystems	28 (3,1)	Nicht erreicht [-; -]	17 (1,9)	Nicht erreicht [-; -]	1,39 [0,76; 2,56]	0,284	0,446
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	328 (36,5)	68,9 [56,1; 90,3]	255 (28,3)	81,0 [64,6; -]	1,17 [1,00; 1,38]	0,057	0,210
Bronchitis	7 (0,8)	Nicht erreicht [-; -]	11 (1,2)	Nicht erreicht [-; -]	0,54 [0,21; 1,40]	0,204	n.s.
COVID-19	23 (2,6)	Nicht erreicht [128,3; -]	13 (1,4)	Nicht erreicht [-; -]	1,08 [0,54; 2,15]	0,832	n.s.
Grippe	13 (1,4)	Nicht erreicht [144,7; -]	7 (0,8)	Nicht erreicht [-; -]	1,36 [0,53; 3,48]	0,525	n.s.
Nasopharyngitis	20 (2,2)	Nicht erreicht [-; -]	17 (1,9)	Nicht erreicht [-; -]	0,94 [0,49; 1,81]	0,857	n.s.
Orale Candidose	15	Nicht erreicht	12	Nicht erreicht	1,20	0,645	n.s.

Studie: KEYNOTE 859 + KEYNOTE 062 + KEYNOTE 590 <sup>a</sup>		Pembrolizumab + Chemotherapie (N <sup>b</sup> =899)		Chemotherapie (N <sup>b</sup> =901)		Pembrolizumab + Chemotherapie vs. Chemotherapie		
Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) <sup>c</sup>	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>d</sup> in Wochen [95 %-KI]	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>d</sup> in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio <sup>e</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>e,f</sup>	Adjustierter p-Wert <sup>g</sup>	
	(1,7)	[-; -]	(1,3)	[-; -]	[0,56; 2,56]			
Pneumonie	67 (7,5)	Nicht erreicht [-; -]	39 (4,3)	Nicht erreicht [-; -]	1,52 [1,02; 2,26]	0,039	n.s.	
Virusinfektion der Atemwege	10 (1,1)	Nicht erreicht [-; -]	5 (0,6)	Nicht erreicht [-; -]	1,61 [0,54; 4,77]	0,393	n.s.	
Rhinitis	11 (1,2)	Nicht erreicht [-; -]	3 (0,3)	Nicht erreicht [-; -]	3,03 [0,84; 10,99]	0,092	n.s.	
Sepsis	10 (1,1)	Nicht erreicht [-; -]	10 (1,1)	Nicht erreicht [-; -]	0,97 [0,40; 2,32]	0,937	n.s.	
Infektion der oberen Atemwege	24 (2,7)	Nicht erreicht [-; -]	28 (3,1)	Nicht erreicht [-; -]	0,66 [0,38; 1,16]	0,149	n.s.	
Harnwegsinfektion	37 (4,1)	Nicht erreicht [-; -]	30 (3,3)	Nicht erreicht [-; -]	1,09 [0,67; 1,77]	0,719	n.s.	
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	90 (10,0)	158,0 [-; -]	82 (9,1)	Nicht erreicht [119,9; -]	0,94 [0,70; 1,28]	0,702	0,813	
Sturz	10 (1,1)	Nicht erreicht [-; -]	9 (1,0)	Nicht erreicht [-; -]	0,85 [0,34; 2,13]	0,733	n.s.	
Infusionsbedingte Reaktion	22 (2,4)	Nicht erreicht [-; -]	20 (2,2)	Nicht erreicht [-; -]	1,00 [0,55; 1,84]	0,993	n.s.	
Untersuchungen	598 (66,5)	10,6 [9,1; 12,1]	542 (60,2)	14,0 [12,0; 15,4]	1,17 [1,04; 1,31]	0,009	0,065	
Alaninaminotransferase erhöht	112 (12,5)	Nicht erreicht [-; -]	81 (9,0)	Nicht erreicht [-; -]	1,32 [0,99; 1,76]	0,058	n.s.	
Aspartataminotransferase erhöht	154 (17,1)	Nicht erreicht [-; -]	120 (13,3)	Nicht erreicht [-; -]	1,24 [0,97; 1,57]	0,083	n.s.	
Bilirubin konjugiert erhöht	9 (1,0)	Nicht erreicht [-; -]	10 (1,1)	Nicht erreicht [-; -]	0,83 [0,34; 2,06]	0,691	n.s.	
Alkalische Phosphatase im Blut erhöht	74 (8,2)	Nicht erreicht [-; -]	61 (6,8)	Nicht erreicht [-; -]	1,13 [0,80; 1,59]	0,482	n.s.	
Bilirubin im Blut erhöht	90 (10,0)	Nicht erreicht [-; -]	61 (6,8)	Nicht erreicht [-; -]	1,31 [0,95; 1,82]	0,101	n.s.	
Kreatinphosphokinase im Blut erhöht	11 (1,2)	Nicht erreicht [-; -]	2 (0,2)	Nicht erreicht [-; -]	4,85 [1,07; 21,94]	0,040	n.s.	
Kreatinin im Blut erhöht	73 (8,1)	Nicht erreicht [-; -]	79 (8,8)	Nicht erreicht [-; -]	0,85 [0,61; 1,17]	0,307	n.s.	
Laktatdehydrogenase im Blut erhöht	12 (1,3)	Nicht erreicht [-; -]	9 (1,0)	Nicht erreicht [-; -]	1,24 [0,52; 2,94]	0,633	n.s.	
Thyreotropin im Blut erhöht	13 (1,4)	Nicht erreicht [-; -]	5 (0,6)	Nicht erreicht [-; -]	2,16 [0,76; 6,11]	0,146	n.s.	
Blutharnstoff erhöht	5 (0,6)	Nicht erreicht [-; -]	10 (1,1)	Nicht erreicht [-; -]	0,40 [0,13; 1,18]	0,095	n.s.	
Gamma-Glutamyltransferase erhöht	29 (3,2)	Nicht erreicht [-; -]	16 (1,8)	Nicht erreicht [-; -]	1,71 [0,92; 3,14]	0,087	n.s.	
Haemoglobin erniedrigt	11 (1,2)	Nicht erreicht [-; -]	12 (1,3)	Nicht erreicht [-; -]	0,86 [0,38; 1,96]	0,728	n.s.	
Lymphozytenzahl	32	Nicht erreicht	24	Nicht erreicht	1,16	0,583	n.s.	

Studie: KEYNOTE 859 + KEYNOTE 062 + KEYNOTE 590 <sup>a</sup>		Pembrolizumab + Chemotherapie (N <sup>b</sup> =899)		Chemotherapie (N <sup>b</sup> =901)		Pembrolizumab + Chemotherapie vs. Chemotherapie		
Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) <sup>c</sup>	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>d</sup> in Wochen [95 %-KI]	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>d</sup> in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio <sup>e</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>e,f</sup>	Adjustierter p-Wert <sup>g</sup>	
	erniedrigt	(3,6)	[-; -]	(2,7)	[-; -]	[0,68; 1,98]		
Neutrophilenzahl erniedrigt	222 (24,7)	Nicht erreicht [-; -]	181 (20,1)	Nicht erreicht [-; -]	1,25 [1,03; 1,52]	0,026	n.s.	
Thrombozytenzahl vermindert	194 (21,6)	Nicht erreicht [-; -]	167 (18,5)	Nicht erreicht [-; -]	1,16 [0,94; 1,43]	0,161	n.s.	
Gesamtprotein erniedrigt	6 (0,7)	Nicht erreicht [-; -]	11 (1,2)	Nicht erreicht [-; -]	0,46 [0,17; 1,25]	0,127	n.s.	
Gewicht erniedrigt	193 (21,5)	Nicht erreicht [-; -]	164 (18,2)	Nicht erreicht [-; -]	1,11 [0,90; 1,37]	0,339	n.s.	
Gewicht erhöht	22 (2,4)	Nicht erreicht [-; -]	17 (1,9)	Nicht erreicht [-; -]	1,06 [0,56; 2,01]	0,855	n.s.	
Leukozytenzahl erniedrigt	119 (13,2)	Nicht erreicht [-; -]	98 (10,9)	Nicht erreicht [-; -]	1,21 [0,93; 1,59]	0,156	n.s.	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	533 (59,3)	17,9 [15,1; 21,1]	491 (54,5)	19,4 [16,0; 26,7]	1,07 [0,95; 1,21]	0,272	0,446	
Appetit vermindert	285 (31,7)	Nicht erreicht [-; -]	265 (29,4)	Nicht erreicht [-; -]	1,03 [0,87; 1,22]	0,735	n.s.	
Dehydratation	52 (5,8)	Nicht erreicht [-; -]	49 (5,4)	Nicht erreicht [-; -]	1,05 [0,71; 1,56]	0,793	n.s.	
Hyperglykaemie	58 (6,5)	Nicht erreicht [-; -]	38 (4,2)	Nicht erreicht [-; -]	1,41 [0,94; 2,13]	0,098	n.s.	
Hyperkaliaemie	19 (2,1)	Nicht erreicht [-; -]	19 (2,1)	Nicht erreicht [-; -]	0,86 [0,46; 1,64]	0,655	n.s.	
Hyperphosphataemie	10 (1,1)	Nicht erreicht [-; -]	4 (0,4)	Nicht erreicht [-; -]	1,98 [0,62; 6,37]	0,252	n.s.	
Hyperurikaemie	15 (1,7)	Nicht erreicht [-; -]	8 (0,9)	Nicht erreicht [-; -]	1,60 [0,67; 3,79]	0,287	n.s.	
Hypalbuminaemie	132 (14,7)	Nicht erreicht [-; -]	109 (12,1)	Nicht erreicht [-; -]	1,14 [0,88; 1,47]	0,313	n.s.	
Hypokalzaemie	58 (6,5)	Nicht erreicht [-; -]	48 (5,3)	Nicht erreicht [-; -]	1,13 [0,77; 1,66]	0,538	n.s.	
Hypochloraeie	10 (1,1)	Nicht erreicht [-; -]	7 (0,8)	Nicht erreicht [-; -]	1,23 [0,47; 3,25]	0,676	n.s.	
Hypoglykaemie	8 (0,9)	Nicht erreicht [-; -]	10 (1,1)	Nicht erreicht [-; -]	0,67 [0,26; 1,72]	0,410	n.s.	
Hypokaliaemie	138 (15,4)	Nicht erreicht [-; -]	113 (12,5)	Nicht erreicht [-; -]	1,17 [0,91; 1,50]	0,230	n.s.	
Hypomagnesiaemie	92 (10,2)	Nicht erreicht [-; -]	68 (7,5)	Nicht erreicht [-; -]	1,28 [0,94; 1,76]	0,120	n.s.	
Hyponatriaemie	74 (8,2)	Nicht erreicht [-; -]	75 (8,3)	Nicht erreicht [-; -]	0,92 [0,66; 1,27]	0,601	n.s.	
Hypophosphataemie	45 (5,0)	Nicht erreicht [-; -]	29 (3,2)	Nicht erreicht [-; -]	1,43 [0,90; 2,29]	0,132	n.s.	
Hypoproteinaemie	13 (1,4)	Nicht erreicht [-; -]	15 (1,7)	Nicht erreicht [-; -]	0,78 [0,37; 1,65]	0,521	n.s.	
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	203 (22,6)	Nicht erreicht [-; -]	171 (19,0)	Nicht erreicht [-; -]	1,07 [0,87; 1,31]	0,542	0,745	

Studie: KEYNOTE 859 + KEYNOTE 062 + KEYNOTE 590 <sup>a</sup>		Pembrolizumab + Chemotherapie (N <sup>b</sup> =899)		Chemotherapie (N <sup>b</sup> =901)		Pembrolizumab + Chemotherapie vs. Chemotherapie		
Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) <sup>c</sup>	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>d</sup> in Wochen [95 %-KI]	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>d</sup> in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio <sup>e</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>e,f</sup>	Adjustierter p-Wert <sup>g</sup>	
Arthralgie	55 (6,1)	Nicht erreicht [-; -]	31 (3,4)	Nicht erreicht [-; -]	1,51 [0,97; 2,35]	0,067	n.s.	
Rueckenschmerzen	55 (6,1)	Nicht erreicht [-; -]	48 (5,3)	Nicht erreicht [-; -]	0,98 [0,67; 1,45]	0,934	n.s.	
Muskelspasmen	14 (1,6)	Nicht erreicht [-; -]	14 (1,6)	Nicht erreicht [-; -]	0,96 [0,46; 2,02]	0,921	n.s.	
Muskelschwäche	11 (1,2)	Nicht erreicht [-; -]	12 (1,3)	Nicht erreicht [-; -]	0,83 [0,37; 1,89]	0,659	n.s.	
Myalgie	23 (2,6)	Nicht erreicht [-; -]	22 (2,4)	Nicht erreicht [-; -]	0,93 [0,51; 1,67]	0,804	n.s.	
Schmerz in einer Extremität	38 (4,2)	Nicht erreicht [-; -]	32 (3,6)	Nicht erreicht [-; -]	1,05 [0,65; 1,68]	0,848	n.s.	
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)	26 (2,9)	Nicht erreicht [-; -]	29 (3,2)	Nicht erreicht [-; -]	0,75 [0,44; 1,27]	0,281	0,446	
Erkrankungen des Nervensystems	465 (51,7)	22,3 [19,4; 25,9]	465 (51,6)	22,4 [19,9; 25,1]	0,94 [0,82; 1,06]	0,316	0,463	
Schwindelgefühl	67 (7,5)	Nicht erreicht [-; -]	47 (5,2)	Nicht erreicht [-; -]	1,31 [0,90; 1,90]	0,159	n.s.	
Dysaesthesie	15 (1,7)	Nicht erreicht [-; -]	11 (1,2)	Nicht erreicht [-; -]	1,35 [0,62; 2,94]	0,451	n.s.	
Dysgeusie	50 (5,6)	Nicht erreicht [-; -]	54 (6,0)	Nicht erreicht [-; -]	0,90 [0,61; 1,32]	0,576	n.s.	
Kopfschmerzen	50 (5,6)	Nicht erreicht [-; -]	50 (5,5)	Nicht erreicht [-; -]	0,94 [0,63; 1,39]	0,750	n.s.	
Hypoaesthesie	23 (2,6)	Nicht erreicht [-; -]	26 (2,9)	Nicht erreicht [-; -]	0,83 [0,47; 1,46]	0,522	n.s.	
Periphere Neuropathie	157 (17,5)	Nicht erreicht [-; -]	166 (18,4)	Nicht erreicht [-; -]	0,87 [0,70; 1,09]	0,222	n.s.	
Neurotoxizität	26 (2,9)	Nicht erreicht [-; -]	30 (3,3)	Nicht erreicht [-; -]	0,83 [0,49; 1,41]	0,500	n.s.	
Paraesthesie	50 (5,6)	Nicht erreicht [-; -]	32 (3,6)	Nicht erreicht [-; -]	1,45 [0,93; 2,26]	0,102	n.s.	
Periphere sensorische Neuropathie	147 (16,4)	Nicht erreicht [-; -]	122 (13,5)	Nicht erreicht [-; -]	1,17 [0,92; 1,48]	0,212	n.s.	
Synkope	14 (1,6)	Nicht erreicht [-; -]	16 (1,8)	Nicht erreicht [-; -]	0,80 [0,39; 1,64]	0,535	n.s.	
Geschmacksstörung	13 (1,4)	Nicht erreicht [-; -]	12 (1,3)	Nicht erreicht [-; -]	1,04 [0,47; 2,29]	0,920	n.s.	
Psychiatrische Erkrankungen	108 (12,0)	Nicht erreicht [-; -]	115 (12,8)	Nicht erreicht [-; -]	0,85 [0,66; 1,11]	0,240	0,446	
Angst	23 (2,6)	Nicht erreicht [-; -]	17 (1,9)	Nicht erreicht [-; -]	1,23 [0,66; 2,32]	0,512	n.s.	
Depression	21 (2,3)	Nicht erreicht [-; -]	15 (1,7)	Nicht erreicht [-; -]	1,30 [0,67; 2,54]	0,435	n.s.	
Schlaflosigkeit	53	Nicht erreicht	64	Nicht erreicht	0,74	0,109	n.s.	

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

Studie: KEYNOTE 859 + KEYNOTE 062 + KEYNOTE 590 <sup>a</sup>		Pembrolizumab + Chemotherapie (N <sup>b</sup> =899)		Chemotherapie (N <sup>b</sup> =901)		Pembrolizumab + Chemotherapie vs. Chemotherapie		
Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) <sup>c</sup>	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>d</sup> in Wochen [95 %-KI]	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>d</sup> in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio <sup>e</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>e,f</sup>	Adjustierter p-Wert <sup>g</sup>	
		(5,9)	[-; -]	(7,1)	[-; -]	[0,51; 1,07]		
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	114 (12,7)	Nicht erreicht [-; -]	101 (11,2)	Nicht erreicht [-; -]	1,04 [0,79; 1,36]	0,782	0,819	
Akute Nierenschädigung	33 (3,7)	Nicht erreicht [-; -]	36 (4,0)	Nicht erreicht [-; -]	0,87 [0,54; 1,40]	0,574	n.s.	
Dysurie	12 (1,3)	Nicht erreicht [-; -]	9 (1,0)	Nicht erreicht [-; -]	1,23 [0,51; 2,92]	0,645	n.s.	
Haematurie	8 (0,9)	Nicht erreicht [-; -]	10 (1,1)	Nicht erreicht [-; -]	0,67 [0,26; 1,73]	0,408	n.s.	
Nierenversagen	13 (1,4)	Nicht erreicht [-; -]	7 (0,8)	Nicht erreicht [-; -]	1,57 [0,62; 3,96]	0,340	n.s.	
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	26 (2,9)	Nicht erreicht [-; -]	13 (1,4)	Nicht erreicht [-; -]	1,68 [0,86; 3,29]	0,129	0,372	
Erkrankungen der Atemwege, Brusttraums und Mediastinums	265 (29,5)	Nicht erreicht [-; -]	219 (24,3)	Nicht erreicht [-; -]	1,15 [0,96; 1,37]	0,135	0,372	
Husten	59 (6,6)	Nicht erreicht [-; -]	48 (5,3)	Nicht erreicht [-; -]	1,11 [0,76; 1,63]	0,600	n.s.	
Dyspnoe	58 (6,5)	Nicht erreicht [-; -]	39 (4,3)	Nicht erreicht [-; -]	1,36 [0,91; 2,05]	0,136	n.s.	
Epistaxis	17 (1,9)	Nicht erreicht [-; -]	24 (2,7)	Nicht erreicht [-; -]	0,69 [0,37; 1,28]	0,239	n.s.	
Schluckauf	44 (4,9)	Nicht erreicht [-; -]	38 (4,2)	Nicht erreicht [-; -]	1,14 [0,74; 1,76]	0,560	n.s.	
Schmerzen im Oropharynx	11 (1,2)	Nicht erreicht [-; -]	11 (1,2)	Nicht erreicht [-; -]	0,86 [0,37; 1,99]	0,718	n.s.	
Pleuraerguss	19 (2,1)	Nicht erreicht [-; -]	15 (1,7)	Nicht erreicht [-; -]	1,15 [0,58; 2,27]	0,693	n.s.	
Pneumonitis	27 (3,0)	Nicht erreicht [-; -]	6 (0,7)	Nicht erreicht [-; -]	3,66 [1,50; 8,93]	0,004	n.s.	
Husten mit Auswurf	12 (1,3)	Nicht erreicht [-; -]	11 (1,2)	Nicht erreicht [-; -]	1,00 [0,44; 2,27]	0,996	n.s.	
Lungenembolie	45 (5,0)	Nicht erreicht [-; -]	43 (4,8)	Nicht erreicht [-; -]	0,98 [0,64; 1,49]	0,918	n.s.	
Rhinorrhoe	12 (1,3)	Nicht erreicht [-; -]	8 (0,9)	Nicht erreicht [-; -]	1,36 [0,55; 3,35]	0,505	n.s.	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	400 (44,5)	37,0 [29,3; 41,0]	326 (36,2)	51,3 [43,7; 66,4]	1,23 [1,06; 1,43]	0,005	0,059	
Alopezie	34 (3,8)	Nicht erreicht [-; -]	27 (3,0)	Nicht erreicht [-; -]	1,26 [0,76; 2,09]	0,367	0,408	
Trockene Haut	43 (4,8)	Nicht erreicht [-; -]	28 (3,1)	Nicht erreicht [-; -]	1,33 [0,83; 2,16]	0,238	0,334	
Palmar-plantares Erythrodysesthesiesyndrom	211 (23,5)	Nicht erreicht [-; -]	187 (20,8)	Nicht erreicht [-; -]	1,05 [0,86; 1,28]	0,618	0,618	
Juckreiz	73 (8,1)	Nicht erreicht [-; -]	27 (3,0)	Nicht erreicht [-; -]	2,37 [1,52; 3,69]	< 0,001	< 0,001	



Studie: KEYNOTE 859 + KEYNOTE 062 + KEYNOTE 590 <sup>a</sup>		Pembrolizumab + Chemotherapie (N <sup>b</sup> =899)		Chemotherapie (N <sup>b</sup> =901)		Pembrolizumab + Chemotherapie vs. Chemotherapie		
Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) <sup>c</sup>	Ereignisse	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>d</sup> in Wochen [95 %-KI]	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>d</sup> in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio <sup>e</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>e,f</sup>	Adjustierter p-Wert <sup>g</sup>
		Ausschlag	92 (10,2)	Nicht erreicht [-; -]	47 (5,2)	Nicht erreicht [-; -]	1,84 [1,29; 2,61]	< 0,001
Ausschlag makulopapuloes	29 (3,2)	Nicht erreicht [-; -]	14 (1,6)	Nicht erreicht [-; -]	1,92 [1,01; 3,63]	0,046	0,093	
Hauthyperpigmentierung	26 (2,9)	Nicht erreicht [-; -]	18 (2,0)	Nicht erreicht [-; -]	1,41 [0,77; 2,57]	0,267	0,334	
Gefäßerkrankungen	136 (15,1)	Nicht erreicht [-; -]	129 (14,3)	Nicht erreicht [-; -]	0,98 [0,77; 1,25]	0,861	0,861	
Tiefe Venenthrombose	18 (2,0)	Nicht erreicht [-; -]	21 (2,3)	Nicht erreicht [-; -]	0,82 [0,44; 1,55]	0,549	n.s.	
Embolie	11 (1,2)	Nicht erreicht [-; -]	14 (1,6)	Nicht erreicht [-; -]	0,71 [0,32; 1,58]	0,403	n.s.	
Hypertonie	32 (3,6)	Nicht erreicht [-; -]	27 (3,0)	Nicht erreicht [-; -]	1,10 [0,66; 1,85]	0,711	n.s.	
Hypotonie	29 (3,2)	Nicht erreicht [-; -]	21 (2,3)	Nicht erreicht [-; -]	1,25 [0,71; 2,19]	0,447	n.s.	
Phlebitis	12 (1,3)	Nicht erreicht [-; -]	9 (1,0)	Nicht erreicht [-; -]	1,22 [0,51; 2,91]	0,656	n.s.	

a: Datenschnitt: 22. August 2023 (KEYNOTE 859), 19. April 2021 (KEYNOTE 062), 09. Juli 2021 (KEYNOTE 590)

b: Anzahl an Patient:innen: All-Participants-as-Treated Population mit CPS  $\geq 1$  (KEYNOTE 859, KEYNOTE 062), All-Participants-as-Treated Population mit Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs, Siewert Typ I und CPS  $\geq 1$  (KEYNOTE 590)

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-Regressions-Modell mit Behandlung als Kovariate mit Konfidenzintervall nach Wald, stratifiziert nach Studie

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

COVID-19: Coronavirus Disease 2019; CPS: Combined Positive Score; FDR: False Discovery Rate; KI: Konfidenzintervall; n.s.: nicht signifikant (adjustierter p-Wert  $\geq 0,05$ ); PT: Preferred Terms; SOC: Systemorganklasse

Die Forest Plots für häufige Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT mit nicht signifikanten Ergebnissen finden sich für die bessere Lesbarkeit in Anhang 4-G.

In der Meta-Analyse zeigt sich für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) in der SOC Endokrine Erkrankungen zwischen den Studienarmen ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie (HR [95 %-KI]: 3,60 [2,40; 4,99];  $p < 0,001$ ;  $p_{adj} < 0,001$ ; Abbildung 134). Innerhalb der SOC zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie hinsichtlich folgender PT (Tabelle 4-95):

- Hyperthyreose (HR [95 %-KI]: 5,30 [2,60; 10,81];  $p < 0,001$ ;  $p_{adj} < 0,001$ ; Abbildung 136)

- Hypothyreose (HR [95 %-KI]: 3,38 [2,33; 4,89];  $p < 0,001$ ;  $p_{adj} < 0,001$ ; Abbildung 138)

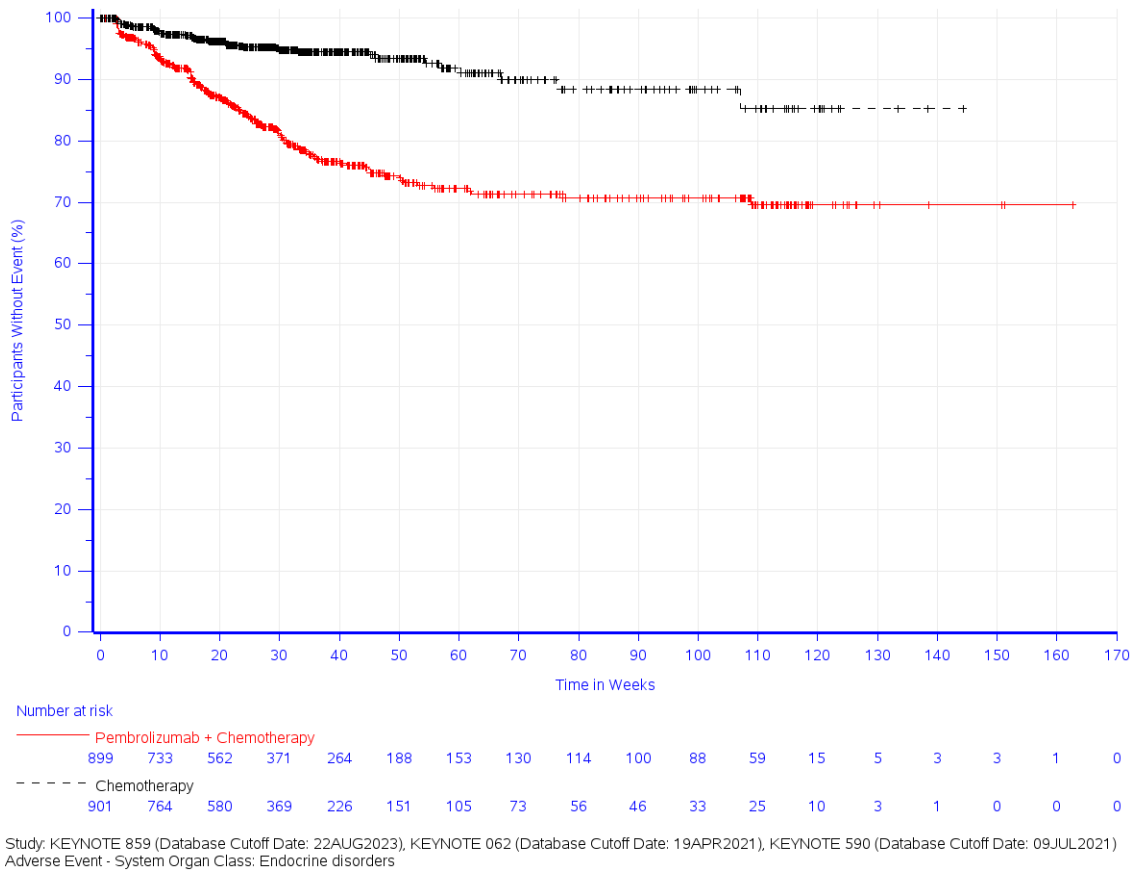
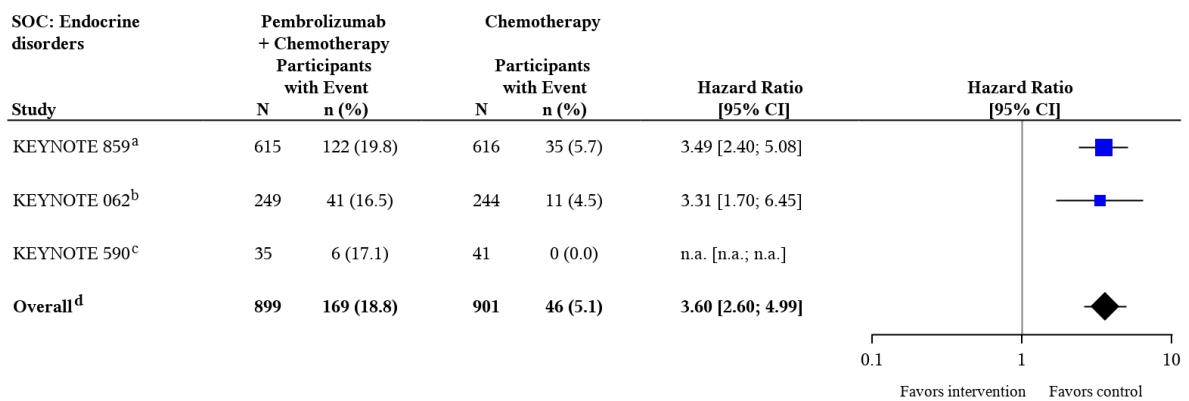


Abbildung 134: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Endokrine Erkrankungen für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) (Meta-Analyse)



Test for overall effect on KEYNOTE 859 + KEYNOTE 062 + KEYNOTE 590, p-value: < 0.001

Heterogeneity test, p-value: 0.174<sup>e</sup>

n.a.: not applicable

a: KEYNOTE 859 (Database Cutoff Date: 22AUG2023): Based on Cox model with treatment as a covariate

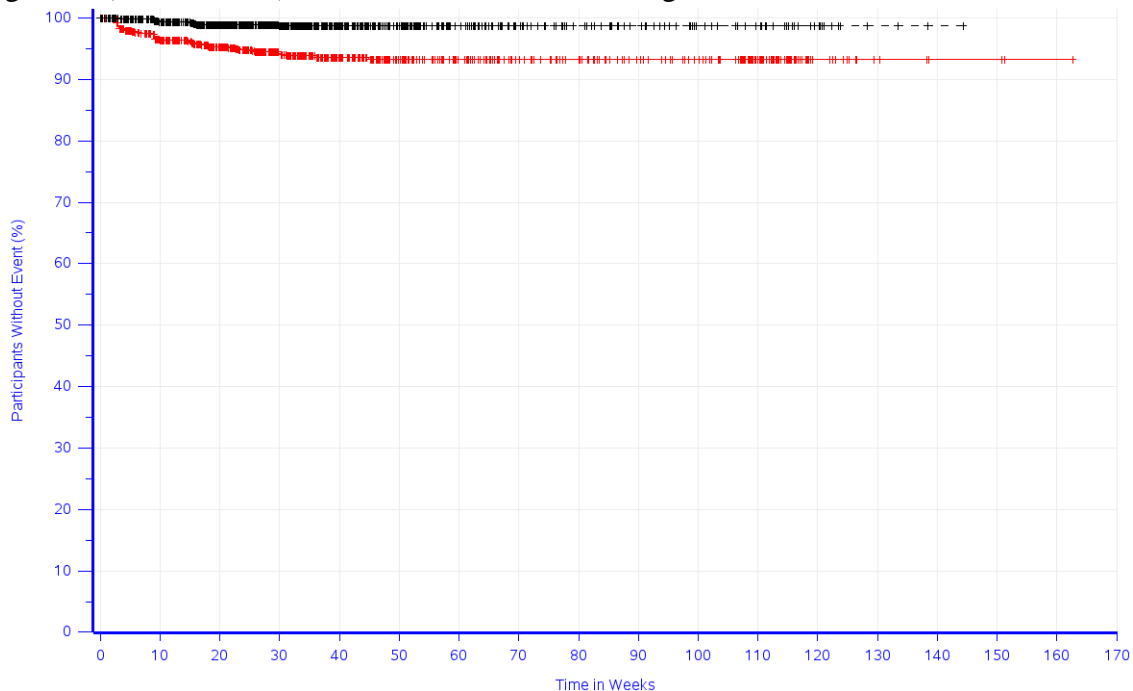
b: KEYNOTE 062 (Database Cutoff Date: 19APR2021): Based on Cox model with treatment as a covariate

c: KEYNOTE 590 (Database Cutoff Date: 09JUL2021): Based on Cox model with treatment as a covariate

d: Overall: Based on Cox model with treatment as a covariate and stratified by study

e: Heterogeneity test: Based on Cox model with treatment and study as covariates and treatment-by-study interaction (p-value of likelihood ratio test for interaction term)

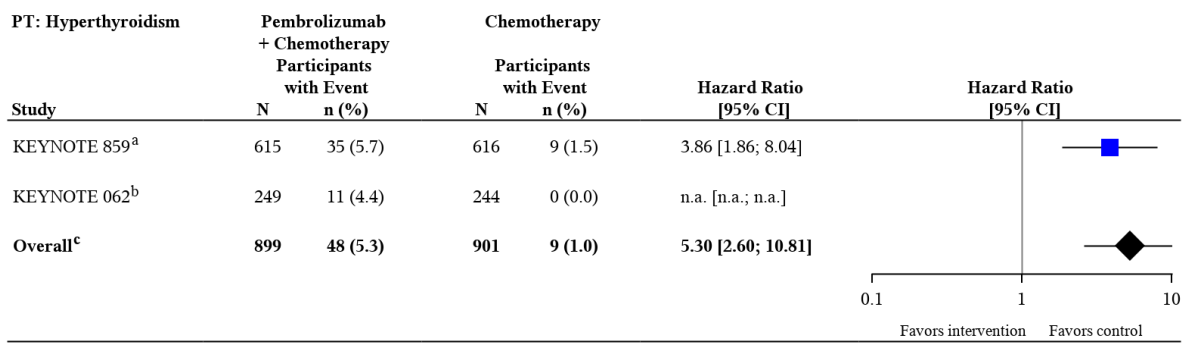
Abbildung 135: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) - SOC Endokrine Erkrankungen



Number at risk	
— Pembrolizumab + Chemotherapy	899 753 609 430 319 232 193 163 145 125 112 78 17 6 3 3 1 0
- - - Chemotherapy	901 776 596 382 234 157 109 77 60 48 34 27 11 3 1 0 0 0

Study: KEYNOTE 859 (Database Cutoff Date: 22AUG2023), KEYNOTE 062 (Database Cutoff Date: 19APR2021), KEYNOTE 590 (Database Cutoff Date: 09JUL2021)  
Adverse Event - Preferred Term: Hyperthyroidism

Abbildung 136: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Hyperthyreose für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) (Meta-Analyse)



**Test for overall effect on KEYNOTE 859 + KEYNOTE 062 + KEYNOTE 590, p-value: < 0.001**

**Heterogeneity test, p-value: 0.078<sup>d</sup>**

n.a.: not applicable.

Studies not fulfilling the incidence criteria do not appear on this forest plot.

a: KEYNOTE 859 (Database Cutoff Date: 22AUG2023): Based on Cox model with treatment as a covariate

b: KEYNOTE 062 (Database Cutoff Date: 19APR2021): Based on Cox model with treatment as a covariate

c: Overall: Based on Cox model with treatment as a covariate and stratified by study

d: Heterogeneity test: Based on Cox model with treatment and study as covariates and treatment-by-study interaction (p-value of likelihood ratio test for interaction term)

Abbildung 137: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) - PT Hyperthyreose

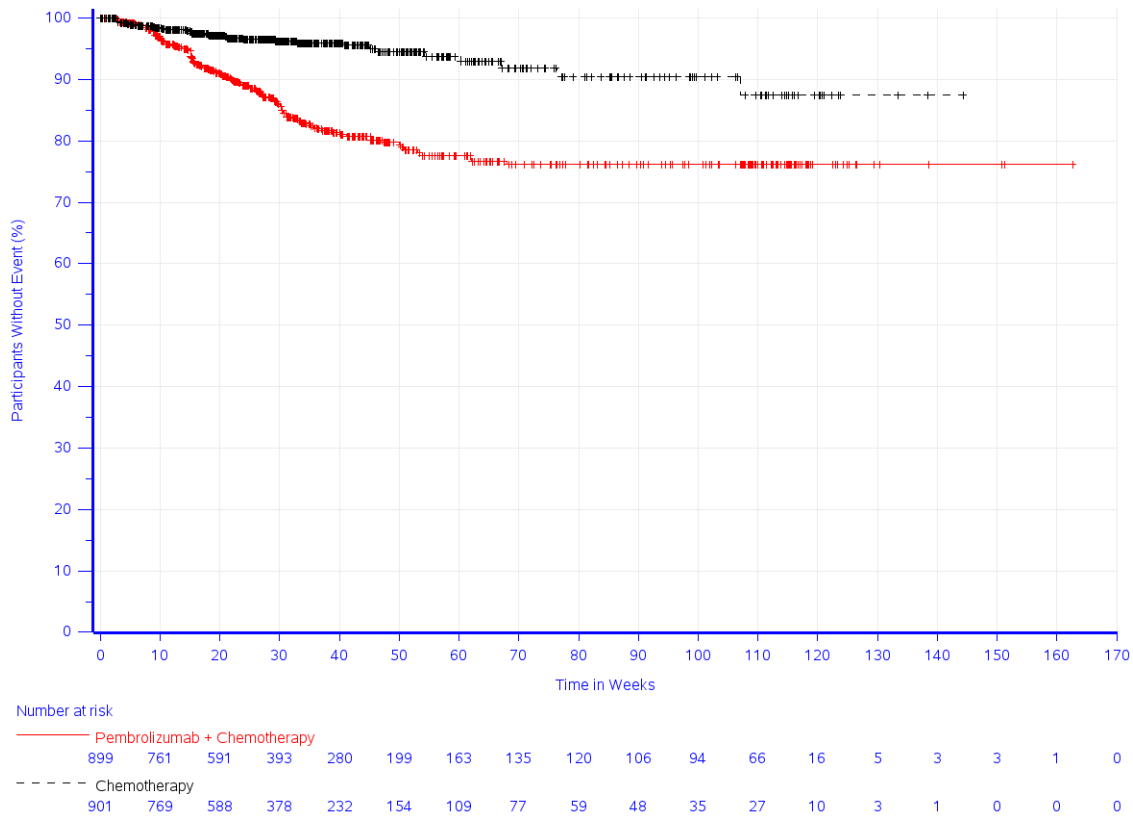
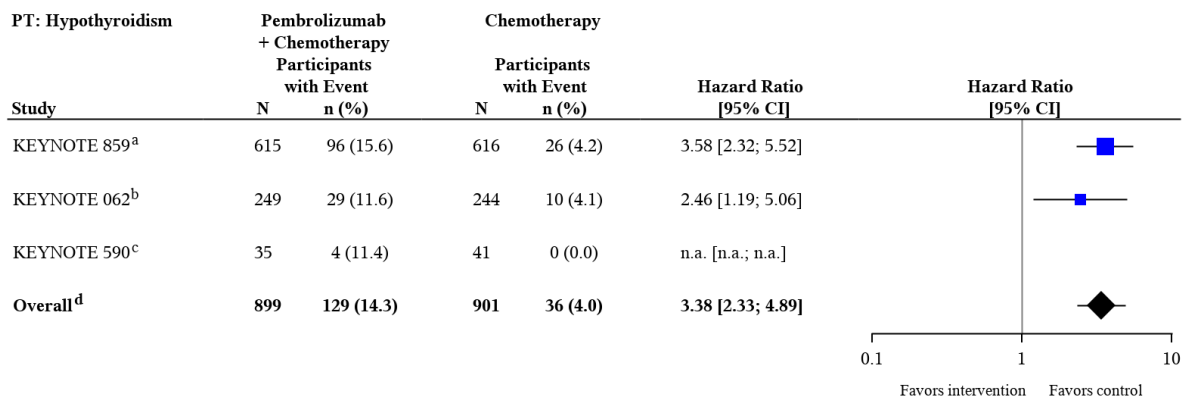


Abbildung 138: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Hypothyreose für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) (Meta-Analyse)



Test for overall effect on KEYNOTE 859 + KEYNOTE 062 + KEYNOTE 590, p-value: < 0.001

Heterogeneity test, p-value: 0.235<sup>e</sup>

n.a.: not applicable.

a: KEYNOTE 859 (Database Cutoff Date: 22AUG2023): Based on Cox model with treatment as a covariate

b: KEYNOTE 062 (Database Cutoff Date: 19APR2021): Based on Cox model with treatment as a covariate

c: KEYNOTE 590 (Database Cutoff Date: 09JUL2021): Based on Cox model with treatment as a covariate

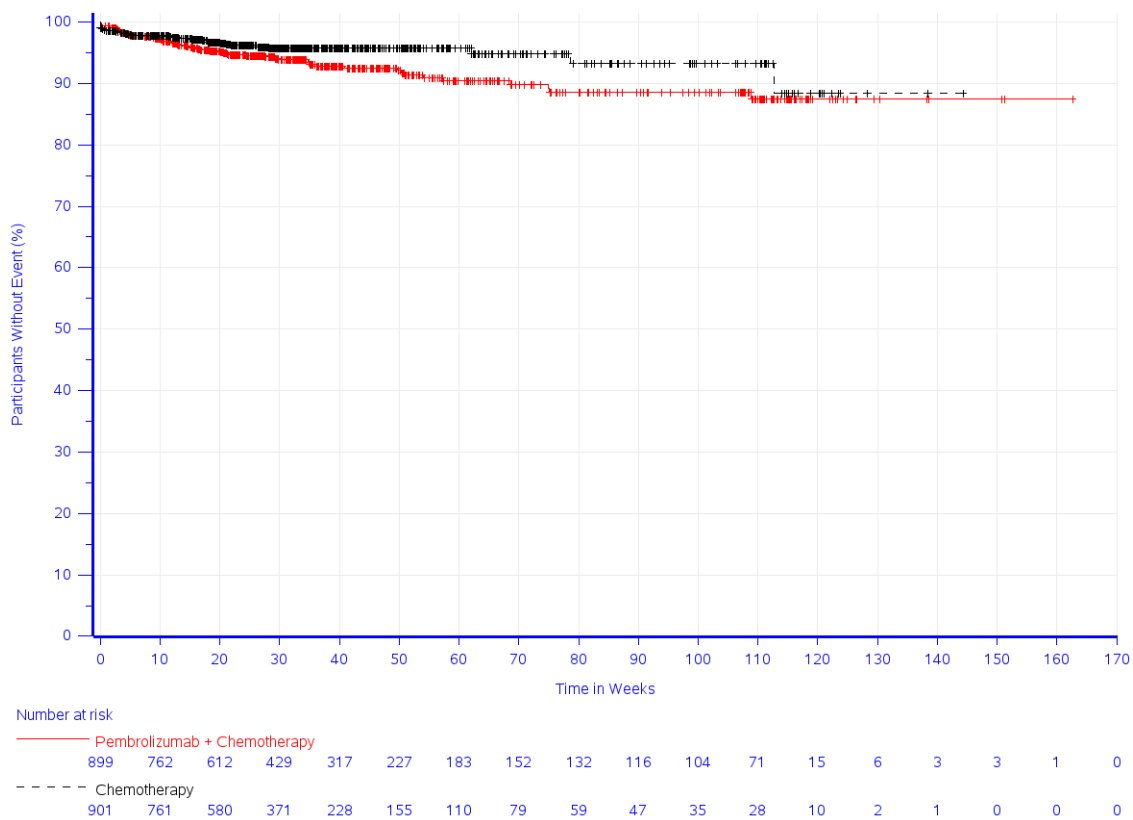
d: Overall: Based on Cox model with treatment as a covariate and stratified by study

e: Heterogeneity test: Based on Cox model with treatment and study as covariates and treatment-by-study interaction (p-value of likelihood ratio test for interaction term)

Abbildung 139: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) - PT Hypothyreose

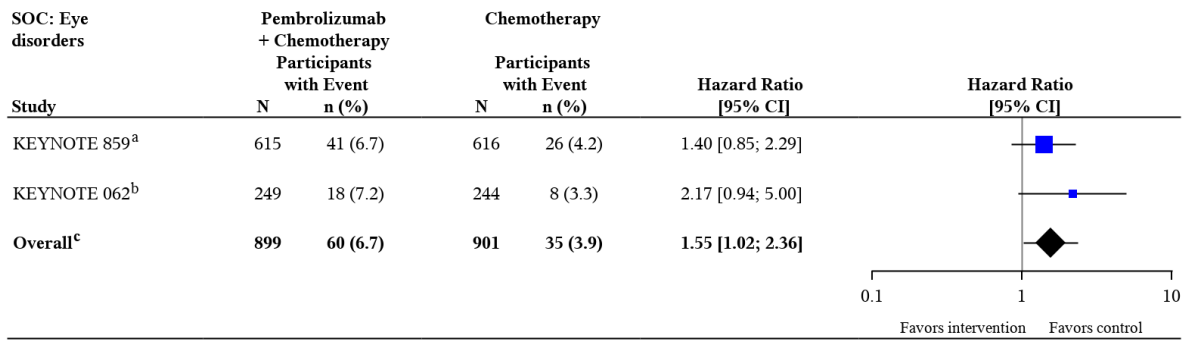
In der SOC Augenerkrankungen zeigt sich zwischen den Studienarmen ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie (HR [95 %-KI]: 1,55 [1,02; 2,36];  $p = 0,040$ ;  $p_{\text{adj}} = 0,210$ ; Abbildung 140). Innerhalb der SOC zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie hinsichtlich folgendem PT (Tabelle 4-95):

- Tränensekretion verstärkt (HR [95 %-KI]: 4,01 [1,15; 14,03];  $p = 0,030$ ;  $p_{\text{adj}} = \text{n.s.}$ ; Abbildung 142)



Study: KEYNOTE 859 (Database Cutoff Date: 22AUG2023), KEYNOTE 062 (Database Cutoff Date: 19APR2021), KEYNOTE 590 (Database Cutoff Date: 09JUL2021)  
Adverse Event - System Organ Class: Eye disorders

Abbildung 140: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Augenerkrankungen für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) (Meta-Analyse)



Test for overall effect on KEYNOTE 859 + KEYNOTE 062 + KEYNOTE 590, p-value: 0.040

Heterogeneity test, p-value: 0.756<sup>d</sup>

Studies not fulfilling the incidence criteria do not appear on this forest plot.

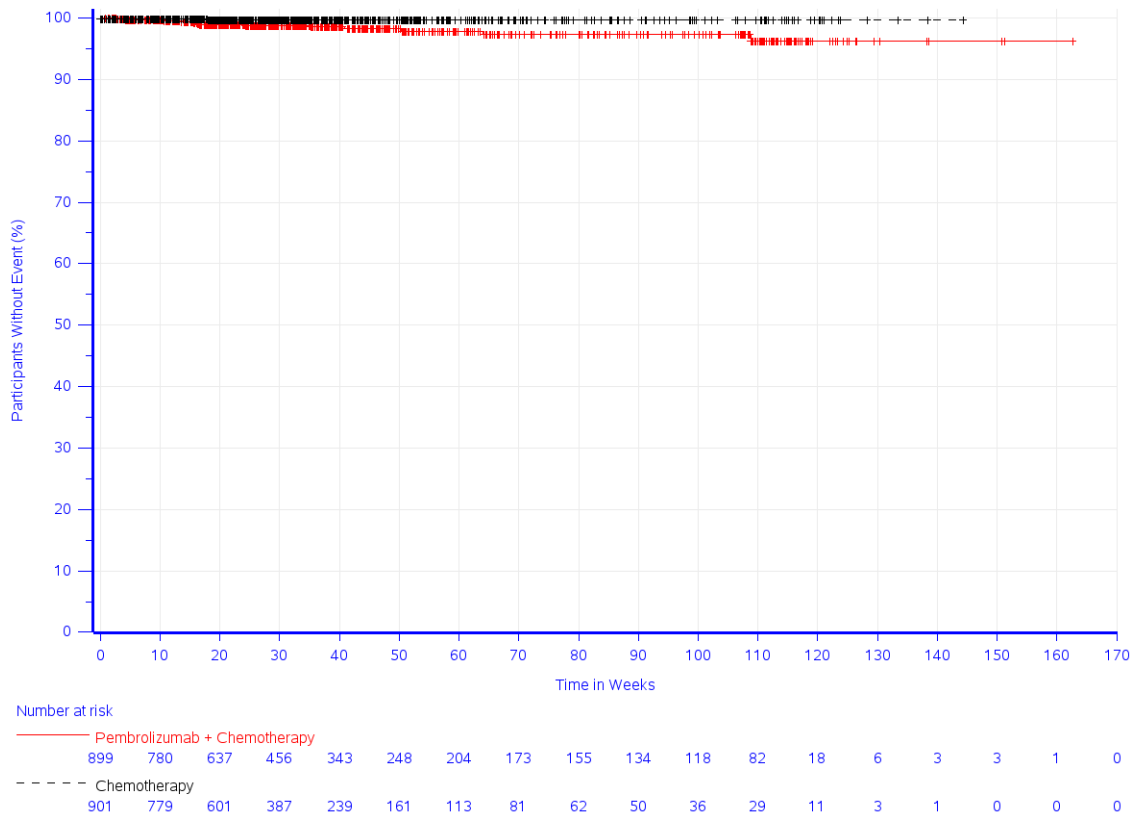
a: KEYNOTE 859 (Database Cutoff Date: 22AUG2023): Based on Cox model with treatment as a covariate

b: KEYNOTE 062 (Database Cutoff Date: 19APR2021): Based on Cox model with treatment as a covariate

c: Overall: Based on Cox model with treatment as a covariate and stratified by study

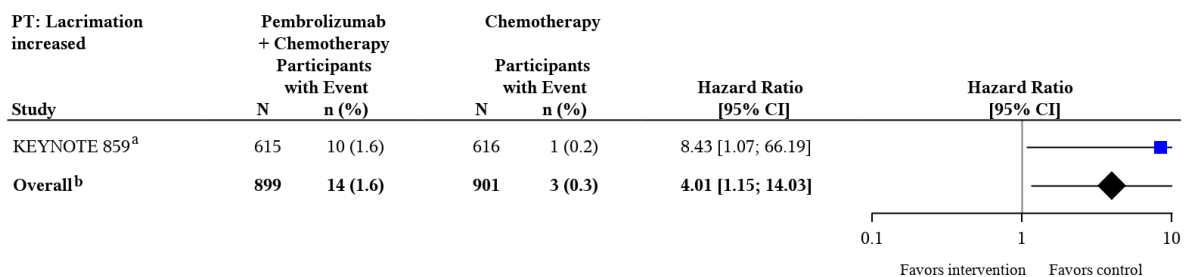
d: Heterogeneity test: Based on Cox model with treatment and study as covariates and treatment-by-study interaction (p-value of likelihood ratio test for interaction term)

Abbildung 141: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) - SOC Augenerkrankungen



Study: KEYNOTE 859 (Database Cutoff Date: 22AUG2023), KEYNOTE 062 (Database Cutoff Date: 19APR2021), KEYNOTE 590 (Database Cutoff Date: 09JUL2021)  
 Adverse Event - Preferred Term: Lacrimation increased

Abbildung 142: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Tränensekretion verstärkt für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) (Meta-Analyse)



Test for overall effect on KEYNOTE 859 + KEYNOTE 062 + KEYNOTE 590, p-value: 0.030

Heterogeneity test, p-value: 0.453<sup>c</sup>

Studies not fulfilling the incidence criteria do not appear on this forest plot.

a: KEYNOTE 859 (Database Cutoff Date: 22AUG2023): Based on Cox model with treatment as a covariate

b: Overall: Based on Cox model with treatment as a covariate and stratified by study

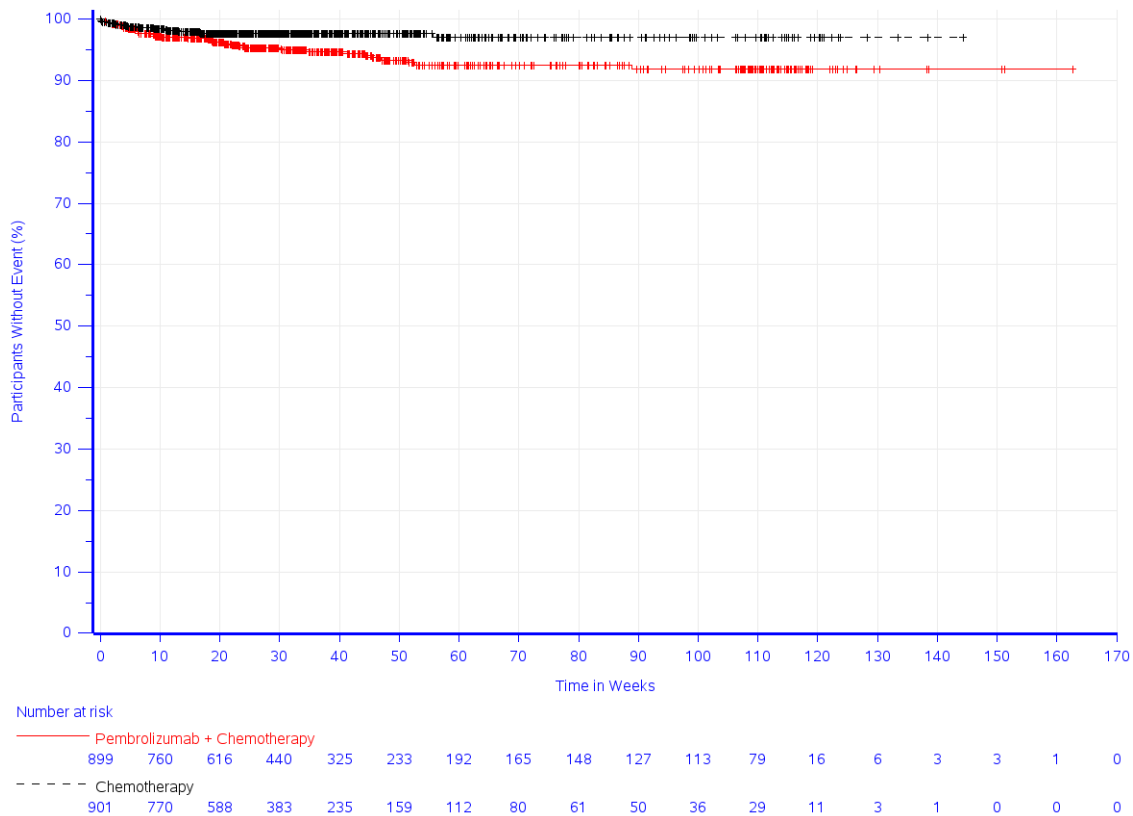
c: Heterogeneity test: Based on Cox model with treatment and study as covariates and treatment-by-study interaction (p-value of likelihood ratio test for interaction term)

Abbildung 143: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) - PT Tränensekretion verstärkt



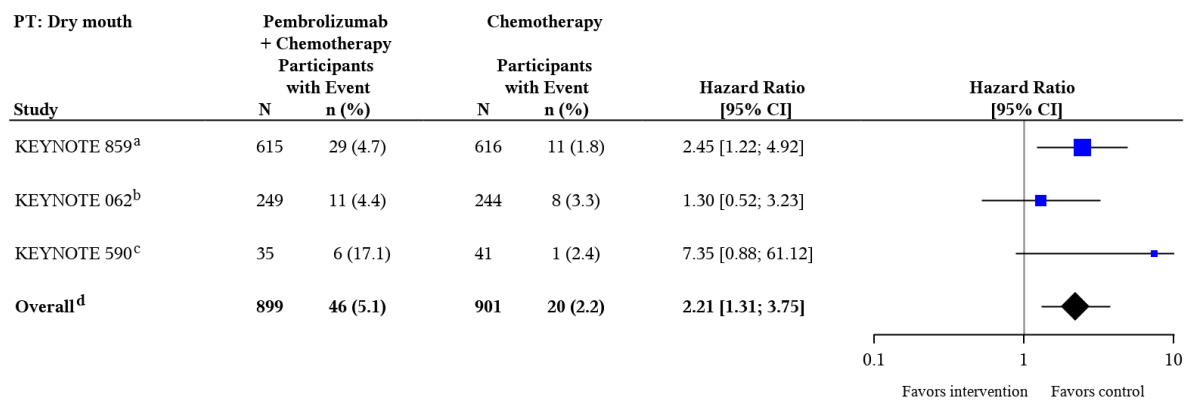
In der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts zeigt sich zwischen den Studienarmen kein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 1,07 [0,97; 1,18];  $p = 0,195$ ;  $p_{\text{adj}} = 0,430$ ). Innerhalb der SOC zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie hinsichtlich folgendem PT (Tabelle 4-95):

- Mundtrockenheit (HR [95 %-KI]: 2,21 [1,31; 3,75];  $p = 0,003$ ;  $p_{\text{adj}} = \text{n.s.}$ )



Study: KEYNOTE 859 (Database Cutoff Date: 22AUG2023), KEYNOTE 062 (Database Cutoff Date: 19APR2021), KEYNOTE 590 (Database Cutoff Date: 09JUL2021)  
Adverse Event - Preferred Term: Dry mouth

Abbildung 144: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Mundtrockenheit für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) (Meta-Analyse)



**Test for overall effect on KEYNOTE 859 + KEYNOTE 062 + KEYNOTE 590, p-value: 0.003**

**Heterogeneity test, p-value: 0.208<sup>e</sup>**

a: KEYNOTE 859 (Database Cutoff Date: 22AUG2023): Based on Cox model with treatment as a covariate

b: KEYNOTE 062 (Database Cutoff Date: 19APR2021): Based on Cox model with treatment as a covariate

c: KEYNOTE 590 (Database Cutoff Date: 09JUL2021): Based on Cox model with treatment as a covariate

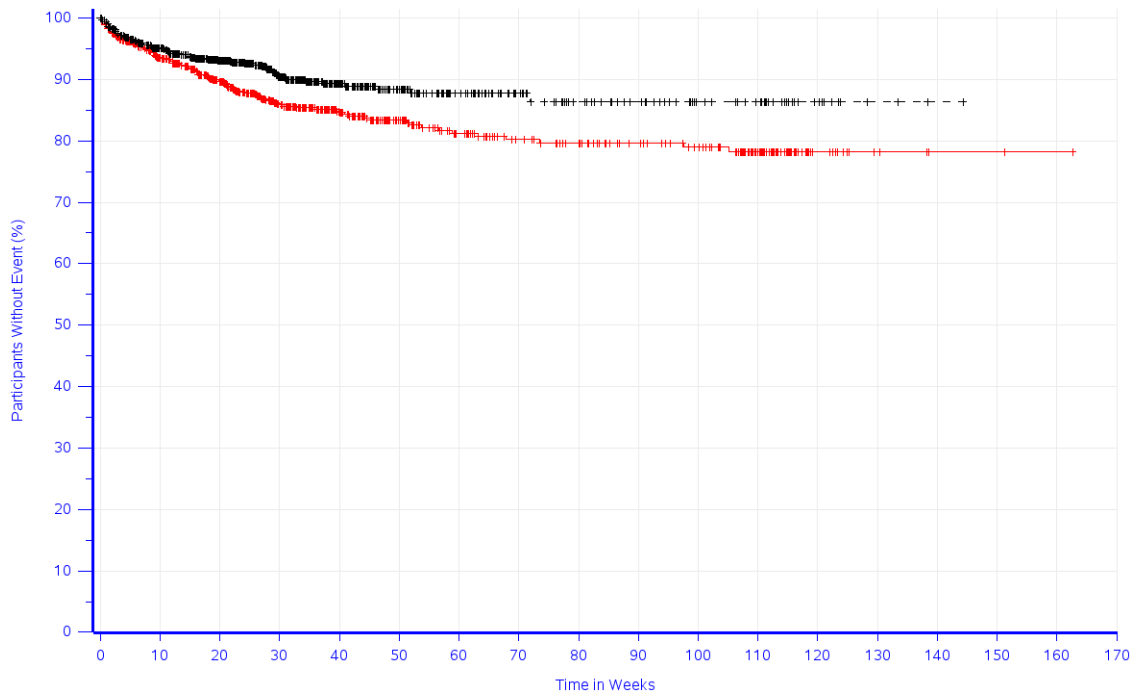
d: Overall: Based on Cox model with treatment as a covariate and stratified by study

e: Heterogeneity test: Based on Cox model with treatment and study as covariates and treatment-by-study interaction (p-value of likelihood ratio test for interaction term)

Abbildung 145: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) - PT Mundtrockenheit

In der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort zeigt sich zwischen den Studienarmen kein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 1,12 [1,00; 1,27];  $p = 0,054$ ;  $p_{\text{adj}} = 0,210$ ). Innerhalb der SOC zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie hinsichtlich folgendem PT (Tabelle 4-95):

- Fieber (HR [95 %-KI]: 1,51 [1,14; 2,01];  $p = 0,004$ ;  $p_{\text{adj}} = \text{n.s.}$ ; Abbildung 190)

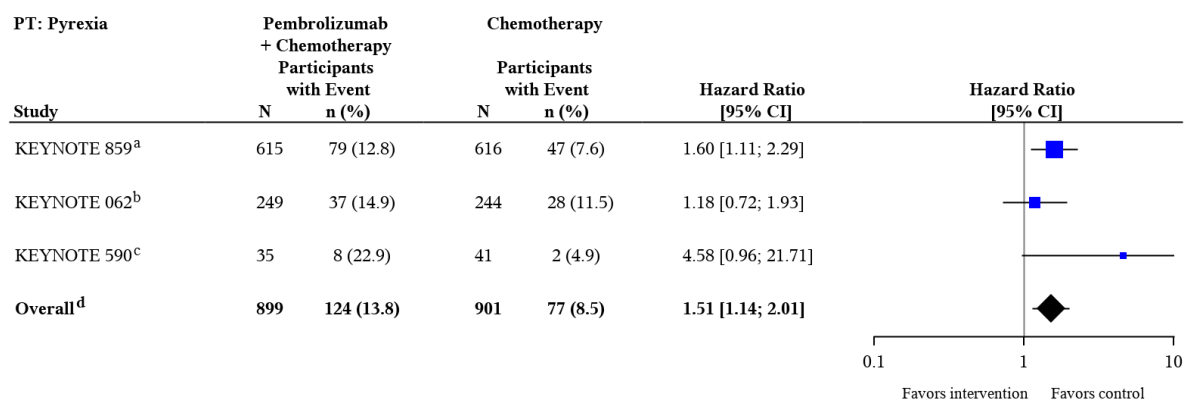


Number at risk

Time in Weeks	0	10	20	30	40	50	60	70	80	90	100	110	120	130	140	150	160	170
— Pembrolizumab + Chemotherapy	899	734	583	402	301	217	176	152	137	121	107	72	14	5	2	2	1	0
- - - Chemotherapy	901	747	570	356	221	146	103	75	57	47	33	27	10	3	1	0	0	0

Study: KEYNOTE 859 (Database Cutoff Date: 22AUG2023), KEYNOTE 062 (Database Cutoff Date: 19APR2021), KEYNOTE 590 (Database Cutoff Date: 09JUL2021)  
Adverse Event - Preferred Term: Pyrexia

Abbildung 146: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Fieber für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) (Meta-Analyse)



Test for overall effect on KEYNOTE 859 + KEYNOTE 062 + KEYNOTE 590, p-value: 0.004

Heterogeneity test, p-value: 0.166<sup>e</sup>

a: KEYNOTE 859 (Database Cutoff Date: 22AUG2023): Based on Cox model with treatment as a covariate

b: KEYNOTE 062 (Database Cutoff Date: 19APR2021): Based on Cox model with treatment as a covariate

c: KEYNOTE 590 (Database Cutoff Date: 09JUL2021): Based on Cox model with treatment as a covariate

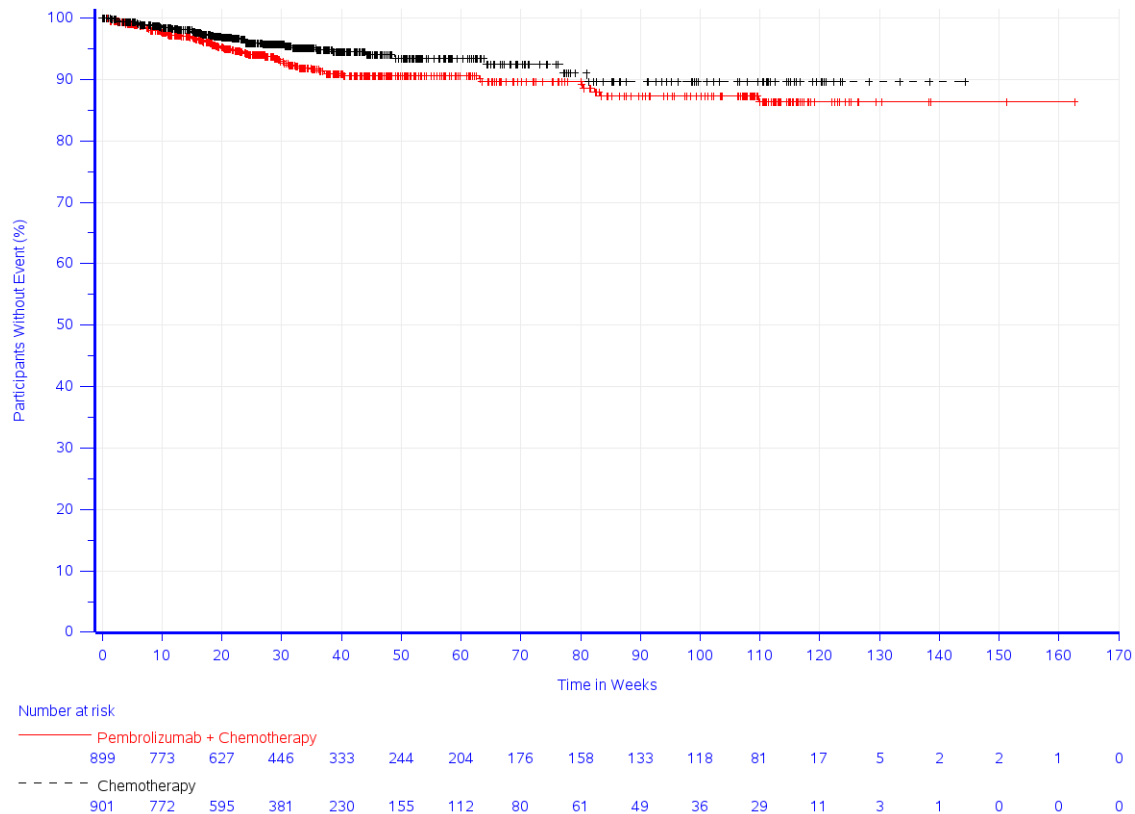
d: Overall: Based on Cox model with treatment as a covariate and stratified by study

e: Heterogeneity test: Based on Cox model with treatment and study as covariates and treatment-by-study interaction (p-value of likelihood ratio test for interaction term)

Abbildung 147: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) - PT Fieber

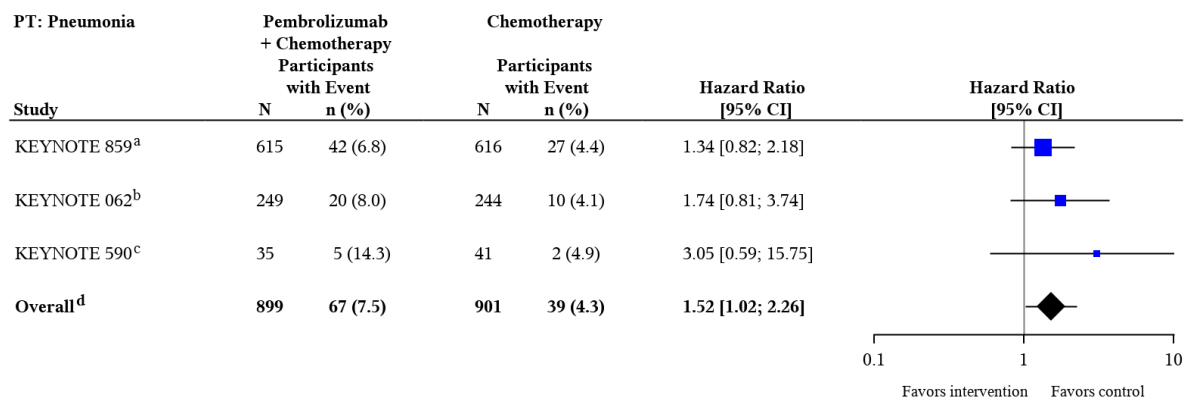
In der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen zeigt sich zwischen den Studienarmen kein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 1,17 [1,00; 1,38];  $p = 0,057$ ;  $p_{\text{adj}} = 0,210$ ). Innerhalb der SOC zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie hinsichtlich folgendem PT (Tabelle 4-95):

- Pneumonie (HR [95 %-KI]: 1,52 [1,02; 2,26];  $p = 0,039$ ;  $p_{\text{adj}} = \text{n.s.}$ ; Abbildung 148)



Study: KEYNOTE 859 (Database Cutoff Date: 22AUG2023), KEYNOTE 062 (Database Cutoff Date: 19APR2021), KEYNOTE 590 (Database Cutoff Date: 09JUL2021)  
Adverse Event - Preferred Term: Pneumonia

Abbildung 148: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Pneumonie für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) (Meta-Analyse)



Test for overall effect on KEYNOTE 859 + KEYNOTE 062 + KEYNOTE 590, p-value: 0.039

Heterogeneity test, p-value: 0.700<sup>e</sup>

a: KEYNOTE 859 (Database Cutoff Date: 22AUG2023): Based on Cox model with treatment as a covariate

b: KEYNOTE 062 (Database Cutoff Date: 19APR2021): Based on Cox model with treatment as a covariate

c: KEYNOTE 590 (Database Cutoff Date: 09JUL2021): Based on Cox model with treatment as a covariate

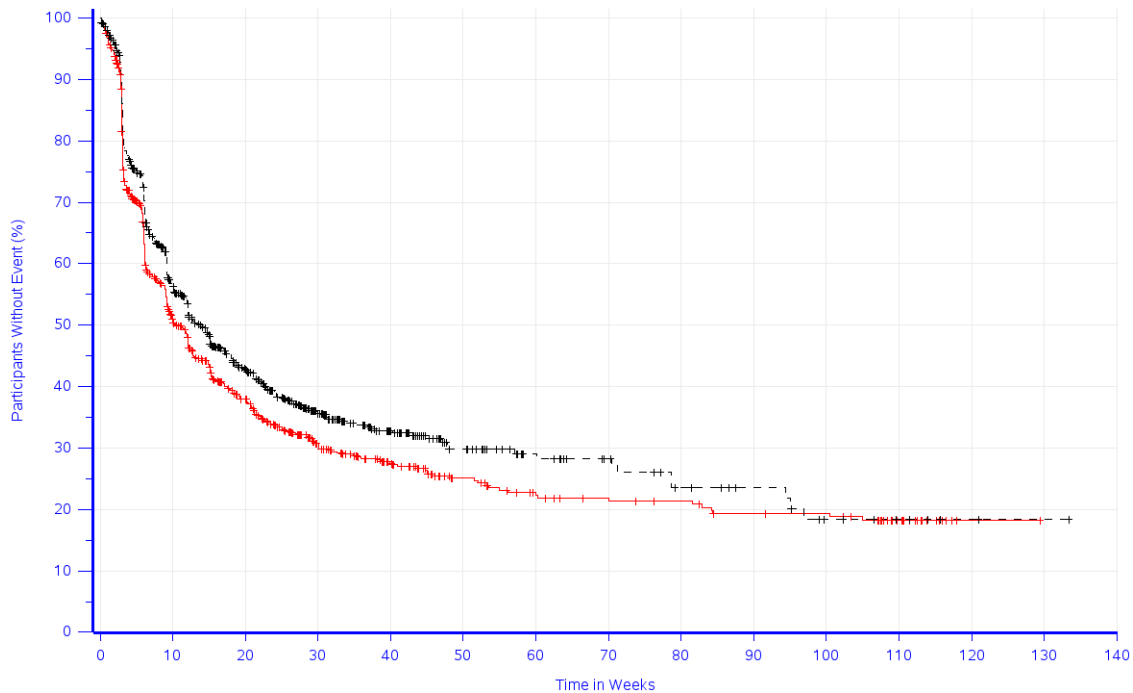
d: Overall: Based on Cox model with treatment as a covariate and stratified by study

e: Heterogeneity test: Based on Cox model with treatment and study as covariates and treatment-by-study interaction (p-value of likelihood ratio test for interaction term)

Abbildung 149: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) - PT Pneumonie

In der SOC Untersuchungen zeigt sich zwischen den Studienarmen ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie (HR [95 %-KI]: 1,17 [1,04; 1,31];  $p = 0,009$ ;  $p_{\text{adj}} = 0,065$ ; Abbildung 148). Innerhalb der SOC zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie hinsichtlich folgender PT (Tabelle 4-95):

- Kreatinphosphokinase im Blut erhöht (HR [95 %-KI]: 4,85 [1,07; 21,94];  $p = 0,040$ ;  $p_{\text{adj}} = \text{n.s.}$ ; Abbildung 150)
- Neutrophilenzahl erniedrigt (HR [95 %-KI]: 1,25 [1,03; 1,52];  $p = 0,026$ ;  $p_{\text{adj}} = \text{n.s.}$ ; Abbildung 152)



Number at risk

	0	10	20	30	40	50	60	70	80	90	100	110	120	130	140
— Pembrolizumab + Chemotherapy	899	405	250	146	104	67	52	46	43	37	36	22	1	0	0
- - - Chemotherapy	901	450	270	151	88	52	34	26	18	14	8	5	2	1	0

Study: KEYNOTE 859 (Database Cutoff Date: 22AUG2023), KEYNOTE 062 (Database Cutoff Date: 19APR2021), KEYNOTE 590 (Database Cutoff Date: 09JUL2021)  
Adverse Event - System Organ Class: Investigations

Abbildung 150: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Untersuchungen für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) (Meta-Analyse)

SOC: Investigations	Pembrolizumab + Chemotherapy		Chemotherapy		Hazard Ratio [95% CI]	Hazard Ratio [95% CI]
	N	n (%)	N	n (%)		
KEYNOTE 859 <sup>a</sup>	615	432 (70.2)	616	397 (64.4)	1.14 [0.99; 1.30]	
KEYNOTE 062 <sup>b</sup>	249	146 (58.6)	244	117 (48.0)	1.35 [1.06; 1.72]	
KEYNOTE 590 <sup>c</sup>	35	20 (57.1)	41	28 (68.3)	0.88 [0.49; 1.56]	
Overall <sup>d</sup>	899	598 (66.5)	901	542 (60.2)	1.17 [1.04; 1.31]	

Test for overall effect on KEYNOTE 859 + KEYNOTE 062 + KEYNOTE 590, p-value: 0.009

Heterogeneity test, p-value: 0.333<sup>e</sup>

a: KEYNOTE 859 (Database Cutoff Date: 22AUG2023): Based on Cox model with treatment as a covariate

b: KEYNOTE 062 (Database Cutoff Date: 19APR2021): Based on Cox model with treatment as a covariate

c: KEYNOTE 590 (Database Cutoff Date: 09JUL2021): Based on Cox model with treatment as a covariate

d: Overall: Based on Cox model with treatment as a covariate and stratified by study

e: Heterogeneity test: Based on Cox model with treatment and study as covariates and treatment-by-study interaction (p-value of likelihood ratio test for interaction term)

Abbildung 151: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) - SOC Untersuchungen

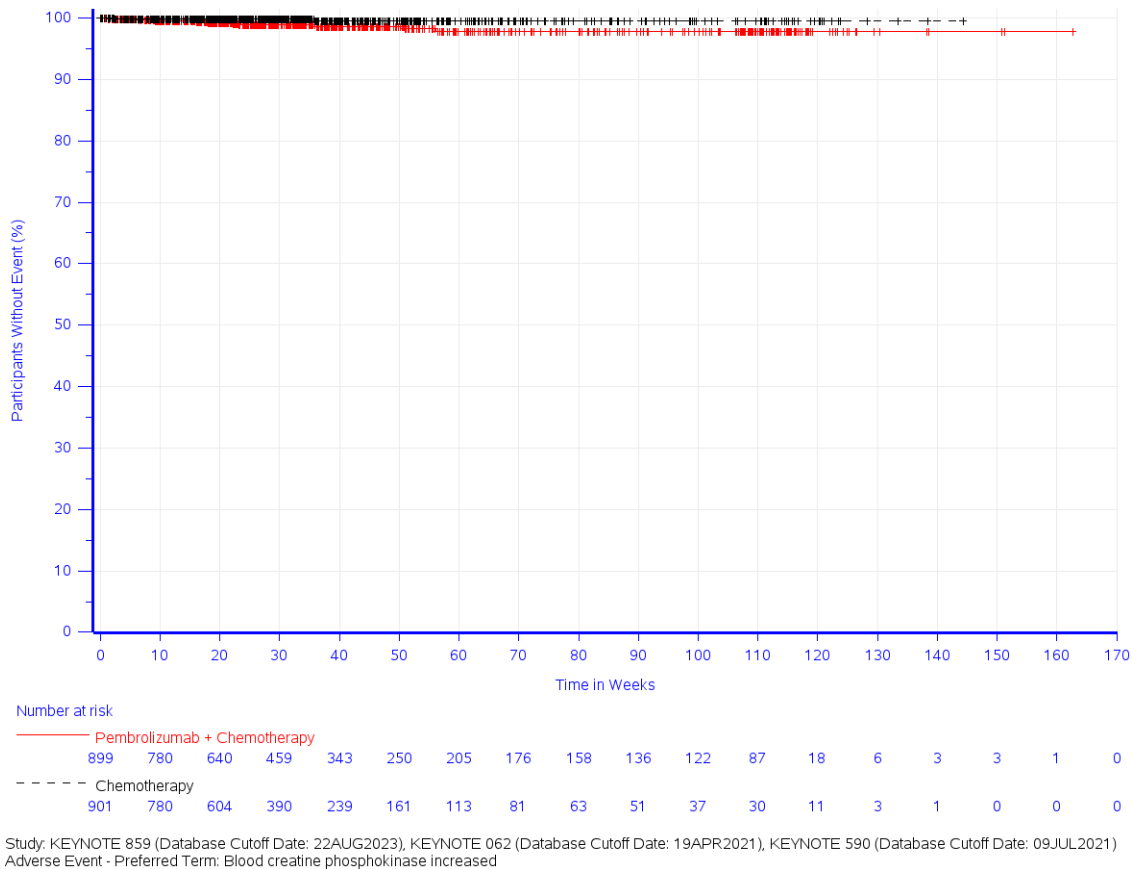
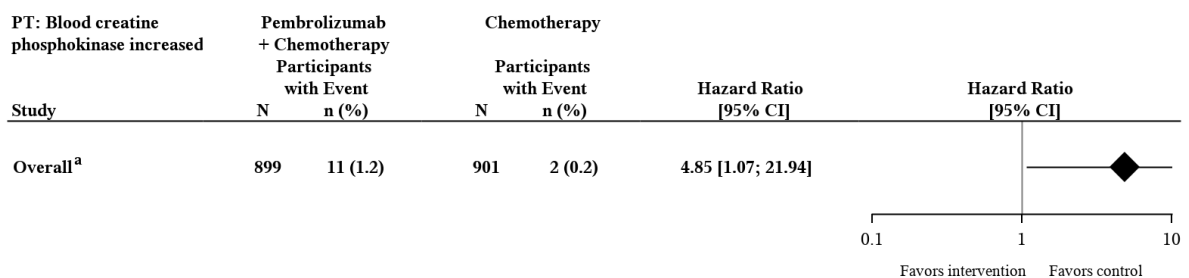


Abbildung 152: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Kreatinphosphokinase im Blut erhöht für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) (Meta-Analyse)



Test for overall effect on KEYNOTE 859 + KEYNOTE 062 + KEYNOTE 590, p-value: 0.040

Heterogeneity test, p-value: 0.572<sup>b</sup>

Studies not fulfilling the incidence criteria do not appear on this forest plot.

a: Overall: Based on Cox model with treatment as a covariate and stratified by study

b: Heterogeneity test: Based on Cox model with treatment and study as covariates and treatment-by-study interaction (p-value of likelihood ratio test for interaction term)

Abbildung 153: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) - PT Kreatinphosphokinase im Blut erhöht

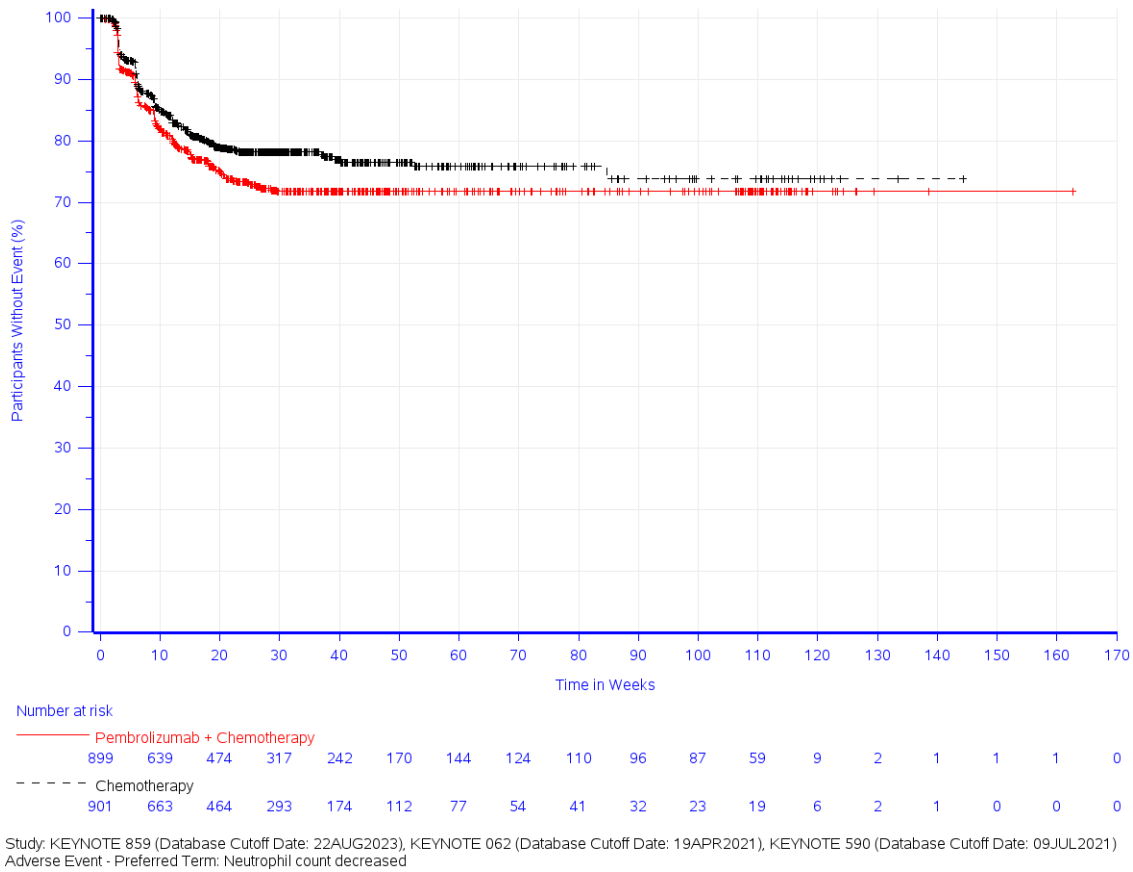
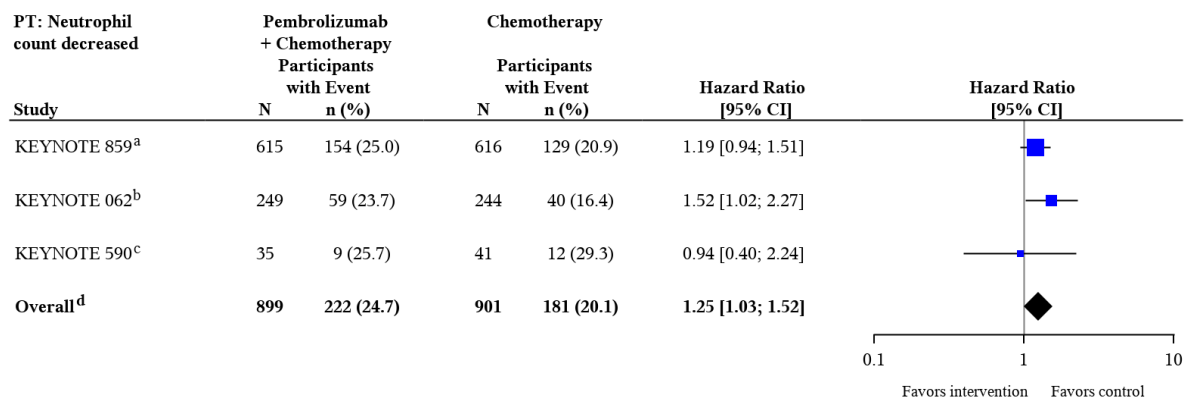


Abbildung 154: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Neutrophilenzahl erniedrigt für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) (Meta-Analyse)





**Test for overall effect on KEYNOTE 859 + KEYNOTE 062 + KEYNOTE 590, p-value: 0.026**

**Heterogeneity test, p-value: 0.451<sup>e</sup>**

a: KEYNOTE 859 (Database Cutoff Date: 22AUG2023): Based on Cox model with treatment as a covariate

b: KEYNOTE 062 (Database Cutoff Date: 19APR2021): Based on Cox model with treatment as a covariate

c: KEYNOTE 590 (Database Cutoff Date: 09JUL2021): Based on Cox model with treatment as a covariate

d: Overall: Based on Cox model with treatment as a covariate and stratified by study

e: Heterogeneity test: Based on Cox model with treatment and study as covariates and treatment-by-study interaction (p-value of likelihood ratio test for interaction term)

Abbildung 155: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) - PT Neutrophilenzahl erniedrigt

In der SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums zeigt sich zwischen den Studienarmen kein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 1,15 [0,96; 1,37];  $p = 0,135$ ;  $p_{adj} 0,372$ ). Innerhalb der SOC zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie hinsichtlich folgendem PT (Tabelle 4-95):

- Pneumonitis (HR [95 %-KI]: 3,66 [1,50; 8,93];  $p = 0,004$ ;  $p_{adj} = n.s.$ ; Abbildung 156)

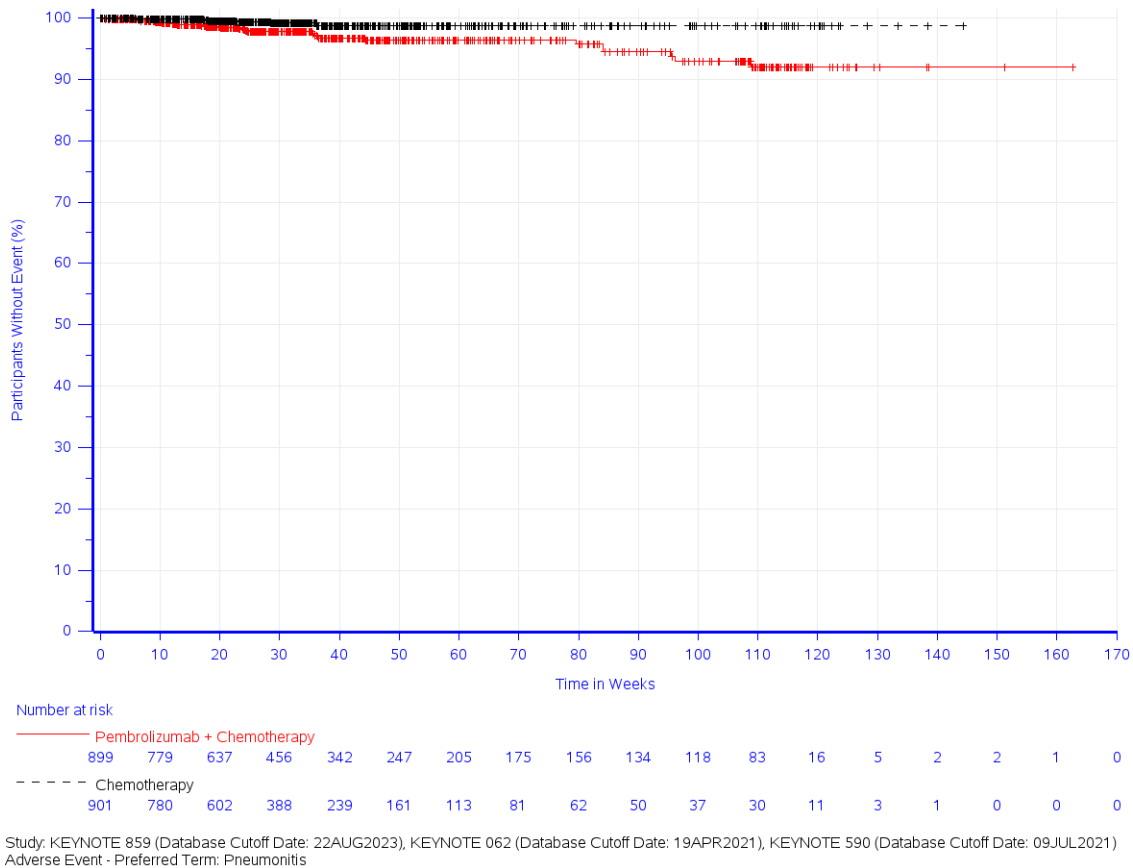
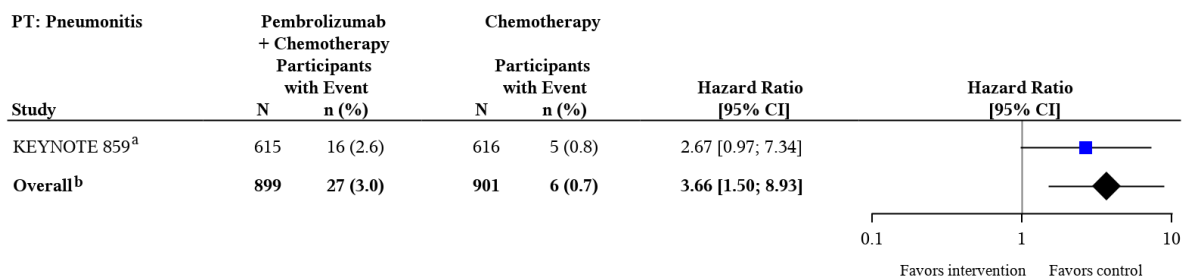


Abbildung 156: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Pneumonitis für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) (Meta-Analyse)



Test for overall effect on KEYNOTE 859 + KEYNOTE 062 + KEYNOTE 590, p-value: 0.004

Heterogeneity test, p-value: 0.347<sup>c</sup>

Studies not fulfilling the incidence criteria do not appear on this forest plot.

a: KEYNOTE 859 (Database Cutoff Date: 22AUG2023): Based on Cox model with treatment as a covariate

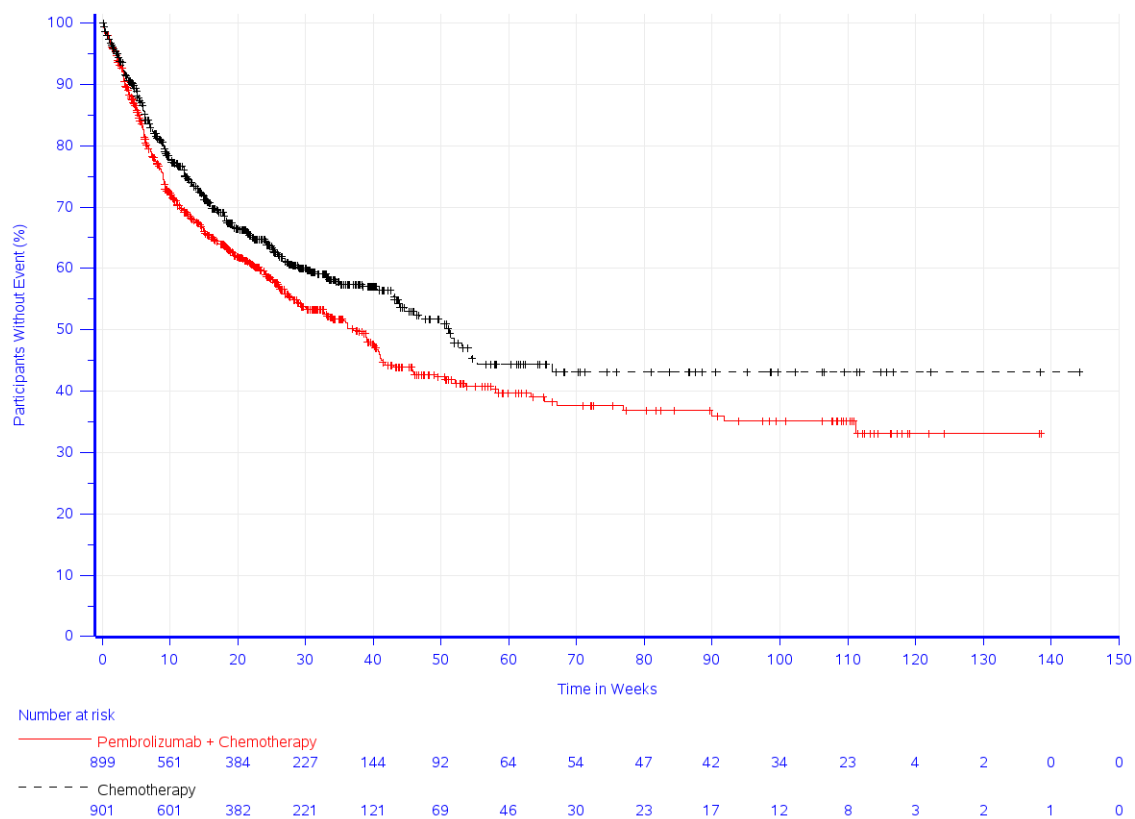
b: Overall: Based on Cox model with treatment as a covariate and stratified by study

c: Heterogeneity test: Based on Cox model with treatment and study as covariates and treatment-by-study interaction (p-value of likelihood ratio test for interaction term)

Abbildung 157: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) - PT Pneumonitis

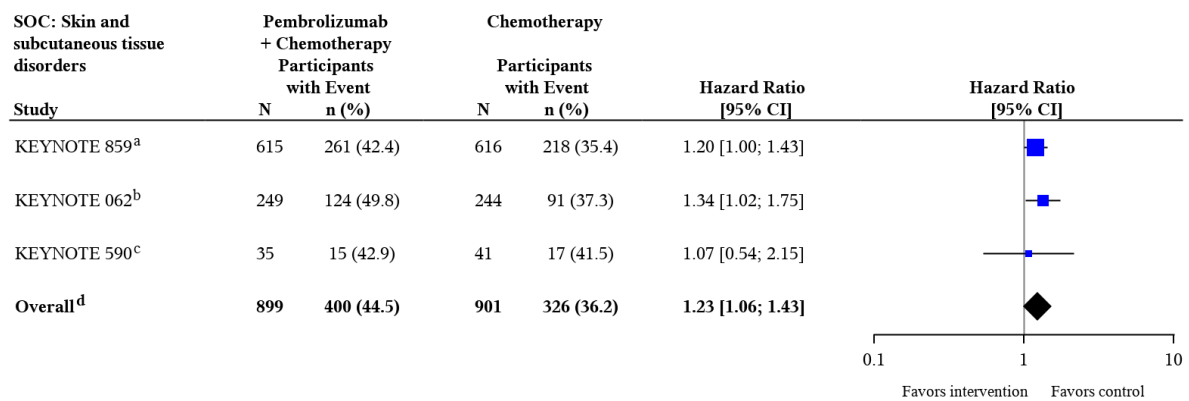
In der SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes zeigt sich zwischen den Studienarmen ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie (HR [95 %-KI]: 1,23 [1,06; 1,43];  $p = 0,005$ ;  $p_{\text{adj}} = 0,059$ ; Abbildung 158). Innerhalb der SOC zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie hinsichtlich folgender PT (Tabelle 4-95):

- Juckreiz (HR [95 %-KI]: 2,37 [1,52; 3,69];  $p < 0,001$ ;  $p_{\text{adj}} < 0,001$ ; Abbildung 160)
- Ausschlag (HR [95 %-KI]: 1,84 [1,29; 2,61];  $p < 0,001$ ;  $p_{\text{adj}} = 0,002$ ; Abbildung 162)
- Ausschlag makulo-papulös (HR [95 %-KI]: 1,92 [1,01; 3,63];  $p = 0,046$ ;  $p_{\text{adj}} = 0,093$ ; Abbildung 164)



Study: KEYNOTE 859 (Database Cutoff Date: 22AUG2023), KEYNOTE 062 (Database Cutoff Date: 19APR2021), KEYNOTE 590 (Database Cutoff Date: 09JUL2021)  
Adverse Event - System Organ Class: Skin and subcutaneous tissue disorders

Abbildung 158: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) (Meta-Analyse)



Test for overall effect on KEYNOTE 859 + KEYNOTE 062 + KEYNOTE 590, p-value: 0.005

Heterogeneity test, p-value: 0.727<sup>e</sup>

a: KEYNOTE 859 (Database Cutoff Date: 22AUG2023): Based on Cox model with treatment as a covariate

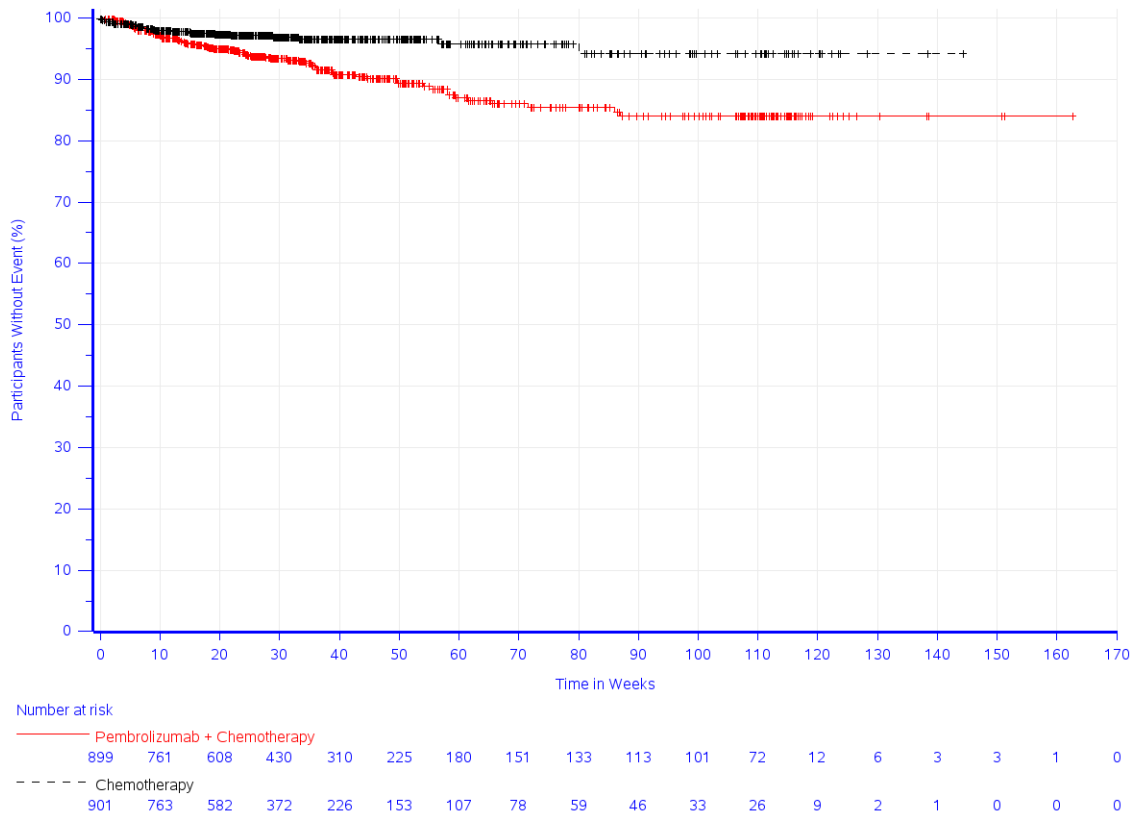
b: KEYNOTE 062 (Database Cutoff Date: 19APR2021): Based on Cox model with treatment as a covariate

c: KEYNOTE 590 (Database Cutoff Date: 09JUL2021): Based on Cox model with treatment as a covariate

d: Overall: Based on Cox model with treatment as a covariate and stratified by study

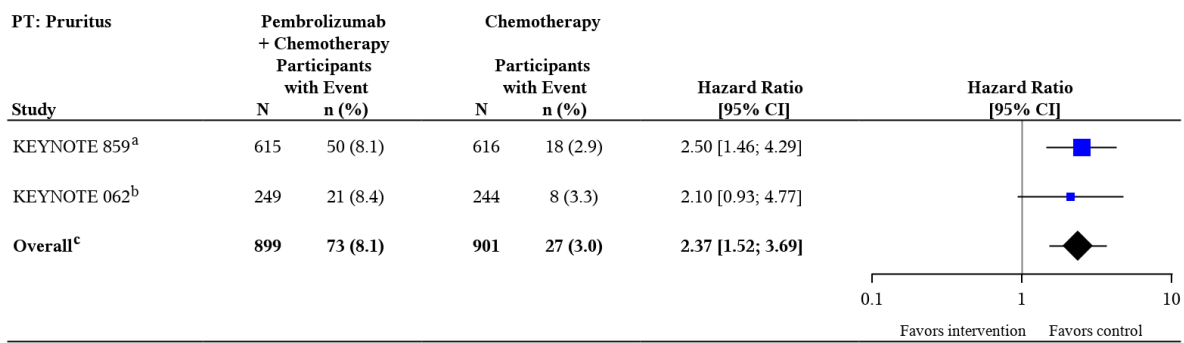
e: Heterogeneity test: Based on Cox model with treatment and study as covariates and treatment-by-study interaction (p-value of likelihood ratio test for interaction term)

Abbildung 159: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) - SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes



Study: KEYNOTE 859 (Database Cutoff Date: 22AUG2023), KEYNOTE 062 (Database Cutoff Date: 19APR2021), KEYNOTE 590 (Database Cutoff Date: 09JUL2021)  
 Adverse Event - Preferred Term: Pruritus

Abbildung 160: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Juckreiz für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) (Meta-Analyse)



Test for overall effect on KEYNOTE 859 + KEYNOTE 062 + KEYNOTE 590, p-value: < 0.001

Heterogeneity test, p-value: 0.978<sup>d</sup>

Studies not fulfilling the incidence criteria do not appear on this forest plot.

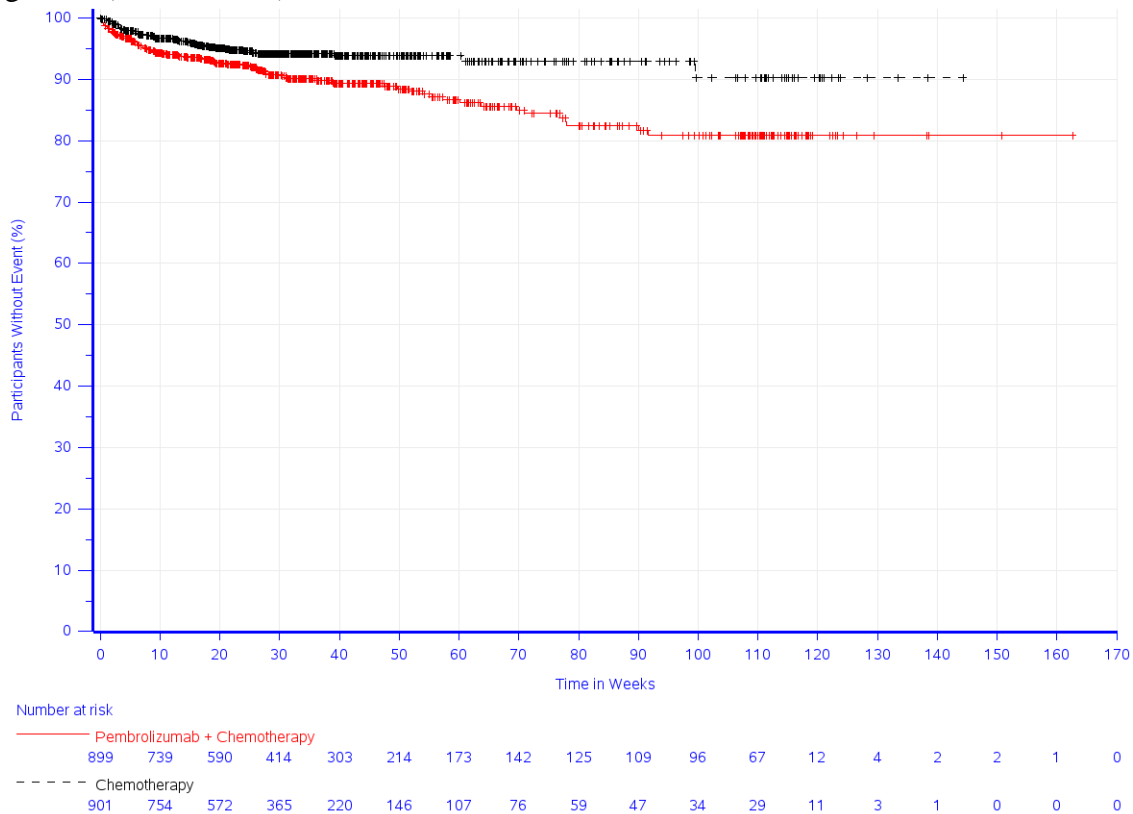
a: KEYNOTE 859 (Database Cutoff Date: 22AUG2023): Based on Cox model with treatment as a covariate

b: KEYNOTE 062 (Database Cutoff Date: 19APR2021): Based on Cox model with treatment as a covariate

c: Overall: Based on Cox model with treatment as a covariate and stratified by study

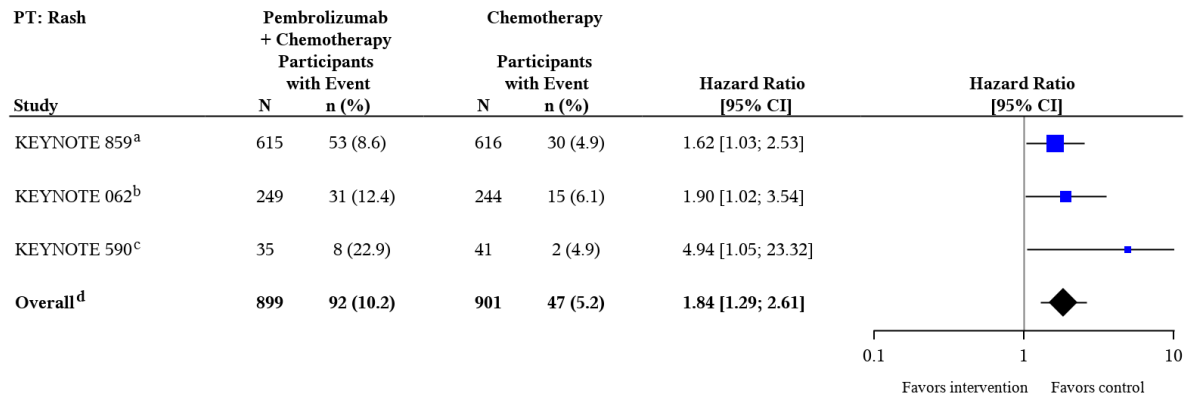
d: Heterogeneity test: Based on Cox model with treatment and study as covariates and treatment-by-study interaction (p-value of likelihood ratio test for interaction term)

Abbildung 161: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – PT Juckreiz



Study: KEYNOTE 859 (Database Cutoff Date: 22AUG2023), KEYNOTE 062 (Database Cutoff Date: 19APR2021), KEYNOTE 590 (Database Cutoff Date: 09JUL2021)  
Adverse Event - Preferred Term: Rash

Abbildung 162: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Ausschlag für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) (Meta-Analyse)



Test for overall effect on KEYNOTE 859 + KEYNOTE 062 + KEYNOTE 590, p-value: < 0.001

Heterogeneity test, p-value: 0.314<sup>e</sup>

a: KEYNOTE 859 (Database Cutoff Date: 22AUG2023): Based on Cox model with treatment as a covariate

b: KEYNOTE 062 (Database Cutoff Date: 19APR2021): Based on Cox model with treatment as a covariate

c: KEYNOTE 590 (Database Cutoff Date: 09JUL2021): Based on Cox model with treatment as a covariate

d: Overall: Based on Cox model with treatment as a covariate and stratified by study

e: Heterogeneity test: Based on Cox model with treatment and study as covariates and treatment-by-study interaction (p-value of likelihood ratio test for interaction term)

Abbildung 163: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – PT Ausschlag

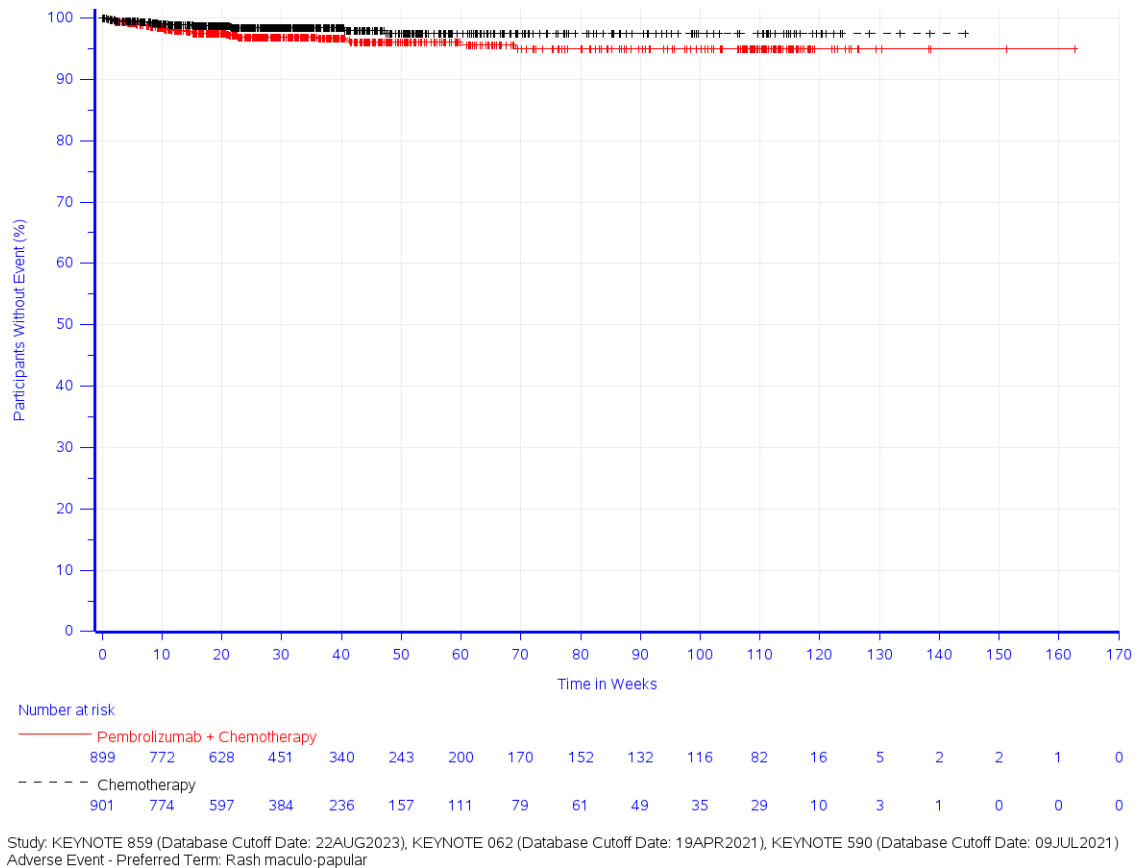
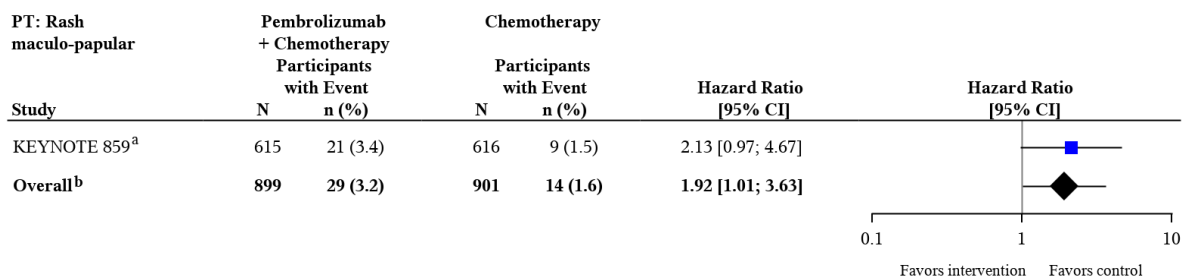


Abbildung 164: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Ausschlag makulo-papulös für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) (Meta-Analyse)



Test for overall effect on KEYNOTE 859 + KEYNOTE 062 + KEYNOTE 590, p-value: 0.046

Heterogeneity test, p-value: 0.114<sup>c</sup>

Studies not fulfilling the incidence criteria do not appear on this forest plot.

a: KEYNOTE 859 (Database Cutoff Date: 22AUG2023): Based on Cox model with treatment as a covariate

b: Overall: Based on Cox model with treatment as a covariate and stratified by study

c: Heterogeneity test: Based on Cox model with treatment and study as covariates and treatment-by-study interaction (p-value of likelihood ratio test for interaction term)

Abbildung 165: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – PT Ausschlag makulo-papulös



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

**Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT)**

Tabelle 4-96: Ergebnisse für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) aus der Meta-Analyse

Studie: KEYNOTE 859 + KEYNOTE 062 + KEYNOTE 590 <sup>a</sup>	Pembrolizumab + Chemotherapie (N <sup>b</sup> =899)		Chemotherapie (N <sup>b</sup> =901)		Pembrolizumab + Chemotherapie vs. Chemotherapie		
	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>d</sup> in Wochen [95 %-KI]	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>d</sup> in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio <sup>e</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>e,f</sup>	Adjustierter p-Wert <sup>g</sup>
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) <sup>c</sup>							
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	43 (4,8)	Nicht erreicht [-; -]	38 (4,2)	Nicht erreicht [-; -]	1,11 [0,72; 1,71]	0,648	0,810
Anaemie	18 (2,0)	Nicht erreicht [-; -]	18 (2,0)	Nicht erreicht [-; -]	0,95 [0,49; 1,83]	0,879	n.s.
Febrile Neutropenie	12 (1,3)	Nicht erreicht [-; -]	16 (1,8)	Nicht erreicht [-; -]	0,75 [0,35; 1,59]	0,452	n.s.
Herzkrankungen	20 (2,2)	Nicht erreicht [-; -]	19 (2,1)	Nicht erreicht [-; -]	1,00 [0,53; 1,87]	0,989	0,989
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	184 (20,5)	Nicht erreicht [-; -]	167 (18,5)	Nicht erreicht [-; -]	1,07 [0,86; 1,31]	0,556	0,810
Abdominalschmerz	10 (1,1)	Nicht erreicht [-; -]	8 (0,9)	Nicht erreicht [-; -]	1,16 [0,45; 2,95]	0,759	n.s.
Aszites	10 (1,1)	Nicht erreicht [-; -]	9 (1,0)	Nicht erreicht [-; -]	1,02 [0,41; 2,51]	0,968	n.s.
Kolitis	19 (2,1)	Nicht erreicht [-; -]	4 (0,4)	Nicht erreicht [-; -]	4,54 [1,54; 13,35]	0,006	n.s.
Diarrhoe	35 (3,9)	Nicht erreicht [-; -]	28 (3,1)	Nicht erreicht [-; -]	1,25 [0,76; 2,06]	0,377	n.s.
Dysphagie	14 (1,6)	Nicht erreicht [-; -]	17 (1,9)	Nicht erreicht [-; -]	0,72 [0,35; 1,47]	0,367	n.s.
Gastrointestinalblutung	9 (1,0)	Nicht erreicht [-; -]	10 (1,1)	Nicht erreicht [-; -]	0,80 [0,32; 1,98]	0,628	n.s.
Übelkeit	16 (1,8)	Nicht erreicht [-; -]	13 (1,4)	Nicht erreicht [-; -]	1,17 [0,56; 2,45]	0,669	n.s.
Obstruktion des Magens	5 (0,6)	Nicht erreicht [-; -]	11 (1,2)	Nicht erreicht [-; -]	0,43 [0,15; 1,24]	0,118	n.s.
Erbrechen	20 (2,2)	Nicht erreicht [-; -]	29 (3,2)	Nicht erreicht [-; -]	0,68 [0,38; 1,19]	0,177	n.s.
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	63 (7,0)	Nicht erreicht [-; -]	48 (5,3)	Nicht erreicht [-; -]	1,22 [0,84; 1,78]	0,297	0,742
Todesfall	13 (1,4)	Nicht erreicht [-; -]	5 (0,6)	Nicht erreicht [-; -]	2,44 [0,87; 6,85]	0,091	n.s.
Fieber	17 (1,9)	Nicht erreicht [-; -]	13 (1,4)	Nicht erreicht [-; -]	1,16 [0,56; 2,40]	0,689	n.s.
Leber- und Gallenerkrankungen	23 (2,6)	Nicht erreicht [-; -]	14 (1,6)	Nicht erreicht [-; -]	1,38 [0,70; 2,70]	0,347	0,744
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	100 (11,1)	Nicht erreicht [-; -]	74 (8,2)	Nicht erreicht [-; -]	1,26 [0,93; 1,70]	0,137	0,742
Pneumonie	34 (3,8)	Nicht erreicht [-; -]	20 (2,2)	Nicht erreicht [-; -]	1,60 [0,92; 2,79]	0,097	n.s.
Sepsis	8 (0,9)	Nicht erreicht [-; -]	10 (1,1)	Nicht erreicht [-; -]	0,79 [0,31; 2,00]	0,618	n.s.
Verletzung, Vergiftung und	15	Nicht erreicht	11	Nicht erreicht	1,23	0,598	0,810

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

Studie: KEYNOTE 859 + KEYNOTE 062 + KEYNOTE 590 <sup>a</sup>	Pembrolizumab + Chemotherapie (N <sup>b</sup> =899)		Chemotherapie (N <sup>b</sup> =901)		Pembrolizumab + Chemotherapie vs. Chemotherapie		
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) <sup>c</sup>	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>d</sup> in Wochen [95 %-KI]	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>d</sup> in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio <sup>e</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>e,f</sup>	Adjustierter p-Wert <sup>g</sup>
durch Eingriffe bedingte Komplikationen	(1,7)	[-; -]	(1,2)	[-; -]	[0,56; 2,70]		
Untersuchungen	20 (2,2)	Nicht erreicht [-; -]	19 (2,1)	Nicht erreicht [-; -]	1,06 [0,56; 1,99]	0,860	0,922
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	52 (5,8)	Nicht erreicht [-; -]	40 (4,4)	Nicht erreicht [-; -]	1,26 [0,83; 1,91]	0,270	0,742
Appetit vermindert	11 (1,2)	Nicht erreicht [-; -]	13 (1,4)	Nicht erreicht [-; -]	0,83 [0,37; 1,85]	0,642	n.s.
Dehydratation	14 (1,6)	Nicht erreicht [-; -]	12 (1,3)	Nicht erreicht [-; -]	1,18 [0,54; 2,55]	0,676	n.s.
Hypokaliaemie	11 (1,2)	Nicht erreicht [-; -]	6 (0,7)	Nicht erreicht [-; -]	1,80 [0,67; 4,87]	0,247	n.s.
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	9 (1,0)	Nicht erreicht [-; -]	12 (1,3)	Nicht erreicht [-; -]	0,63 [0,26; 1,50]	0,293	0,742
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)	10 (1,1)	Nicht erreicht [-; -]	10 (1,1)	Nicht erreicht [-; -]	0,81 [0,33; 1,96]	0,634	0,810
Erkrankungen des Nervensystems	24 (2,7)	Nicht erreicht [-; -]	30 (3,3)	Nicht erreicht [-; -]	0,73 [0,43; 1,25]	0,253	0,742
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	34 (3,8)	Nicht erreicht [-; -]	26 (2,9)	Nicht erreicht [-; -]	1,21 [0,73; 2,03]	0,461	0,810
Akute Nierenschädigung	20 (2,2)	Nicht erreicht [-; -]	17 (1,9)	Nicht erreicht [-; -]	1,10 [0,58; 2,11]	0,769	n.s.
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	55 (6,1)	Nicht erreicht [-; -]	36 (4,0)	Nicht erreicht [-; -]	1,44 [0,95; 2,20]	0,087	0,742
Pneumonitis	11 (1,2)	Nicht erreicht [-; -]	3 (0,3)	Nicht erreicht [-; -]	3,25 [0,90; 11,75]	0,073	n.s.
Lungenembolie	22 (2,4)	Nicht erreicht [-; -]	18 (2,0)	Nicht erreicht [-; -]	1,16 [0,62; 2,16]	0,651	n.s.
Gefäßerkrankungen	17 (1,9)	Nicht erreicht [-; -]	14 (1,6)	Nicht erreicht [-; -]	1,10 [0,54; 2,24]	0,794	0,916

a: Datenschnitt: 22. August 2023 (KEYNOTE 859), 19. April 2021 (KEYNOTE 062), 09. Juli 2021 (KEYNOTE 590)

b: Anzahl an Patient:innen: All-Participants-as-Treated Population mit CPS  $\geq 1$  (KEYNOTE 859, KEYNOTE 062), All-Participants-as-Treated Population mit Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs, Siewert Typ I und CPS  $\geq 1$  (KEYNOTE 590)

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-Regressions-Modell mit Behandlung als Kovariate mit Konfidenzintervall nach Wald, stratifiziert nach Studie

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

CPS: Combined Positive Score; FDR: False Discovery Rate; KI: Konfidenzintervall; n.s.: nicht signifikant (adjustierter p-Wert  $\geq 0,05$ ); PT: Preferred Terms; SOC: Systemorganklasse

Die Forest Plots für häufige Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT mit nicht signifikanten Ergebnissen finden sich für die bessere Lesbarkeit in Anhang 4-G.

In der Meta-Analyse zeigt sich für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) in der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts zwischen den Studienarmen kein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 1,07 [0,86; 1,31];  $p = 0,556$ ;  $p_{\text{adj}} = 0,810$ ). Innerhalb der SOC zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie hinsichtlich folgendem PT (Tabelle 4-96):

- Kolitis (HR [95 %-KI]: 4,54 [1,54; 13,35];  $p = 0,006$ ;  $p_{\text{adj}} = \text{n.s.}$ ; Abbildung 166)

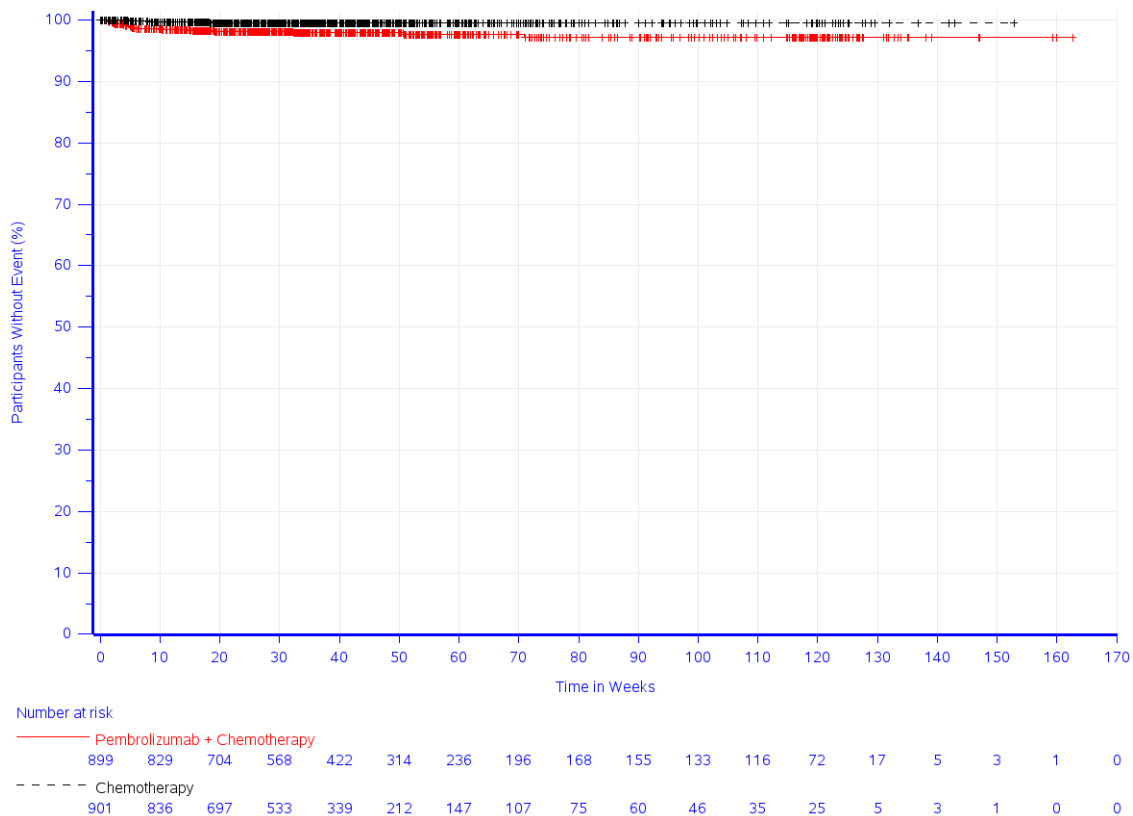
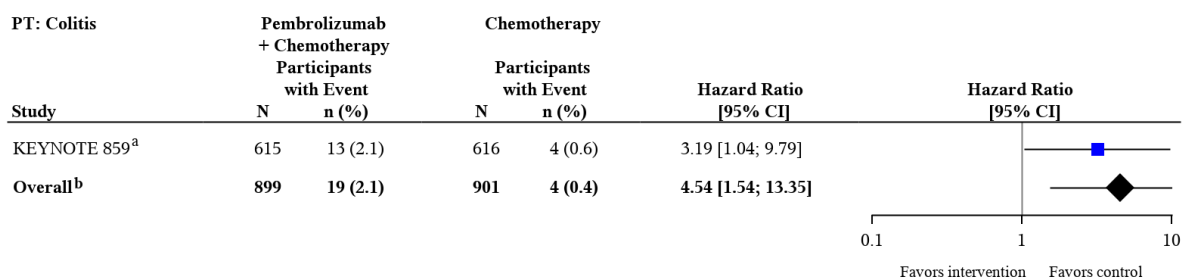


Abbildung 166: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Kolitis für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) (Meta-Analyse)



Test for overall effect on KEYNOTE 859 + KEYNOTE 062 + KEYNOTE 590, p-value: 0.006

Heterogeneity test, p-value: 0.260<sup>c</sup>

Studies not fulfilling the incidence criteria do not appear on this forest plot.

a: KEYNOTE 859 (Database Cutoff Date: 22AUG2023): Based on Cox model with treatment as a covariate

b: Overall: Based on Cox model with treatment as a covariate and stratified by study

c: Heterogeneity test: Based on Cox model with treatment and study as covariates and treatment-by-study interaction (p-value of likelihood ratio test for interaction term)

Abbildung 167: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) - PT Kolitis

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

Tabelle 4-97: Ergebnisse für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) aus der Meta-Analyse

Studie: KEYNOTE 859 + KEYNOTE 062 + KEYNOTE 590 <sup>a</sup>	Pembrolizumab + Chemotherapie (N <sup>b</sup> =899)		Chemotherapie (N <sup>b</sup> =901)		Pembrolizumab + Chemotherapie vs. Chemotherapie		
	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>d</sup> in Wochen [95 %-KI]	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>d</sup> in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio <sup>e</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>e,f</sup>	Adjustierter p-Wert <sup>g</sup>
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) <sup>c</sup>							
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	238 (26,5)	Nicht erreicht [129,3; -]	247 (27,4)	Nicht erreicht [-; -]	0,88 [0,73; 1,05]	0,147	0,595
Anaemie	124 (13,8)	Nicht erreicht [129,3; -]	117 (13,0)	Nicht erreicht [-; -]	0,95 [0,73; 1,22]	0,665	n.s.
Febrile Neutropenie	13 (1,4)	Nicht erreicht [-; -]	22 (2,4)	Nicht erreicht [-; -]	0,58 [0,29; 1,16]	0,122	n.s.
Neutropenie	111 (12,3)	Nicht erreicht [-; -]	125 (13,9)	Nicht erreicht [-; -]	0,84 [0,65; 1,09]	0,190	n.s.
Thrombozytopenie	22 (2,4)	Nicht erreicht [-; -]	22 (2,4)	Nicht erreicht [-; -]	0,94 [0,52; 1,71]	0,848	n.s.
Herzkrankungen	19 (2,1)	Nicht erreicht [-; -]	19 (2,1)	Nicht erreicht [-; -]	0,92 [0,49; 1,75]	0,805	> 0,999
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	262 (29,1)	Nicht erreicht [127,3; -]	247 (27,4)	Nicht erreicht [-; -]	0,99 [0,83; 1,18]	0,902	> 0,999
Abdominalschmerz	21 (2,3)	Nicht erreicht [-; -]	20 (2,2)	Nicht erreicht [-; -]	0,93 [0,50; 1,71]	0,805	n.s.
Aszites	20 (2,2)	Nicht erreicht [-; -]	16 (1,8)	Nicht erreicht [-; -]	1,07 [0,55; 2,08]	0,838	n.s.
Kolitis	17 (1,9)	Nicht erreicht [-; -]	4 (0,4)	Nicht erreicht [-; -]	3,94 [1,32; 11,76]	0,014	n.s.
Diarrhoe	58 (6,5)	Nicht erreicht [-; -]	50 (5,5)	Nicht erreicht [-; -]	1,13 [0,77; 1,64]	0,541	n.s.
Dysphagie	19 (2,1)	Nicht erreicht [-; -]	23 (2,6)	Nicht erreicht [-; -]	0,69 [0,37; 1,27]	0,231	n.s.

Studie: KEYNOTE 859 + KEYNOTE 062 + KEYNOTE 590 <sup>a</sup>	Pembrolizumab + Chemotherapie (N <sup>b</sup> =899)		Chemotherapie (N <sup>b</sup> =901)		Pembrolizumab + Chemotherapie vs. Chemotherapie		
	Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) <sup>c</sup>	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>d</sup> in Wochen [95 %-KI]	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>d</sup> in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio <sup>e</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>e,f</sup>
Gastrointestinalblutung	8 (0,9)	Nicht erreicht [-; -]	11 (1,2)	Nicht erreicht [-; -]	0,60 [0,24; 1,50]	0,273	n.s.
Übelkeit	50 (5,6)	Nicht erreicht [-; -]	51 (5,7)	Nicht erreicht [126,7; -]	0,92 [0,62; 1,36]	0,678	n.s.
Obstruktion des Magens	5 (0,6)	Nicht erreicht [-; -]	13 (1,4)	Nicht erreicht [-; -]	0,35 [0,13; 0,99]	0,048	n.s.
Stomatitis	19 (2,1)	Nicht erreicht [-; -]	14 (1,6)	Nicht erreicht [-; -]	1,38 [0,69; 2,74]	0,366	n.s.
Erbrechen	45 (5,0)	Nicht erreicht [-; -]	47 (5,2)	Nicht erreicht [-; -]	0,93 [0,62; 1,40]	0,720	n.s.
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	134 (14,9)	Nicht erreicht [-; -]	131 (14,5)	Nicht erreicht [-; -]	0,94 [0,74; 1,20]	0,608	> 0,999
Asthenie	32 (3,6)	Nicht erreicht [-; -]	39 (4,3)	Nicht erreicht [-; -]	0,74 [0,46; 1,18]	0,201	n.s.
Todesfall	13 (1,4)	Nicht erreicht [-; -]	5 (0,6)	Nicht erreicht [-; -]	2,34 [0,83; 6,59]	0,107	n.s.
Erschöpfung	51 (5,7)	Nicht erreicht [-; -]	47 (5,2)	Nicht erreicht [-; -]	1,03 [0,69; 1,53]	0,902	n.s.
Schleimhautentzündung	18 (2,0)	Nicht erreicht [-; -]	24 (2,7)	Nicht erreicht [-; -]	0,71 [0,39; 1,32]	0,280	n.s.
Leber- und Gallenerkrankungen	28 (3,1)	Nicht erreicht [-; -]	17 (1,9)	Nicht erreicht [-; -]	1,33 [0,73; 2,45]	0,354	0,809
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	108 (12,0)	Nicht erreicht [-; -]	79 (8,8)	Nicht erreicht [-; -]	1,22 [0,91; 1,63]	0,186	0,595
Pneumonie	29 (3,2)	Nicht erreicht [-; -]	21 (2,3)	Nicht erreicht [-; -]	1,20 [0,68; 2,12]	0,520	n.s.
Sepsis	10 (1,1)	Nicht erreicht [-; -]	10 (1,1)	Nicht erreicht [-; -]	0,97 [0,40; 2,32]	0,937	n.s.
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	18 (2,0)	Nicht erreicht [-; -]	14 (1,6)	Nicht erreicht [-; -]	1,19 [0,59; 2,40]	0,622	> 0,999
Untersuchungen	232 (25,8)	Nicht erreicht [-; -]	171 (19,0)	Nicht erreicht [-; -]	1,33 [1,09; 1,62]	0,005	0,083
Alaninaminotransferase erhöht	15 (1,7)	Nicht erreicht [-; -]	9 (1,0)	Nicht erreicht [-; -]	1,54 [0,67; 3,54]	0,305	n.s.
Aspartataminotransferase erhöht	14 (1,6)	Nicht erreicht [-; -]	11 (1,2)	Nicht erreicht [-; -]	1,20 [0,54; 2,65]	0,653	n.s.
Alkalische Phosphatase im Blut erhöht	11 (1,2)	Nicht erreicht [-; -]	6 (0,7)	Nicht erreicht [-; -]	1,61 [0,59; 4,36]	0,351	n.s.
Bilirubin im Blut erhöht	13 (1,4)	Nicht erreicht [-; -]	10 (1,1)	Nicht erreicht [-; -]	1,22 [0,54; 2,79]	0,630	n.s.
Gamma- Glutamyltransferase erhöht	14 (1,6)	Nicht erreicht [-; -]	6 (0,7)	Nicht erreicht [-; -]	2,19 [0,84; 5,71]	0,108	n.s.
Lymphozytenzahl erniedrigt	13 (1,4)	Nicht erreicht [-; -]	8 (0,9)	Nicht erreicht [-; -]	1,29 [0,53; 3,15]	0,572	n.s.
Neutrophilenzahl	104	Nicht erreicht	77	Nicht erreicht	1,36	0,041	n.s.

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

Studie: KEYNOTE 859 + KEYNOTE 062 + KEYNOTE 590 <sup>a</sup>	Pembrolizumab + Chemotherapie (N <sup>b</sup> =899)		Chemotherapie (N <sup>b</sup> =901)		Pembrolizumab + Chemotherapie vs. Chemotherapie		
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) <sup>c</sup>	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>d</sup> in Wochen [95 %-KI]	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>d</sup> in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio <sup>e</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>e,f</sup>	Adjustierter p-Wert <sup>g</sup>
erniedrigt	(11,6)	[-; -]	(8,5)	[-; -]	[1,01; 1,83]		
Thrombozytenzahl vermindert	58 (6,5)	Nicht erreicht [-; -]	30 (3,3)	Nicht erreicht [-; -]	1,87 [1,20; 2,90]	0,006	n.s.
Gewicht erniedrigt	28 (3,1)	Nicht erreicht [-; -]	23 (2,6)	Nicht erreicht [-; -]	1,02 [0,58; 1,78]	0,947	n.s.
Leukozytenzahl erniedrigt	21 (2,3)	Nicht erreicht [-; -]	20 (2,2)	Nicht erreicht [-; -]	0,99 [0,54; 1,83]	0,977	n.s.
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	181 (20,1)	Nicht erreicht [-; -]	148 (16,4)	Nicht erreicht [-; -]	1,16 [0,93; 1,44]	0,183	0,595
Appetit vermindert	37 (4,1)	Nicht erreicht [-; -]	34 (3,8)	Nicht erreicht [-; -]	1,05 [0,66; 1,67]	0,835	n.s.
Dehydratation	20 (2,2)	Nicht erreicht [-; -]	22 (2,4)	Nicht erreicht [-; -]	0,90 [0,49; 1,66]	0,743	n.s.
Hyperglykaemie	11 (1,2)	Nicht erreicht [-; -]	5 (0,6)	Nicht erreicht [-; -]	2,02 [0,70; 5,84]	0,194	n.s.
Hypalbuminaemie	13 (1,4)	Nicht erreicht [-; -]	13 (1,4)	Nicht erreicht [-; -]	0,92 [0,43; 2,00]	0,843	n.s.
Hypokalzaemie	12 (1,3)	Nicht erreicht [-; -]	8 (0,9)	Nicht erreicht [-; -]	1,39 [0,57; 3,41]	0,470	n.s.
Hypokaliaemie	63 (7,0)	Nicht erreicht [-; -]	48 (5,3)	Nicht erreicht [-; -]	1,26 [0,86; 1,83]	0,235	n.s.
Hypomagnesaemie	10 (1,1)	Nicht erreicht [-; -]	13 (1,4)	Nicht erreicht [-; -]	0,62 [0,27; 1,43]	0,265	n.s.
Hyponatriaemie	36 (4,0)	Nicht erreicht [-; -]	41 (4,6)	Nicht erreicht [-; -]	0,82 [0,52; 1,28]	0,378	n.s.
Hypophosphataemie	15 (1,7)	Nicht erreicht [-; -]	14 (1,6)	Nicht erreicht [-; -]	1,03 [0,50; 2,13]	0,941	n.s.
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	15 (1,7)	Nicht erreicht [-; -]	13 (1,4)	Nicht erreicht [-; -]	0,98 [0,46; 2,07]	0,949	> 0,999
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)	11 (1,2)	Nicht erreicht [-; -]	10 (1,1)	Nicht erreicht [-; -]	0,90 [0,38; 2,14]	0,813	> 0,999
Erkrankungen des Nervensystems	68 (7,6)	Nicht erreicht [-; -]	72 (8,0)	Nicht erreicht [-; -]	0,84 [0,60; 1,17]	0,300	0,800
Periphere Neuropathie	14 (1,6)	Nicht erreicht [-; -]	20 (2,2)	Nicht erreicht [-; -]	0,62 [0,31; 1,23]	0,172	n.s.
Periphere sensorische Neuropathie	22 (2,4)	Nicht erreicht [-; -]	6 (0,7)	Nicht erreicht [-; -]	3,26 [1,32; 8,06]	0,011	n.s.
Synkope	8 (0,9)	Nicht erreicht [-; -]	11 (1,2)	Nicht erreicht [-; -]	0,68 [0,27; 1,70]	0,412	n.s.
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	37 (4,1)	Nicht erreicht [-; -]	33 (3,7)	Nicht erreicht [-; -]	1,00 [0,62; 1,60]	> 0,999	> 0,999
Akute Nierenschädigung	19 (2,1)	Nicht erreicht [-; -]	21 (2,3)	Nicht erreicht [-; -]	0,83 [0,44; 1,55]	0,556	n.s.
Erkrankungen der Atemwege,	70 (7,8)	Nicht erreicht [-; -]	60 (6,7)	Nicht erreicht [-; -]	1,08 [0,77; 1,53]	0,655	> 0,999

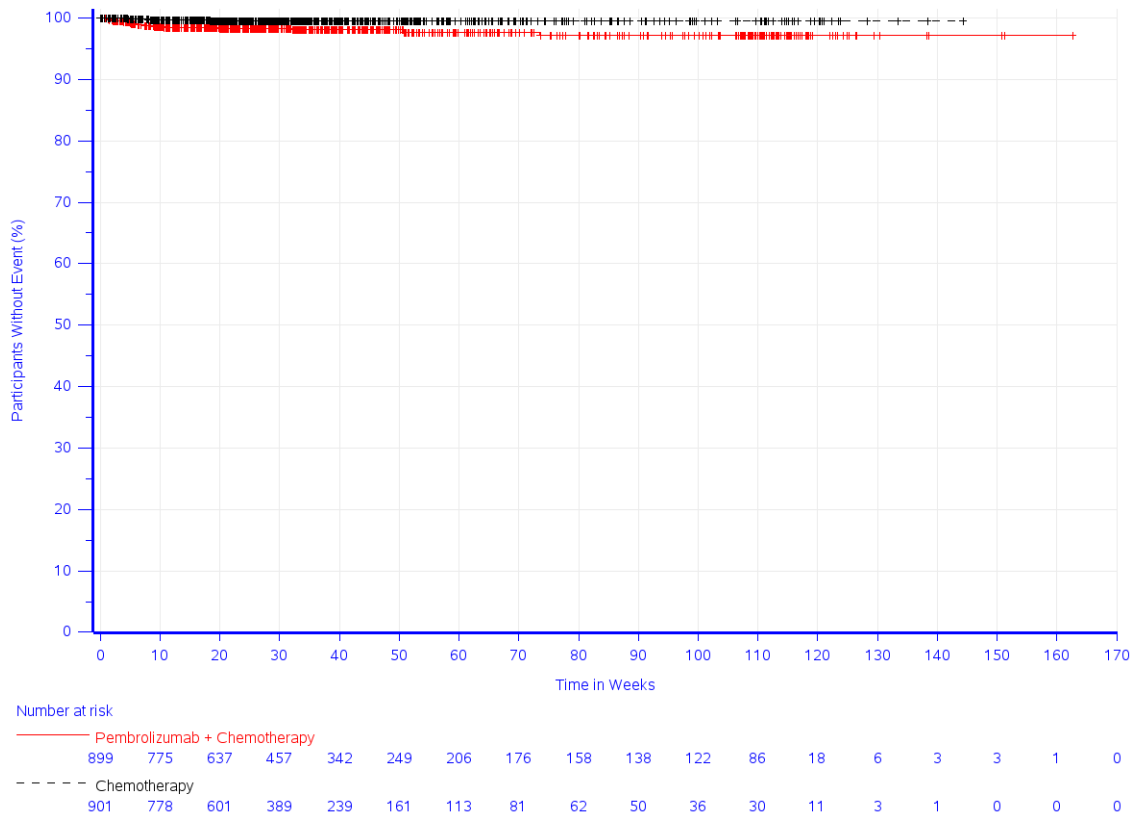
Studie: KEYNOTE 859 + KEYNOTE 062 + KEYNOTE 590 <sup>a</sup>	Pembrolizumab + Chemotherapie (N <sup>b</sup> =899)		Chemotherapie (N <sup>b</sup> =901)		Pembrolizumab + Chemotherapie vs. Chemotherapie		
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) <sup>c</sup>	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>d</sup> in Wochen [95 %-KI]	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>d</sup> in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio <sup>e</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>e,f</sup>	Adjustierter p-Wert <sup>g</sup>
Brustraums- und Mediastinum							
Lungenembolie	29 (3,2)	Nicht erreicht [-; -]	36 (4,0)	Nicht erreicht [-; -]	0,75 [0,46; 1,23]	0,253	n.s.
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	49 (5,5)	Nicht erreicht [-; -]	23 (2,6)	Nicht erreicht [-; -]	1,85 [1,12; 3,04]	0,016	0,125
Palmar-plantares Erythrodysesthesiesyndrom	36 (4,0)	Nicht erreicht [-; -]	16 (1,8)	Nicht erreicht [-; -]	1,92 [1,06; 3,47]	0,031	n.s.
Gefäßerkrankungen	42 (4,7)	Nicht erreicht [-; -]	38 (4,2)	Nicht erreicht [-; -]	1,00 [0,64; 1,56]	0,997	> 0,999
Hypertonie	17 (1,9)	Nicht erreicht [-; -]	10 (1,1)	Nicht erreicht [-; -]	1,55 [0,71; 3,42]	0,272	n.s.

a: Datenschnitt: 22. August 2023 (KEYNOTE 859), 19. April 2021 (KEYNOTE 062), 09. Juli 2021 (KEYNOTE 590)  
b: Anzahl an Patient:innen: All-Participants-as-Treated Population mit CPS  $\geq$  1 (KEYNOTE 859, KEYNOTE 062), All-Participants-as-Treated Population mit Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs, Siewert Typ I und CPS  $\geq$  1 (KEYNOTE 590)  
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-Regressions-Modell mit Behandlung als Kovariate mit Konfidenzintervall nach Wald, stratifiziert nach Studie  
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  
CPS: Combined Positive Score; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; FDR: False Discovery Rate; KI: Konfidenzintervall; n.s.: nicht signifikant (adjustierter p-Wert  $\geq$  0,05); PT: Preferred Terms; SOC: Systemorganklasse

Die Forest Plots für häufige Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) nach SOC und PT mit nicht signifikanten Ergebnissen finden sich für die bessere Lesbarkeit in Anhang 4-G.

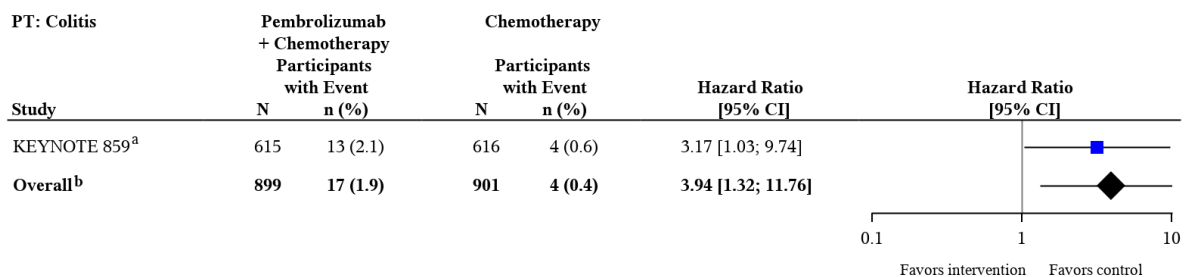
In der Meta-Analyse zeigt sich für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) in der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts zwischen den Studienarmen kein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,99 [0,83; 1,18];  $p = 0,902$ ;  $p_{\text{adj}} > 0,999$ ). Innerhalb der SOC zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich folgender PT (Tabelle 4-97):

- Kolitis (HR [95 %-KI]: 3,94 [1,32; 11,76];  $p = 0,014$ ;  $p_{\text{adj}} = \text{n.s.}$ ; Abbildung 168)
- Obstruktion des Magens (HR [95 %-KI]: 0,35 [0,13; 0,99];  $p = 0,048$ ;  $p_{\text{adj}} = \text{n.s.}$ ; Abbildung 170)



Study: KEYNOTE 859 (Database Cutoff Date: 22AUG2023), KEYNOTE 062 (Database Cutoff Date: 19APR2021), KEYNOTE 590 (Database Cutoff Date: 09JUL2021)  
Severe Adverse Events (CTCAE-Grade 3-5) - Preferred Term: Colitis

Abbildung 168: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Kolitis für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) (Meta-Analyse)



Test for overall effect on KEYNOTE 859 + KEYNOTE 062 + KEYNOTE 590, p-value: 0.014

Heterogeneity test, p-value: 0.392<sup>c</sup>

Studies not fulfilling the incidence criteria do not appear on this forest plot.

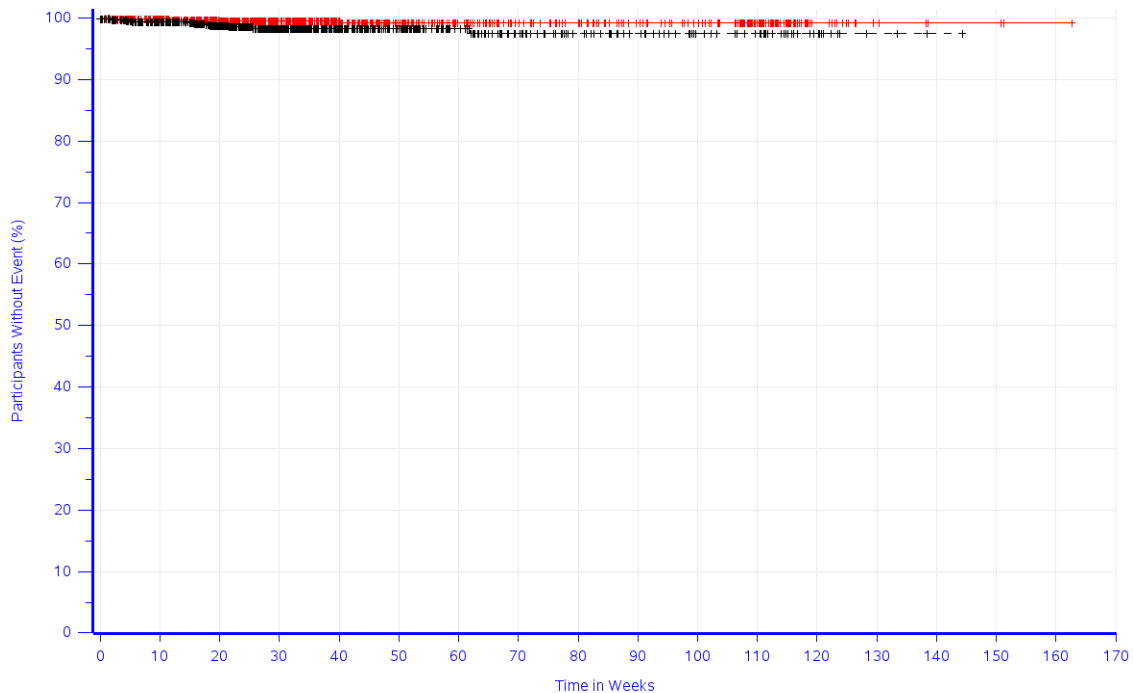
a: KEYNOTE 859 (Database Cutoff Date: 22AUG2023): Based on Cox model with treatment as a covariate

b: Overall: Based on Cox model with treatment as a covariate and stratified by study

c: Heterogeneity test: Based on Cox model with treatment and study as covariates and treatment-by-study interaction (p-value of likelihood ratio test for interaction term)

Abbildung 169: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) - PT Kolitis



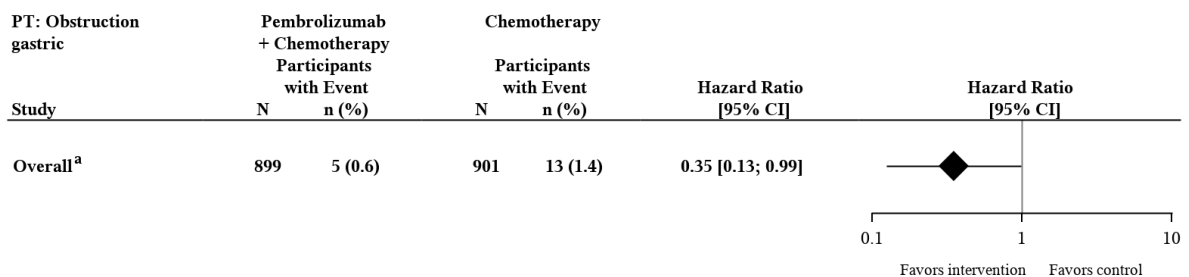


Number at risk

Time in Weeks	0	10	20	30	40	50	60	70	80	90	100	110	120	130	140	150	160	170
Pembrolizumab + Chemotherapy	899	782	643	463	348	253	210	180	162	140	124	88	18	6	3	3	1	0
Chemotherapy	901	777	598	384	237	161	113	82	63	51	37	30	11	3	1	0	0	0

Study: KEYNOTE 859 (Database Cutoff Date: 22AUG2023), KEYNOTE 062 (Database Cutoff Date: 19APR2021), KEYNOTE 590 (Database Cutoff Date: 09JUL2021)  
 Severe Adverse Events (CTCAE-Grade 3-5) - Preferred Term: Obstruction gastric

Abbildung 170: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Obstruktion des Magens für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) (Meta-Analyse)



Test for overall effect on KEYNOTE 859 + KEYNOTE 062 + KEYNOTE 590, p-value: 0.048

Heterogeneity test, p-value: > 0.999<sup>b</sup>

Studies not fulfilling the incidence criteria do not appear on this forest plot.

a: Overall: Based on Cox model with treatment as a covariate and stratified by study

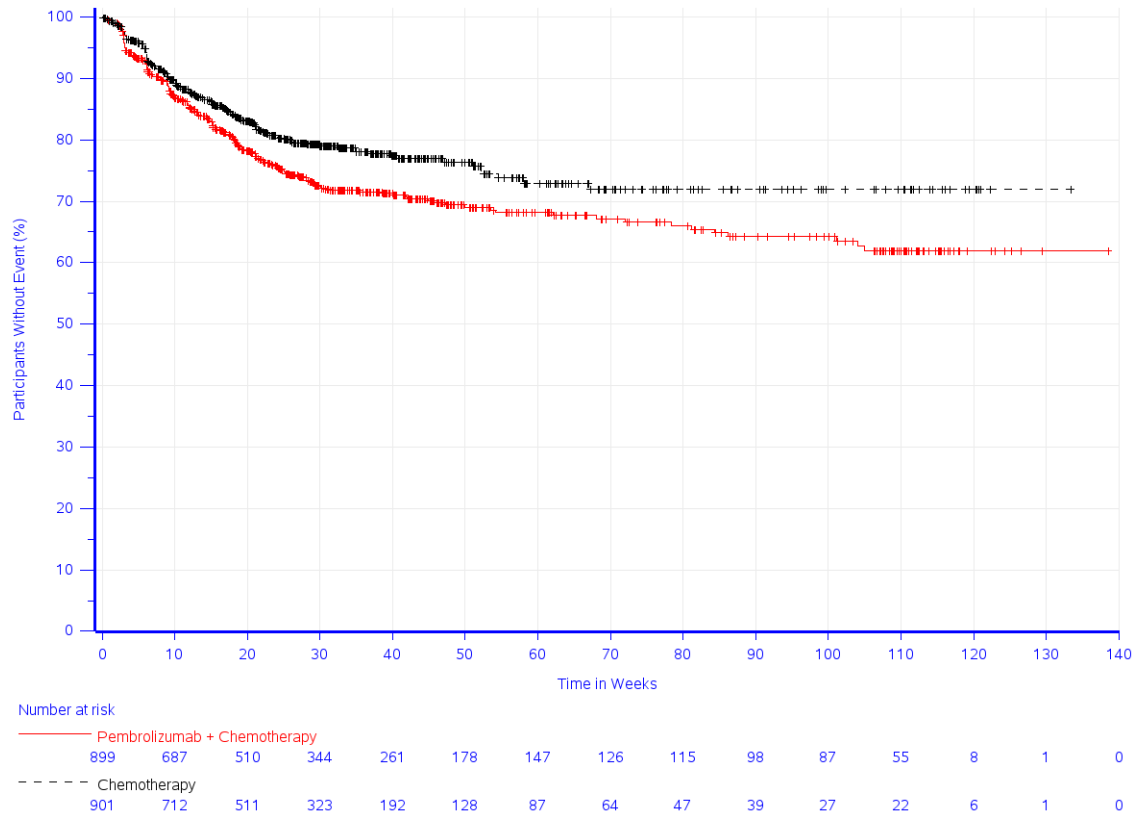
b: Heterogeneity test: Based on Cox model with treatment and study as covariates and treatment-by-study interaction (p-value of likelihood ratio test for interaction term)

Abbildung 171: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) - PT Obstruktion des Magens

In der SOC Untersuchungen zeigt sich zwischen den Studienarmen ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie (HR [95 %-

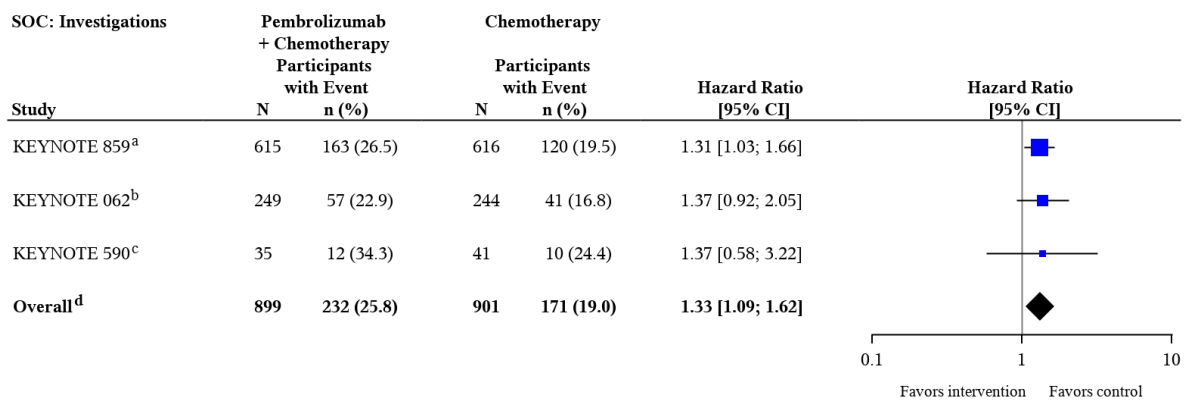
KI]: 1,33 [1,09; 1,62];  $p = 0,005$ ;  $p_{\text{adj}} = 0,083$ ; Abbildung 172). Innerhalb der SOC zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie hinsichtlich folgender PT (Tabelle 4-97):

- Neutrophilenzahl erniedrigt (HR [95 %-KI]: 1,36 [1,01; 1,83];  $p = 0,041$ ;  $p_{\text{adj}} = \text{n.s.}$ ; Abbildung 174)
- Thrombozytenzahl vermindert (HR [95 %-KI]: 1,87 [1,20; 2,90];  $p = 0,006$ ;  $p_{\text{adj}} = \text{n.s.}$ ; Abbildung 176)



Study: KEYNOTE 859 (Database Cutoff Date: 22AUG2023), KEYNOTE 062 (Database Cutoff Date: 19APR2021), KEYNOTE 590 (Database Cutoff Date: 09JUL2021)  
Severe Adverse Events (CTCAE-Grade 3-5) - System Organ Class: Investigations

Abbildung 172: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Untersuchungen für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) (Meta-Analyse)



Test for overall effect on KEYNOTE 859 + KEYNOTE 062 + KEYNOTE 590, p-value: 0.005

Heterogeneity test, p-value: 0.943<sup>e</sup>

a: KEYNOTE 859 (Database Cutoff Date: 22AUG2023): Based on Cox model with treatment as a covariate

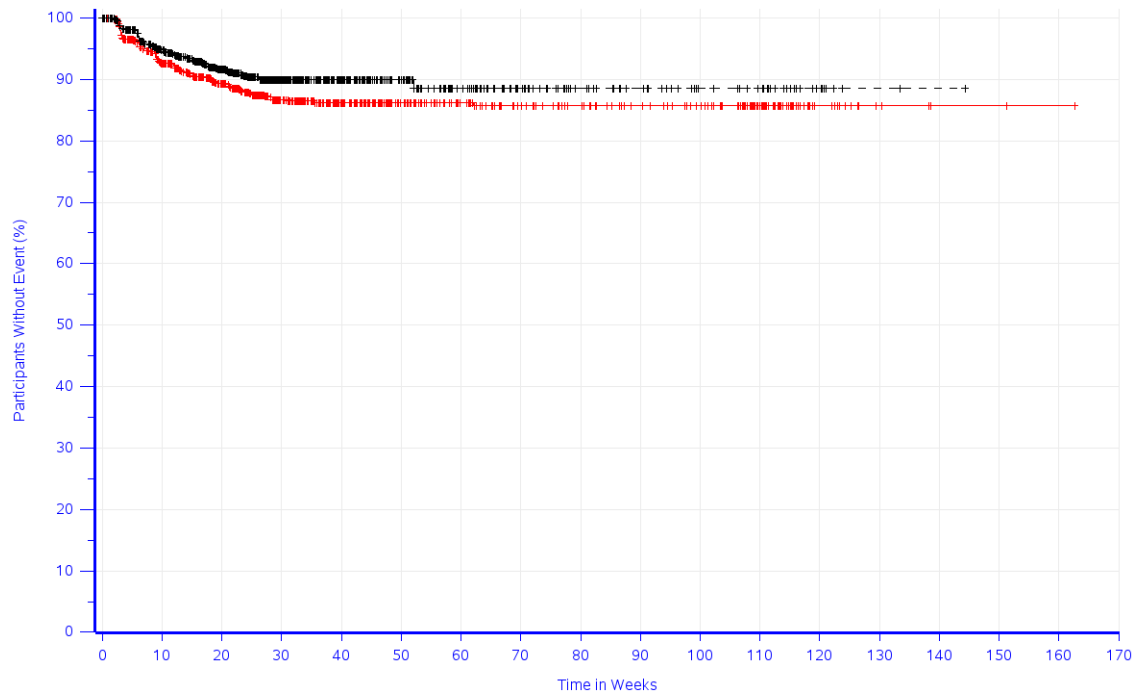
b: KEYNOTE 062 (Database Cutoff Date: 19APR2021): Based on Cox model with treatment as a covariate

c: KEYNOTE 590 (Database Cutoff Date: 09JUL2021): Based on Cox model with treatment as a covariate

d: Overall: Based on Cox model with treatment as a covariate and stratified by study

e: Heterogeneity test: Based on Cox model with treatment and study as covariates and treatment-by-study interaction (p-value of likelihood ratio test for interaction term)

Abbildung 173: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) - SOC Untersuchungen

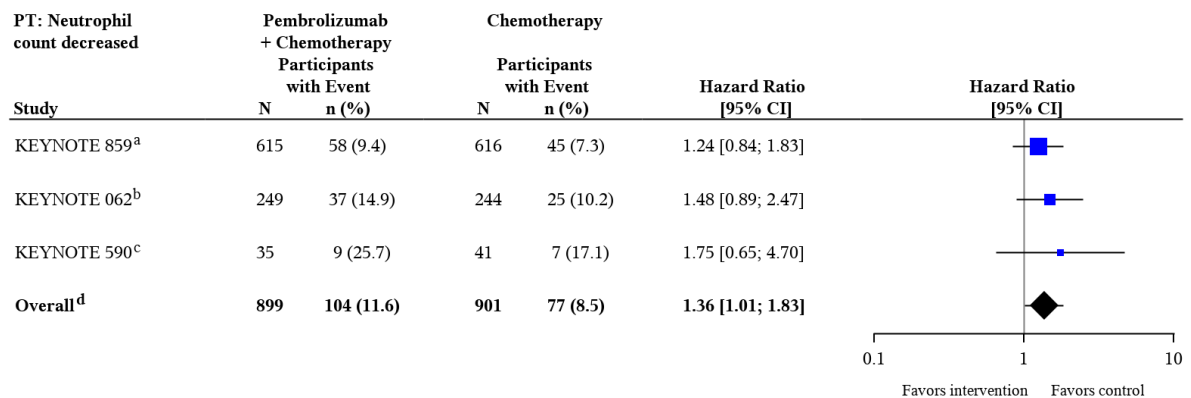


Number at risk

Time in Weeks	0	10	20	30	40	50	60	70	80	90	100	110	120	130	140	150	160	170
Pembrolizumab + Chemotherapy	899	726	572	397	299	214	178	155	138	122	109	75	16	5	2	2	1	0
Chemotherapy	901	744	549	348	211	141	98	70	51	42	30	25	8	2	1	0	0	0

Study: KEYNOTE 859 (Database Cutoff Date: 22AUG2023), KEYNOTE 062 (Database Cutoff Date: 19APR2021), KEYNOTE 590 (Database Cutoff Date: 09JUL2021)  
Severe Adverse Events (CTCAE-Grade 3-5) - Preferred Term: Neutrophil count decreased

Abbildung 174: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Neutrophilenzahl erniedrigt für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) (Meta-Analyse)



Test for overall effect on KEYNOTE 859 + KEYNOTE 062 + KEYNOTE 590, p-value: 0.041

Heterogeneity test, p-value: 0.771<sup>e</sup>

a: KEYNOTE 859 (Database Cutoff Date: 22AUG2023): Based on Cox model with treatment as a covariate

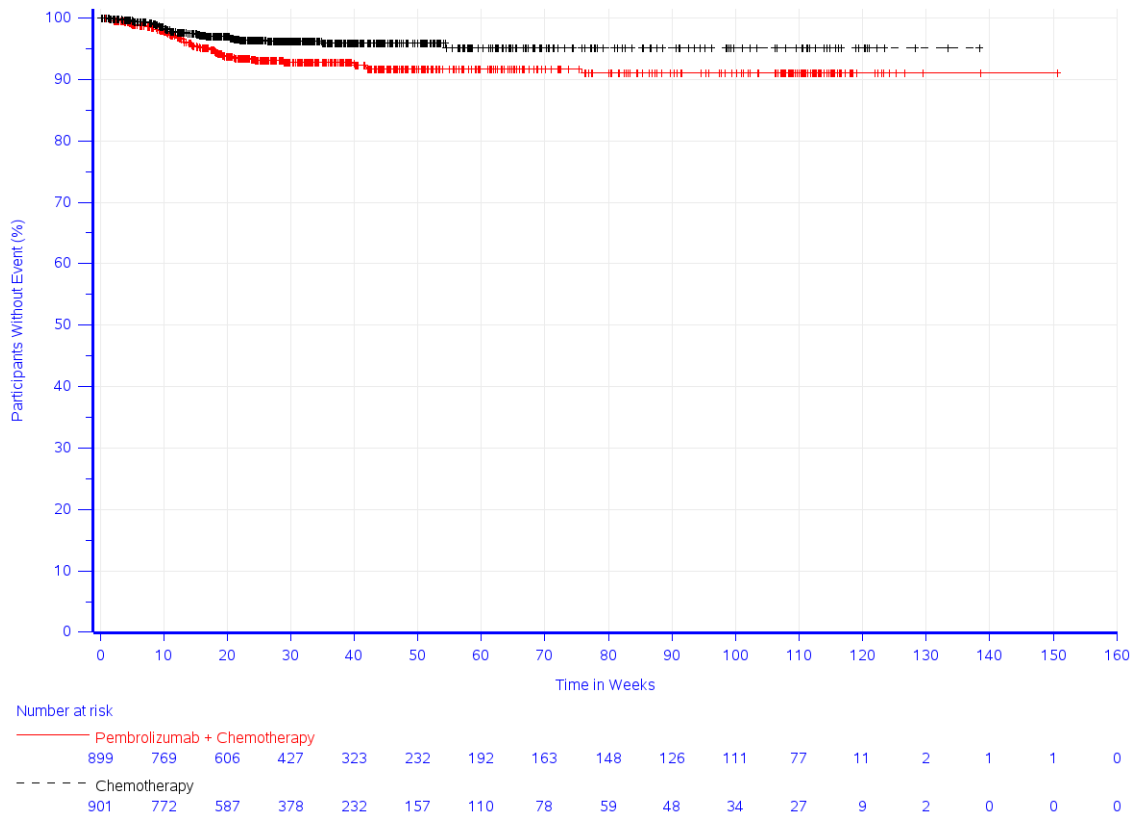
b: KEYNOTE 062 (Database Cutoff Date: 19APR2021): Based on Cox model with treatment as a covariate

c: KEYNOTE 590 (Database Cutoff Date: 09JUL2021): Based on Cox model with treatment as a covariate

d: Overall: Based on Cox model with treatment as a covariate and stratified by study

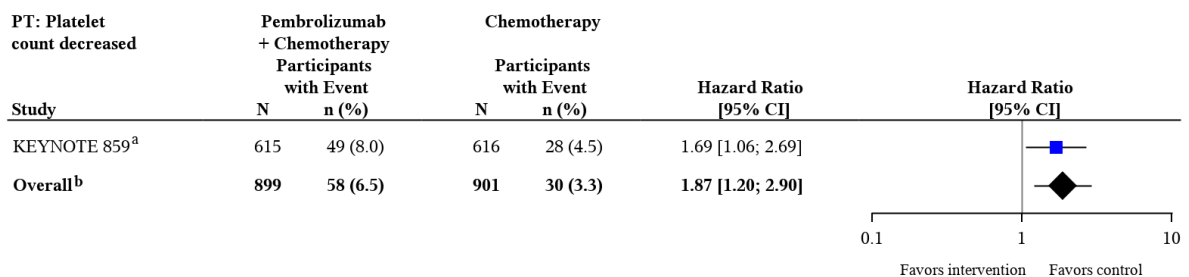
e: Heterogeneity test: Based on Cox model with treatment and study as covariates and treatment-by-study interaction (p-value of likelihood ratio test for interaction term)

Abbildung 175: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) - PT Neutrophilenzahl erniedrigt



Study: KEYNOTE 859 (Database Cutoff Date: 22AUG2023), KEYNOTE 062 (Database Cutoff Date: 19APR2021), KEYNOTE 590 (Database Cutoff Date: 09JUL2021)  
 Severe Adverse Events (CTCAE-Grade 3-5) - Preferred Term: Platelet count decreased

Abbildung 176: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Thrombozytenzahl vermindert für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) (Meta-Analyse)



Test for overall effect on KEYNOTE 859 + KEYNOTE 062 + KEYNOTE 590, p-value: 0.006

Heterogeneity test, p-value: 0.369<sup>c</sup>

Studies not fulfilling the incidence criteria do not appear on this forest plot.

a: KEYNOTE 859 (Database Cutoff Date: 22AUG2023): Based on Cox model with treatment as a covariate

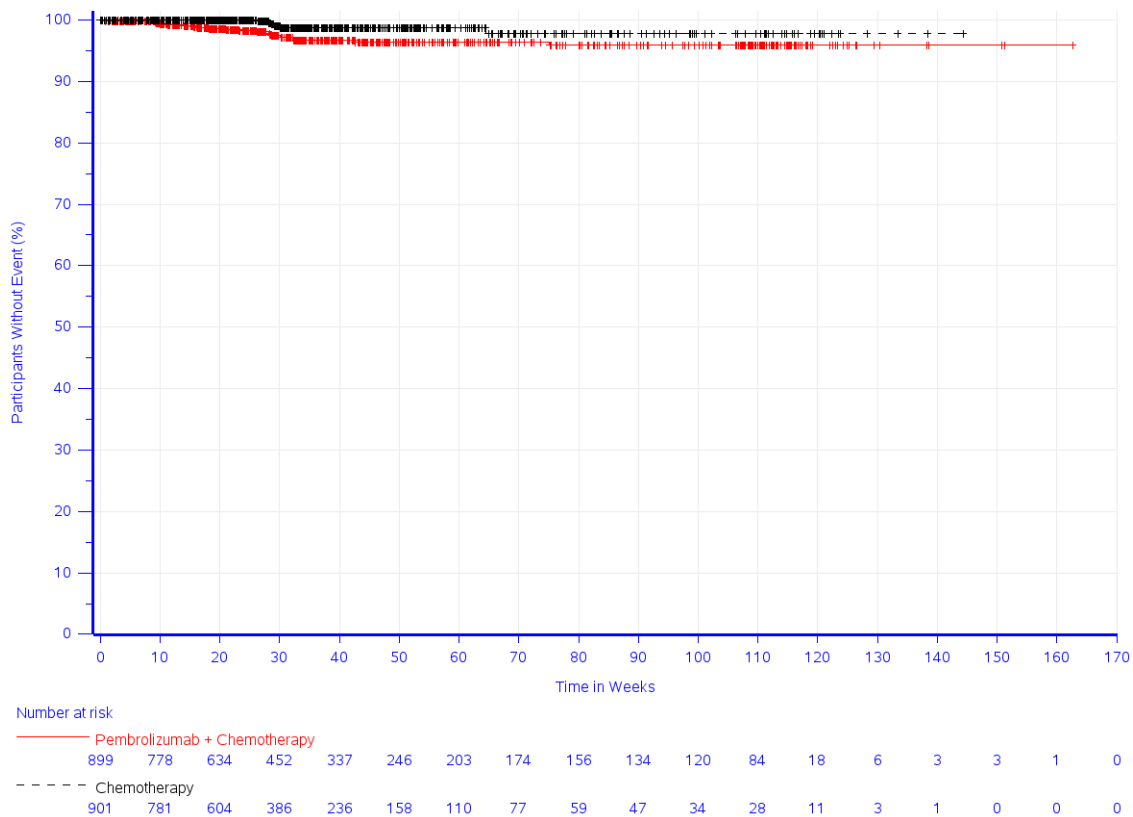
b: Overall: Based on Cox model with treatment as a covariate and stratified by study

c: Heterogeneity test: Based on Cox model with treatment and study as covariates and treatment-by-study interaction (p-value of likelihood ratio test for interaction term)

Abbildung 177: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) - PT Thrombozytenzahl vermindert

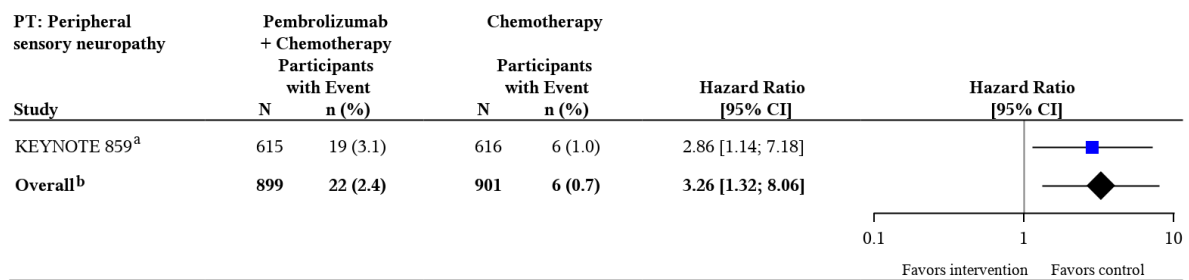
In der SOC Erkrankungen des Nervensystems zeigt sich zwischen den Studienarmen kein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,84 [0,60; 1,17];  $p = 0,300$ ;  $p_{\text{adj}} = 0,800$ ). Innerhalb der SOC zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie hinsichtlich folgendem PT (Tabelle 4-97):

- Periphere sensorische Neuropathie (HR [95 %-KI]: 3,26 [1,32; 8,06];  $p = 0,011$ ;  $p_{\text{adj}} = \text{n.s.}$ ; Abbildung 178)



Study: KEYNOTE 859 (Database Cutoff Date: 22AUG2023), KEYNOTE 062 (Database Cutoff Date: 19APR2021), KEYNOTE 590 (Database Cutoff Date: 09JUL2021)  
Severe Adverse Events (CTCAE-Grade 3-5) - Preferred Term: Peripheral sensory neuropathy

Abbildung 178: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Periphere sensorische Neuropathie für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) (Meta-Analyse)



Test for overall effect on KEYNOTE 859 + KEYNOTE 062 + KEYNOTE 590, p-value: 0.011

Heterogeneity test, p-value: 0.499<sup>c</sup>

Studies not fulfilling the incidence criteria do not appear on this forest plot.

a: KEYNOTE 859 (Database Cutoff Date: 22AUG2023): Based on Cox model with treatment as a covariate

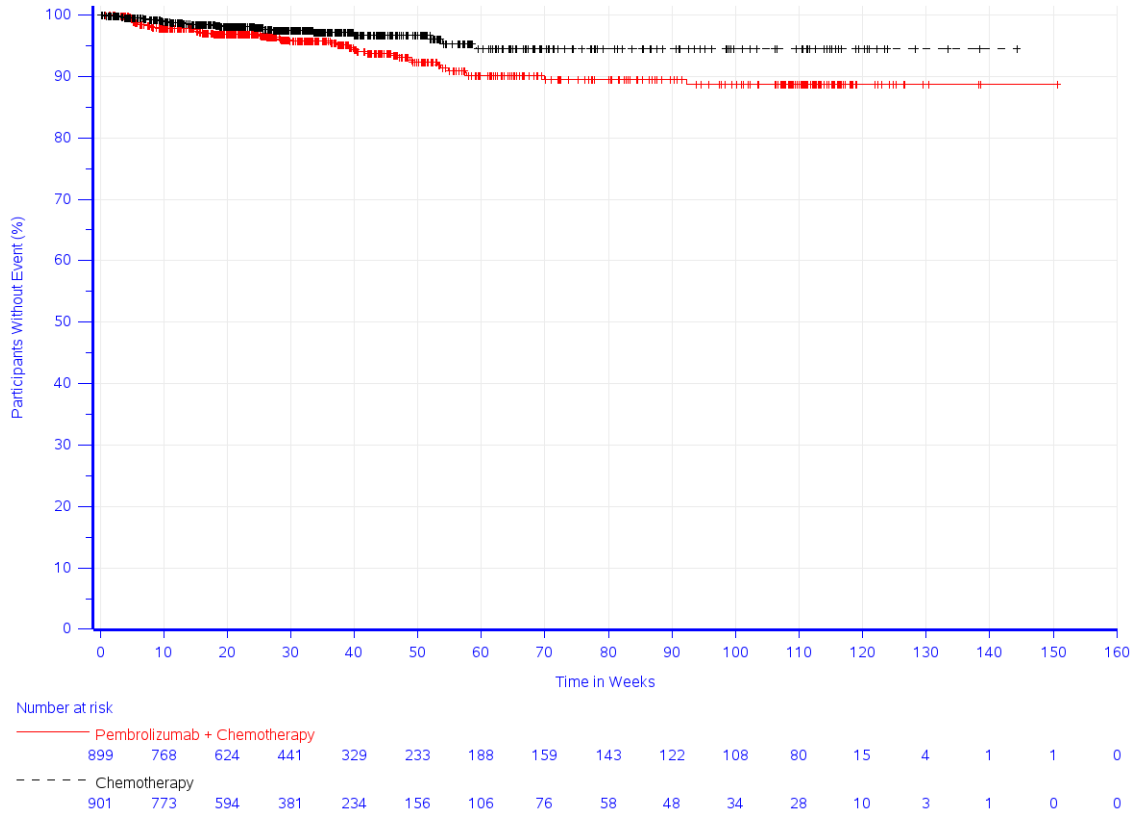
b: Overall: Based on Cox model with treatment as a covariate and stratified by study

c: Heterogeneity test: Based on Cox model with treatment and study as covariates and treatment-by-study interaction (p-value of likelihood ratio test for interaction term)

### Abbildung 179: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) - PT Periphere sensorische Neuropathie

In der SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes zeigt sich zwischen den Studienarmen ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie (HR [95 %-KI]: 1,85 [1,12; 3,04];  $p = 0,016$ ;  $p_{\text{adj}} = 0,125$ ; Abbildung 180). Innerhalb der SOC zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie hinsichtlich folgendem PT (Tabelle 4-97):

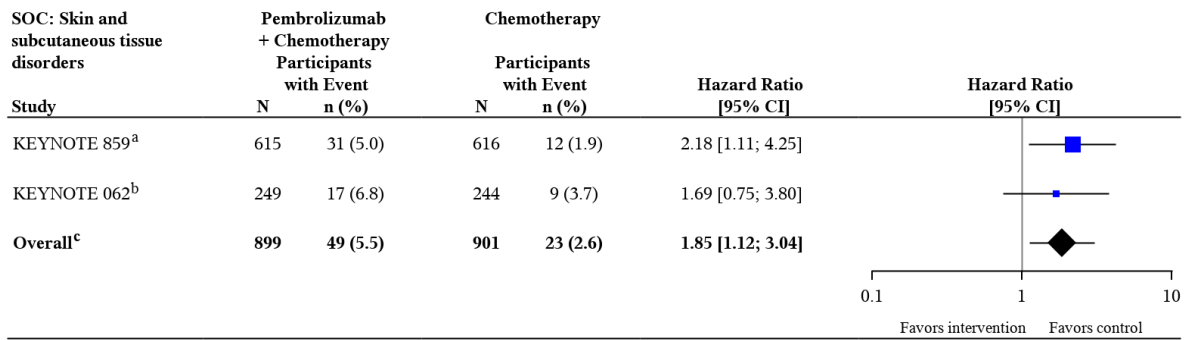
- Palmar-plantares Erythrodysesthesiesyndrom (HR [95 %-KI]: 1,92 [1,06; 3,47];  $p = 0,031$ ;  $p_{\text{adj}} = \text{n.s.}$ ; Abbildung 182)



Study: KEYNOTE 859 (Database Cutoff Date: 22AUG2023), KEYNOTE 062 (Database Cutoff Date: 19APR2021), KEYNOTE 590 (Database Cutoff Date: 09JUL2021)  
 Severe Adverse Events (CTCAE-Grade 3-5) - System Organ Class: Skin and subcutaneous tissue disorders

Abbildung 180: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) (Meta-Analyse)





Test for overall effect on KEYNOTE 859 + KEYNOTE 062 + KEYNOTE 590, p-value: 0.016

Heterogeneity test, p-value: 0.432<sup>d</sup>

Studies not fulfilling the incidence criteria do not appear on this forest plot.

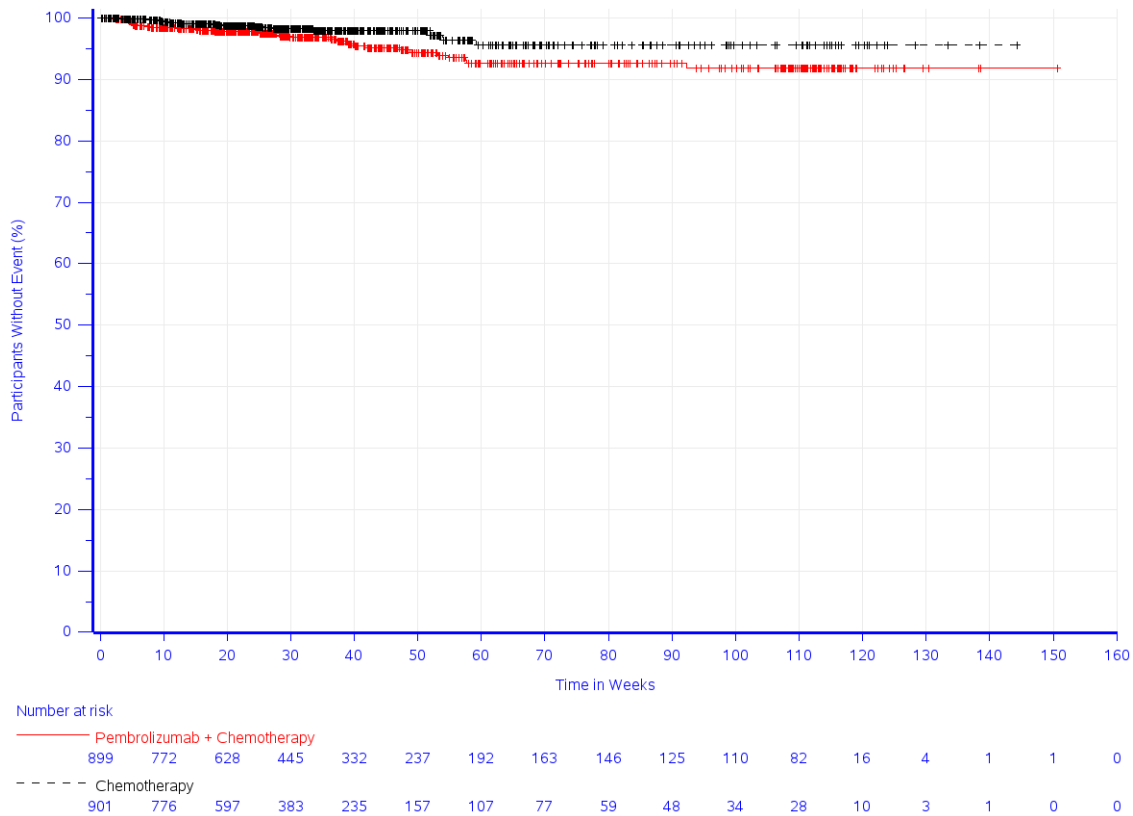
a: KEYNOTE 859 (Database Cutoff Date: 22AUG2023): Based on Cox model with treatment as a covariate

b: KEYNOTE 062 (Database Cutoff Date: 19APR2021): Based on Cox model with treatment as a covariate

c: Overall: Based on Cox model with treatment as a covariate and stratified by study

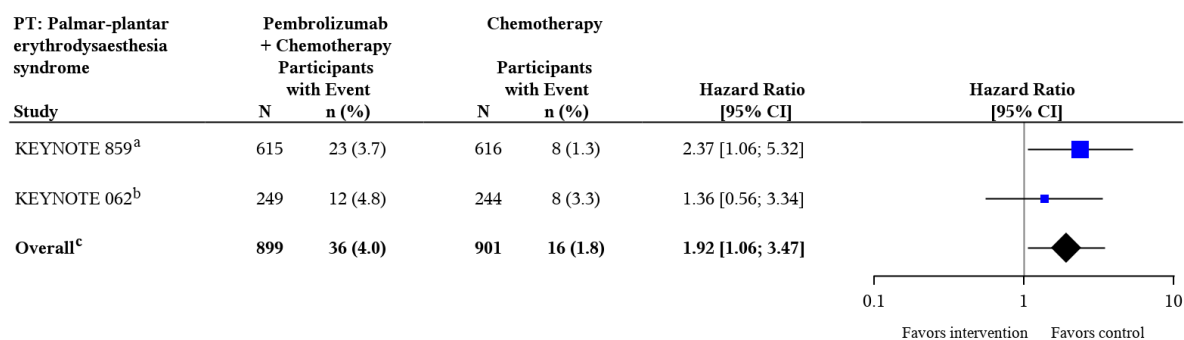
d: Heterogeneity test: Based on Cox model with treatment and study as covariates and treatment-by-study interaction (p-value of likelihood ratio test for interaction term)

Abbildung 181: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) - SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes



Study: KEYNOTE 859 (Database Cutoff Date: 22AUG2023), KEYNOTE 062 (Database Cutoff Date: 19APR2021), KEYNOTE 590 (Database Cutoff Date: 09JUL2021)  
 Severe Adverse Events (CTCAE-Grade 3-5) - Preferred Term: Palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome

Abbildung 182: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Palmar-plantares Erythrodysesthesiesyndrom für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) (Meta-Analyse)



Test for overall effect on KEYNOTE 859 + KEYNOTE 062 + KEYNOTE 590, p-value: 0.031

Heterogeneity test, p-value: 0.354<sup>d</sup>

Studies not fulfilling the incidence criteria do not appear on this forest plot.

a: KEYNOTE 859 (Database Cutoff Date: 22AUG2023): Based on Cox model with treatment as a covariate

b: KEYNOTE 062 (Database Cutoff Date: 19APR2021): Based on Cox model with treatment as a covariate

c: Overall: Based on Cox model with treatment as a covariate and stratified by study

d: Heterogeneity test: Based on Cox model with treatment and study as covariates and treatment-by-study interaction (p-value of likelihood ratio test for interaction term)

Abbildung 183: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) - PT Palmar-plantares Erythrodsaesthesiesyndrom

### Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (SOC und PT)

Tabelle 4-98: Ergebnisse für den Endpunkt Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (SOC und PT) aus der Meta-Analyse

Studie: KEYNOTE 859 + KEYNOTE 062 + KEYNOTE 590 <sup>a</sup>	Patient:innen mit Ereignis n (%)	
	Pembrolizumab + Chemotherapie (N <sup>c</sup> = 899)	Chemotherapie (N <sup>c</sup> = 901)
<b>Therapieabbruch wegen Unerwünschter Ereignisse (SOC und PT)<sup>b</sup></b>		
Patient:innen mit mindestens einem unerwünschten Ereignis	307 (34,1)	232 (25,7)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		
Anaemie	21 (2,3)	22 (2,4)
Febrile Neutropenie	7 (0,8)	3 (0,3)
Immunthrombozytopenie	1 (0,1)	3 (0,3)
Neutropenie	0 (0,0)	1 (0,1)
Panzytopenie	9 (1,0)	12 (1,3)
Thrombozytopenie	1 (0,1)	0 (0,0)
Thrombotisch-thrombozytopenische Purpura	2 (0,2)	3 (0,3)
Herzkrankungen		
Akutes Koronarsyndrom	1 (0,1)	0 (0,0)
Akuter Myokardinfarkt	0 (0,0)	4 (0,4)
Angina pectoris instabil	1 (0,1)	1 (0,1)
Arrhythmie	1 (0,1)	0 (0,0)
Vorhofflimmern	1 (0,1)	0 (0,0)
Herzstillstand	1 (0,1)	1 (0,1)
Herzinsuffizienz	1 (0,1)	0 (0,0)
Herzinsuffizienz chronisch	0 (0,0)	1 (0,1)
Herz- und Atemstillstand	0 (0,0)	1 (0,1)
Kardiomyopathie	0 (0,0)	1 (0,1)
Immunvermittelte Myokarditis	0 (0,0)	1 (0,1)
Myokardinfarkt	2 (0,2)	0 (0,0)
Myokardiale Ischaemie	1 (0,1)	0 (0,0)

Studie: KEYNOTE 859 + KEYNOTE 062 + KEYNOTE 590 <sup>a</sup>	Patient:innen mit Ereignis n (%)	
	Pembrolizumab + Chemotherapie (N <sup>c</sup> = 899)	Chemotherapie (N <sup>c</sup> = 901)
<b>Therapieabbruch wegen Unerwünschter Ereignisse (SOC und PT)<sup>b</sup></b>		
Perikarderguss	0 (0,0)	1 (0,1)
Funktionsstörung des rechten Ventrikels	1 (0,1)	0 (0,0)
Trikuspidalklappenitium	1 (0,1)	0 (0,0)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	6 (0,7)	2 (0,2)
Taubheit	3 (0,3)	1 (0,1)
Hypakusis	2 (0,2)	0 (0,0)
Tinnitus	1 (0,1)	1 (0,1)
Endokrine Erkrankungen	2 (0,2)	0 (0,0)
Immunthyreoiditis	1 (0,1)	0 (0,0)
Hypophysitis	1 (0,1)	0 (0,0)
Augenerkrankungen	0 (0,0)	1 (0,1)
Doppeltsehen	0 (0,0)	1 (0,1)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	59 (6,6)	29 (3,2)
Abdominale Beschwerden	1 (0,1)	0 (0,0)
Bauch aufgetrieben	1 (0,1)	0 (0,0)
Abdominalschmerz	3 (0,3)	1 (0,1)
Schmerzen Oberbauch	1 (0,1)	1 (0,1)
Aszites	0 (0,0)	1 (0,1)
Kolitis	8 (0,9)	1 (0,1)
Verstopfung	1 (0,1)	0 (0,0)
Diarrhoe	15 (1,7)	5 (0,6)
Duodenitis	1 (0,1)	0 (0,0)
Dyspepsie	1 (0,1)	0 (0,0)
Dysphagie	1 (0,1)	2 (0,2)
Enteritis	0 (0,0)	1 (0,1)
Enterokolitis	1 (0,1)	0 (0,0)
Magenerweiterung	1 (0,1)	0 (0,0)
Erkrankung des Magens	0 (0,0)	1 (0,1)
Magenblutung	0 (0,0)	1 (0,1)
Magenperforation	1 (0,1)	2 (0,2)
Gastrointestinalblutung	1 (0,1)	0 (0,0)
Gastrointestinale Obstruktion	1 (0,1)	0 (0,0)
Gastrooesophageale Refluxerkrankung	0 (0,0)	1 (0,1)
Hypoaesthesie oral	1 (0,1)	0 (0,0)
Ileus	2 (0,2)	1 (0,1)
Immunvermittelte Enterokolitis	1 (0,1)	0 (0,0)
Darmobstruktion	3 (0,3)	3 (0,3)
Mesenteriale Venenthrombose	1 (0,1)	0 (0,0)
Übelkeit	8 (0,9)	3 (0,3)
Oesophagitis	0 (0,0)	1 (0,1)
Pankreatitis	1 (0,1)	0 (0,0)
Pneumatoxis intestinalis	0 (0,0)	1 (0,1)
Speichel veraendert	1 (0,1)	0 (0,0)
Duenn darmobstruktion	2 (0,2)	0 (0,0)
Stomatitis	1 (0,1)	0 (0,0)
Blutung im oberen gastrointestinalen Bereich	1 (0,1)	1 (0,1)
Erbrechen	7 (0,8)	5 (0,6)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	35 (3,9)	20 (2,2)
Unerwünschte Arzneimittelwirkung	1 (0,1)	0 (0,0)
Asthenie	6 (0,7)	8 (0,9)
Brustkorbschmerz	2 (0,2)	0 (0,0)
Todesfall	7 (0,8)	2 (0,2)
Erschöpfung	8 (0,9)	2 (0,2)
Generelle Verschlechterung des physischen Gesundheitszustandes	1 (0,1)	1 (0,1)
Extravasat an der Infusionsstelle	1 (0,1)	0 (0,0)
Unwohlsein	2 (0,2)	3 (0,3)
Schleimhautentzündung	3 (0,3)	1 (0,1)
Multiorganversagen	0 (0,0)	2 (0,2)

Studie: KEYNOTE 859 + KEYNOTE 062 + KEYNOTE 590 <sup>a</sup>	Patient:innen mit Ereignis n (%)	
	Pembrolizumab + Chemotherapie (N <sup>c</sup> = 899)	Chemotherapie (N <sup>c</sup> = 901)
<b>Therapieabbruch wegen Unerwünschter Ereignisse (SOC und PT)<sup>b</sup></b>		
Fieber	1 (0,1)	0 (0,0)
Plötzlicher Tod	3 (0,3)	1 (0,1)
Leber- und Gallenerkrankungen	9 (1,0)	4 (0,4)
autoimmune Hepatitis	2 (0,2)	1 (0,1)
Akute Cholezystitis	1 (0,1)	0 (0,0)
Hepatische Zytolyse	1 (0,1)	0 (0,0)
Leberfunktion anomal	0 (0,0)	1 (0,1)
Leberventhrombose	1 (0,1)	0 (0,0)
Lebertoxizität	1 (0,1)	0 (0,0)
Hypertransaminasaemie	1 (0,1)	0 (0,0)
Immunvermittelte Hepatitis	1 (0,1)	1 (0,1)
Leberverletzung	1 (0,1)	1 (0,1)
Erkrankungen des Immunsystems	6 (0,7)	1 (0,1)
Anaphylaktische Reaktion	3 (0,3)	1 (0,1)
Arzneimittelüberempfindlichkeit	2 (0,2)	0 (0,0)
Überempfindlichkeit	1 (0,1)	0 (0,0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	19 (2,1)	22 (2,4)
Abdominelle Infektion	0 (0,0)	1 (0,1)
Biliaersepsis	0 (0,0)	1 (0,1)
Bronchitis	0 (0,0)	1 (0,1)
COVID-19-Lungenentzündung	1 (0,1)	0 (0,0)
Gastroenteritis	1 (0,1)	0 (0,0)
Bakterielle Entzündung der unteren Luftwege	1 (0,1)	0 (0,0)
Orale Candidose	0 (0,0)	1 (0,1)
Pneumonie	8 (0,9)	4 (0,4)
Aspirationspneumonie	0 (0,0)	1 (0,1)
Postoperative Wundinfektion	0 (0,0)	1 (0,1)
Sepsis	6 (0,7)	5 (0,6)
Septische Enzephalopathie	1 (0,1)	0 (0,0)
Septischer Schock	1 (0,1)	6 (0,7)
Urosepsis	1 (0,1)	1 (0,1)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	8 (0,9)	3 (0,3)
Stenose einer Anastomose	1 (0,1)	0 (0,0)
Infusionsbedingte Reaktion	6 (0,7)	3 (0,3)
Verletzung peripherer Nerven	1 (0,1)	0 (0,0)
Untersuchungen	38 (4,2)	38 (4,2)
Alaninaminotransferase erhöht	3 (0,3)	2 (0,2)
Aspartataminotransferase erhöht	2 (0,2)	2 (0,2)
Audiogramm anomal	0 (0,0)	1 (0,1)
Bilirubin im Blut erhöht	2 (0,2)	2 (0,2)
Kalzium im Blut erniedrigt	1 (0,1)	0 (0,0)
Kreatinin im Blut erhöht	6 (0,7)	6 (0,7)
Magnesium im Blut erniedrigt	1 (0,1)	0 (0,0)
Renale Kreatininclearance vermindert	0 (0,0)	1 (0,1)
Renale Kreatininclearance erhöht	1 (0,1)	0 (0,0)
Elektrokardiogramm QT verlängert	0 (0,0)	1 (0,1)
Gamma-Glutamyltransferase erhöht	2 (0,2)	0 (0,0)
Glomeruläre Filtrationsrate vermindert	0 (0,0)	1 (0,1)
International normalised ratio erhöht	0 (0,0)	1 (0,1)
Neutrophilenzahl erniedrigt	12 (1,3)	9 (1,0)
Thrombozytenzahl vermindert	12 (1,3)	15 (1,7)
Gewicht erniedrigt	1 (0,1)	1 (0,1)
Leukozytenzahl erniedrigt	3 (0,3)	1 (0,1)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	14 (1,6)	8 (0,9)
Kachexie	1 (0,1)	0 (0,0)
Appetit vermindert	8 (0,9)	4 (0,4)
Dehydratation	1 (0,1)	1 (0,1)
Hyperkalzämie	1 (0,1)	0 (0,0)

Studie: KEYNOTE 859 + KEYNOTE 062 + KEYNOTE 590 <sup>a</sup>	Patient:innen mit Ereignis n (%)	
	Pembrolizumab + Chemotherapie (N <sup>c</sup> = 899)	Chemotherapie (N <sup>c</sup> = 901)
<b>Therapieabbruch wegen Unerwünschter Ereignisse (SOC und PT)<sup>b</sup></b>		
Hyperglykaemie	1 (0,1)	0 (0,0)
Hypalbuminaemie	2 (0,2)	1 (0,1)
Hypokaliaemie	0 (0,0)	2 (0,2)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	1 (0,1)	3 (0,3)
Arthritis	1 (0,1)	0 (0,0)
Kompartmentensyndrom	0 (0,0)	1 (0,1)
Eingeschraenkte Gelenkbeweglichkeit	0 (0,0)	1 (0,1)
Pathologische Fraktur	0 (0,0)	1 (0,1)
Erkrankungen des Nervensystems	65 (7,2)	60 (6,7)
Hirnblutung	0 (0,0)	1 (0,1)
Hirminfarkt	1 (0,1)	2 (0,2)
Zerebrale Thrombose	0 (0,0)	1 (0,1)
Apoplektischer Insult	1 (0,1)	2 (0,2)
Kaelte-Dysaesthesie	0 (0,0)	1 (0,1)
Schwindelgefuehl	1 (0,1)	0 (0,0)
Dysgeusie	1 (0,1)	0 (0,0)
Hypoaesthesie	1 (0,1)	0 (0,0)
Ischaemischer Schlaganfall	1 (0,1)	1 (0,1)
Myasthenia gravis	1 (0,1)	0 (0,0)
Neurologisches Symptom	1 (0,1)	0 (0,0)
Periphere Neuropathie	20 (2,2)	25 (2,8)
Neurotoxizitaet	5 (0,6)	6 (0,7)
Optikusneuritis	1 (0,1)	0 (0,0)
Paraesthesie	4 (0,4)	4 (0,4)
Periphere motorische Neuropathie	3 (0,3)	1 (0,1)
Periphere sensorische Neuropathie	25 (2,8)	14 (1,6)
Polyneuropathie	1 (0,1)	1 (0,1)
Rueckenmarkskompression	0 (0,0)	1 (0,1)
Subarachnoidalblutung	0 (0,0)	1 (0,1)
Synkope	1 (0,1)	0 (0,0)
Psychiatrische Erkrankungen	1 (0,1)	4 (0,4)
Vollendeter Suizid	0 (0,0)	3 (0,3)
Depression	0 (0,0)	1 (0,1)
Schlaflosigkeit	1 (0,1)	0 (0,0)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	21 (2,3)	9 (1,0)
Akute Nierenschaedigung	8 (0,9)	5 (0,6)
Autoimmune Nephritis	1 (0,1)	0 (0,0)
Chronische Nierenerkrankung	1 (0,1)	1 (0,1)
Immunvermittelte Nephritis	1 (0,1)	0 (0,0)
Nephritis	1 (0,1)	0 (0,0)
Nephropathie toxisch	1 (0,1)	0 (0,0)
Nierenerkrankung	1 (0,1)	0 (0,0)
Nierenversagen	3 (0,3)	3 (0,3)
Nierenfunktionsbeeintraechtigung	0 (0,0)	1 (0,1)
Nierenschaedigung	2 (0,2)	0 (0,0)
Tubulo-interstitielle Nephritis	2 (0,2)	0 (0,0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinum	21 (2,3)	10 (1,1)
Akute respiratorische Insuffizienz	0 (0,0)	2 (0,2)
Aspiration	2 (0,2)	0 (0,0)
Dysaesthesie des Pharynx	0 (0,0)	1 (0,1)
Dyspnoe	1 (0,1)	0 (0,0)
Laryngospasmus	1 (0,1)	0 (0,0)
Pneumonitis	8 (0,9)	3 (0,3)
Lungenembolie	5 (0,6)	3 (0,3)
Pulmonale Hypertonie	1 (0,1)	0 (0,0)
Respiratorische Insuffizienz	3 (0,3)	1 (0,1)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	18 (2,0)	11 (1,2)
Kutane Vaskulitis	1 (0,1)	0 (0,0)

Studie: KEYNOTE 859 + KEYNOTE 062 + KEYNOTE 590 <sup>a</sup>	Patient:innen mit Ereignis n (%)	
	Pembrolizumab + Chemotherapie (N <sup>c</sup> = 899)	Chemotherapie (N <sup>c</sup> = 901)
<b>Therapieabbruch wegen Unerwünschter Ereignisse (SOC und PT)<sup>b</sup></b>		
Diabetischer Fuss	1 (0,1)	0 (0,0)
Palmar-plantares Erythrodysesthesiesyndrom	13 (1,4)	7 (0,8)
Paraneoplastische Dermatomyositis	0 (0,0)	1 (0,1)
Psoriasis	1 (0,1)	0 (0,0)
Ausschlag	1 (0,1)	1 (0,1)
Ausschlag makulo-papuloes	2 (0,2)	0 (0,0)
Exfoliation der Haut	0 (0,0)	1 (0,1)
Stevens-Johnson-Syndrom	1 (0,1)	0 (0,0)
Subakuter kutaner Lupus erythematodes	0 (0,0)	1 (0,1)
Gefäßerkrankungen	3 (0,3)	2 (0,2)
Aortendissektion	1 (0,1)	0 (0,0)
Tiefe Venenthrombose	0 (0,0)	2 (0,2)
Haematom	1 (0,1)	0 (0,0)
Peripherer Arterienverschluss	1 (0,1)	0 (0,0)
a: Datenschnitt: 22. August 2023 (KEYNOTE 859), 19. April 2021 (KEYNOTE 062), 09. Juli 2021 (KEYNOTE 590)		
b: Eine SOC oder ein spezifisches unerwünschtes Ereignis erscheint nur, wenn die Inzidenz in einem Studienarm > 0 % ist		
c: Anzahl an Patient:innen: All-Participants-as-Treated Population mit CPS ≥ 1 (KEYNOTE 859, KEYNOTE 062), All-Participants-as-Treated Population mit Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs, Siewert Typ I und CPS ≥ 1 (KEYNOTE 590)		
COVID-19: Coronavirus Disease 2019; CPS: Combined Positive Score; PT: Preferred Terms; SOC: Systemorganklasse		

In der Meta-Analyse war die häufigste SOC mit Unerwünschten Ereignissen, die zum Therapieabbruch führten, in beiden Studienarmen Erkrankungen des Nervensystems (7,2 % vs. 6,7 %). Innerhalb dieser SOC waren in beiden Studienarmen periphere Neuropathie (2,2 % vs. 2,8 %) und periphere sensorische Neuropathie (2,8 % vs. 1,6 %) die häufigsten PT, die zum Therapieabbruch führten. Weitere häufige SOC mit Unerwünschten Ereignissen, die zum Therapieabbruch führten, waren Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (6,6 % vs. 3,2 %) und Untersuchungen (4,2 % vs. 4,2 %).

### Fazit zu den Nebenwirkungen

Das bei Patient:innen in den Studien KEYNOTE 859, KEYNOTE 590 und KEYNOTE 062 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. Trotz der zusätzlichen Gabe von Pembrolizumab zur Chemotherapie zeigten sich insgesamt keine ausgeprägten Nachteile in den Ergebnissen zu den Nebenwirkungen. 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 4-99: Operationalisierung des Endpunkts Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI)

Studie	Operationalisierung
KEYNOTE 859	<p>Folgende Endpunkte werden unter dem Endpunkt Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI) zusammengefasst:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Schwerwiegende AEOSI</li> <li>• Schwere AEOSI (CTCAE-Grad 3-5)</li> </ul> <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.</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 25.0 der Liste verwendet.</p> <p>Alle Auswertungen erfolgen auf Grundlage der APaT-Population und werden gemäß Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA, Version 26.0) kodiert. Die MedDRA Begriffe ‚Progression einer Neubildung‘, ‚Progression einer bösartigen Neubildung‘ und ‚Progression einer Erkrankung‘ werden ausgeschlossen.</p> <p>Für die Auswertungen wird der Datenschnitt vom 22. August 2023 (Langzeit-Follow-Up) verwendet.</p>
KEYNOTE 590	<p>Siehe Studie KEYNOTE 859</p> <p>Für die Auswertungen wird der Datenschnitt vom 09. Juli 2021 (Langzeit-Follow-Up) verwendet.</p>
KEYNOTE 062	<p>Siehe Studie KEYNOTE 859</p> <p>Für die Auswertungen wird der Datenschnitt vom 19. April 2021 (Langzeit-Follow-Up) verwendet.</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; 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 4-100: 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 <sup>a</sup>	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<b>KEYNOTE 859</b>						
Schwerwiegende AEOSI	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Schwere AEOSI (CTCAE-Grad 3-5)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
<b>KEYNOTE 590</b>						
Schwerwiegende AEOSI	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Schwere AEOSI (CTCAE-Grad 3-5)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
<b>KEYNOTE 062</b>						
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. AEOSI: Adverse Events of Special Interest; APaT: All-Participants-as-Treated; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ITT: Intention-To-Treat						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Der Endpunkt Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI) wurde sowohl in der Studie KEYNOTE 859, der Studie KEYNOTE 590 als auch in der Studie KEYNOTE 062 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 AEOSI ist somit in allen drei Studien 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) lediglich ergänzend dargestellt.

### Studie KEYNOTE 859

Tabelle 4-101: Ergebnisse für den Endpunkt Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI) aus der Studie KEYNOTE 859

Studie: KEYNOTE 859 <sup>a</sup>	Pembrolizumab + Chemotherapie			Chemotherapie			Pembrolizumab + Chemotherapie vs. Chemotherapie	
	N <sup>b</sup>	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>c</sup> in Wochen [95 %-KI]	N <sup>b</sup>	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>c</sup> in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] <sup>d</sup>	p-Wert <sup>d,e</sup>
Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse	615	53 (8,6)	Nicht erreicht [-; -]	616	12 (1,9)	Nicht erreicht [-; -]	4,27 [2,28; 8,00]	< 0,001
Schwere AEOSI (CTCAE-Grad 3-5)	615	64 (10,4)	Nicht erreicht [-; -]	616	16 (2,6)	Nicht erreicht [-; -]	3,76 [2,17; 6,51]	< 0,001

a: Datenschnitt: 22. August 2023  
b: Anzahl der Patient:innen: All-Participants-As-Treated Population mit 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)  
AEOSI: Adverse Events of Special Interest; CPS: Combined Positive Score; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; KI: Konfidenzintervall

### Schwerwiegende AEOSI

In der Studie KEYNOTE 859 zeigt sich hinsichtlich der Zeit bis zum ersten Auftreten eines schwerwiegenden AEOSI ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie (HR [95 %-KI]: 4,27 [2,28; 8,00];  $p < 0,001$ ). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wurde in beiden Studienarmen nicht erreicht (Tabelle 4-101; Abbildung 184).

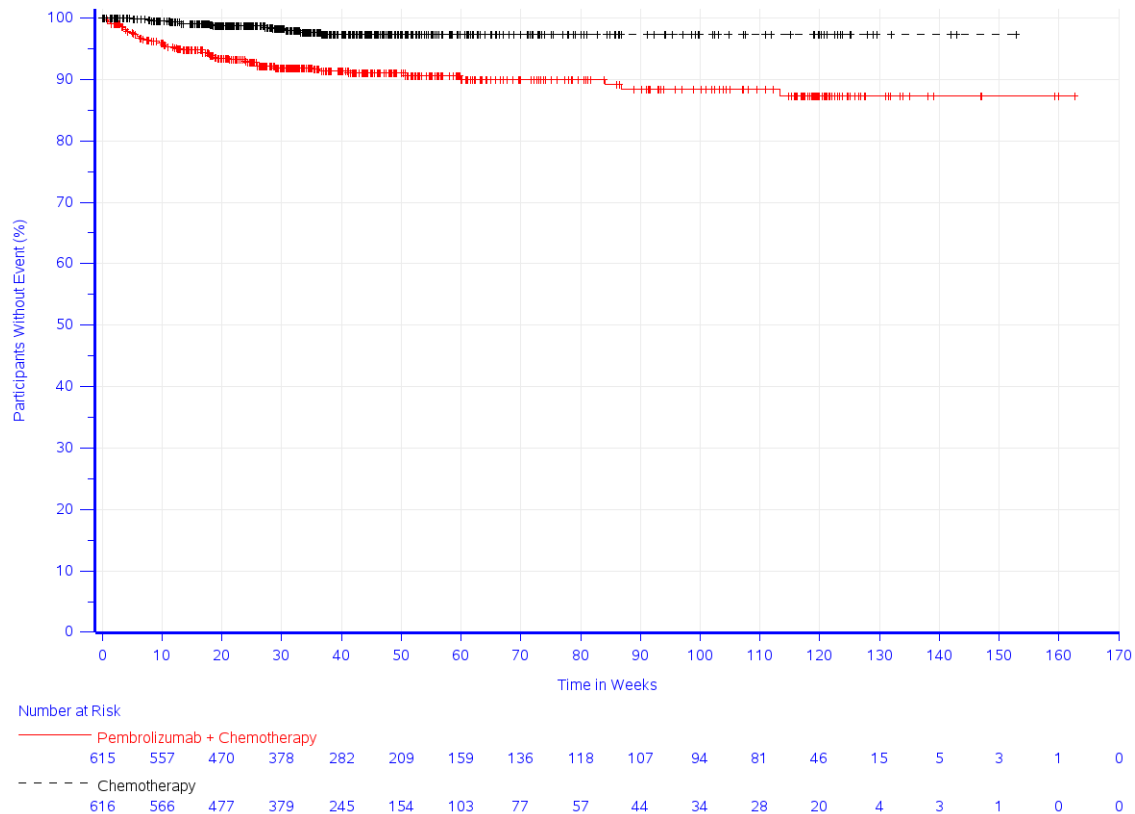
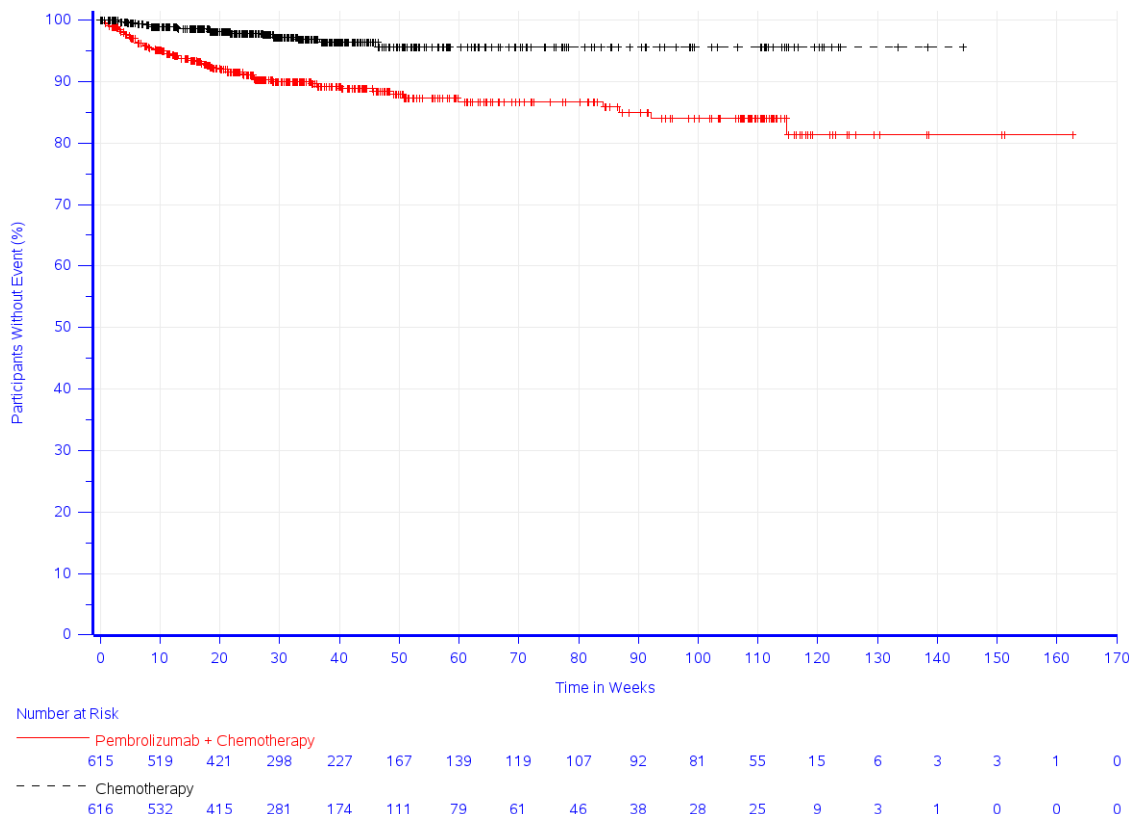


Abbildung 184: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schwerwiegende AEOSI (KEYNOTE 859)

### **Schwere AEOSI (CTCAE-Grad 3-5)**

In der Studie KEYNOTE 859 zeigt sich hinsichtlich der Zeit bis zum ersten Auftreten eines schweren AEOSI (CTCAE-Grad 3-5) ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie (HR [95 %-KI]: 3,76 [2,17; 6,51];  $p < 0,001$ ). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wurde in beiden Studienarmen nicht erreicht (Tabelle 4-101; Abbildung 185).



Study: KEYNOTE 859 (Database Cutoff Date: 22AUG2023)  
 Severe Adverse Event of Special Interest (CTCAE-Grade 3-5)

Abbildung 185: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schwere AEOSI (CTCAE-Grad 3-5) (KEYNOTE 859)

**Studie KEYNOTE 590**

Tabelle 4-102: Ergebnisse für den Endpunkt Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI) aus der Studie KEYNOTE 590

Studie: KEYNOTE 590 <sup>a</sup>	Pembrolizumab + Chemotherapie			Chemotherapie			Pembrolizumab + Chemotherapie vs. Chemotherapie	
	N <sup>b</sup>	Patient:innen mit Ereignis	Mediane Ereigniszeit <sup>c</sup> in Wochen	N <sup>b</sup>	Patient:innen mit Ereignis	Mediane Ereigniszeit <sup>c</sup> in Wochen	Hazard Ratio [95 %-KI] <sup>d</sup>	p-Wert <sup>d,e</sup>
		n (%)	[95 %-KI]		n (%)	[95 %-KI]		
Schwerwiegende AEOSI	35	3 (8,6)	Nicht erreicht [-; -]	41	1 (2,4)	Nicht erreicht [-; -]	3,73 [0,39; 35,84]	0,255
Schwere AEOSI (CTCAE-Grad 3-5)	35	3 (8,6)	Nicht erreicht [-; -]	41	1 (2,4)	Nicht erreicht [-; -]	3,59 [0,37; 34,54]	0,268

a: Datenschnitt: 09. Juli 2021

b: Anzahl der Patient:innen: All-Participants-as-Treated Population mit Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs, Siewert Typ I und 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)

AEOSI: Adverse Events of Special Interest; CPS: Combined Positive Score; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; KI: Konfidenzintervall

**Schwerwiegende AEOSI**

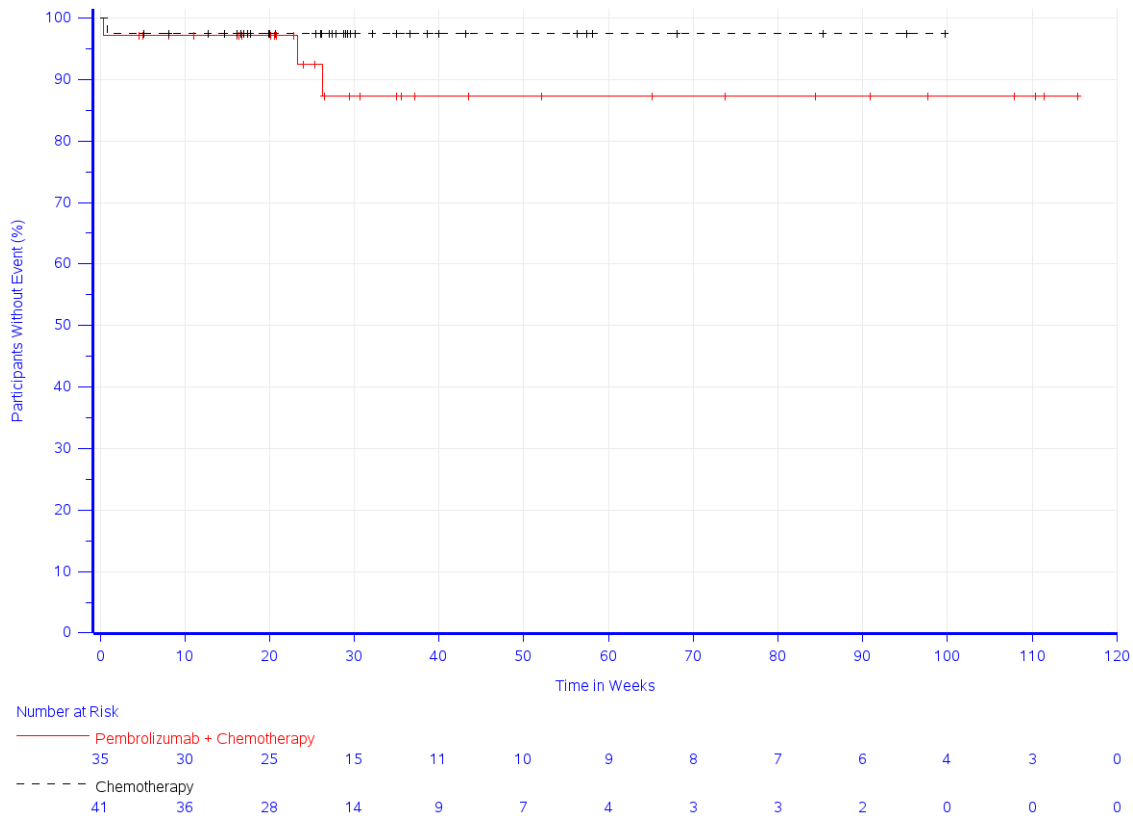
In der Studie KEYNOTE 590 zeigt sich hinsichtlich der Zeit bis zum ersten Auftreten eines schwerwiegenden AEOSI kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wurde in beiden Studienarmen nicht erreicht (Tabelle 4-102; Abbildung 186).



Abbildung 186: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schwerwiegende AEOSI (KEYNOTE 590)

**Schwere AEOSI (CTCAE-Grad 3-5)**

In der Studie KEYNOTE 590 zeigt sich hinsichtlich der Zeit bis zum ersten Auftreten eines schwerwiegenden AEOSI kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wurde in beiden Studienarmen nicht erreicht (Tabelle 4-102; Abbildung 187).



Study: KEYNOTE 590 (Database Cutoff Date: 09JUL2021)  
 Severe Adverse Event of Special Interest (CTCAE-Grade 3-5)

Abbildung 187: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schwere AEOSI (CTCAE-Grad 3-5) (KEYNOTE 590)

**Studie KEYNOTE 062**

Tabelle 4-103: Ergebnisse für den Endpunkt Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI) aus der Studie KEYNOTE 062

Studie: KEYNOTE 062 <sup>a</sup>	Pembrolizumab + Chemotherapie			Chemotherapie			Pembrolizumab + Chemotherapie vs. Chemotherapie	
	N <sup>b</sup>	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>c</sup> in Wochen [95 %-KI]	N <sup>b</sup>	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>c</sup> in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] <sup>d</sup>	p-Wert <sup>d,e</sup>
Schwerwiegende AEOSI	249	17 (6,8)	Nicht erreicht [-; -]	244	4 (1,6)	Nicht erreicht [-; -]	3,69 [1,24; 11,01]	0,019
Schwere AEOSI (CTCAE-Grad 3-5)	249	15 (6,0)	Nicht erreicht [-; -]	244	4 (1,6)	Nicht erreicht [-; -]	3,03 [1,00; 9,20]	0,050 <sup>f</sup>

a: Datenschnitt: 19. April 2021  
 b: Anzahl der Patient:innen: All-Participants-As-Treated Population mit 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: Ungerundeter p-Wert < 0,05  
 AEOSI: Adverse Events of Special Interest; CPS: Combined Positive Score; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; KI: Konfidenzintervall

### Schwerwiegende AEOSI

In der Studie KEYNOTE 062 zeigt sich hinsichtlich der Zeit bis zum ersten Auftreten eines schwerwiegenden AEOSI ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie (HR [95 %-KI]: 3,69 [1,24; 11,01];  $p = 0,019$ ). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wurde in beiden Studienarmen nicht erreicht (Tabelle 4-103; Abbildung 188).

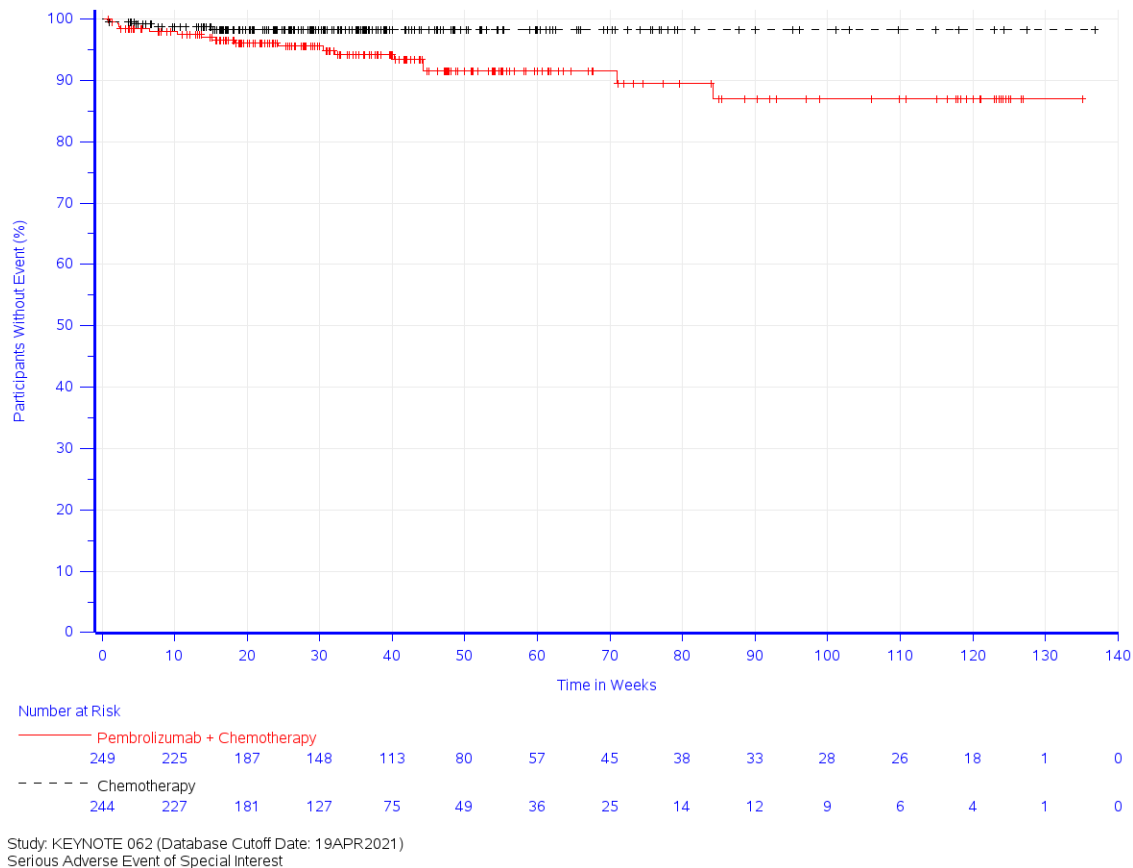


Abbildung 188: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schwerwiegende AEOSI (KEYNOTE 062)

### Schwere AEOSI (CTCAE-Grad 3-5)

In der Studie KEYNOTE 062 zeigt sich hinsichtlich der Zeit bis zum ersten Auftreten eines schweren AEOSI (CTCAE-Grad 3-5) ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie (HR [95 %-KI]: 3,03 [1,00; 9,20];  $p < 0,05$ ). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wurde in beiden Studienarmen nicht erreicht (Tabelle 4-103; Abbildung 189).

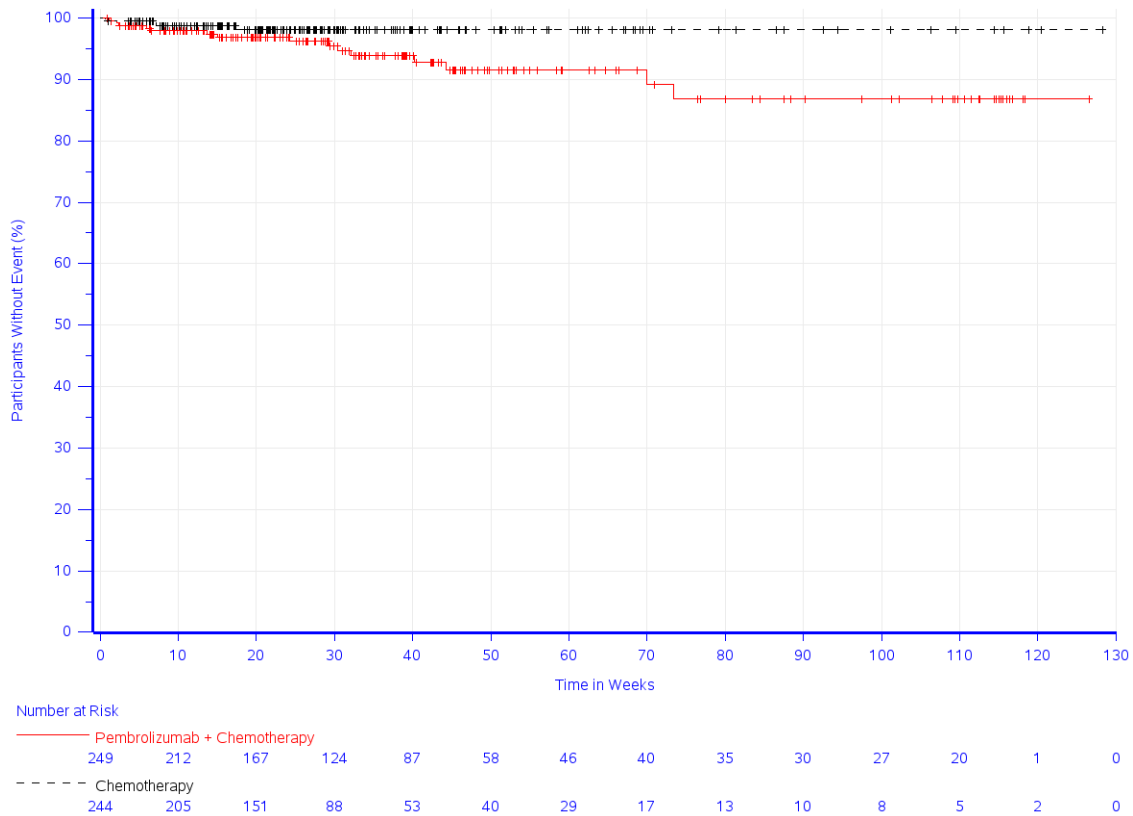


Abbildung 189: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schwere AEOSI (CTCAE-Grad 3-5) (KEYNOTE 062)

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.

Tabelle 4-104: Ergebnisse für den Endpunkt Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI) aus der Meta-Analyse

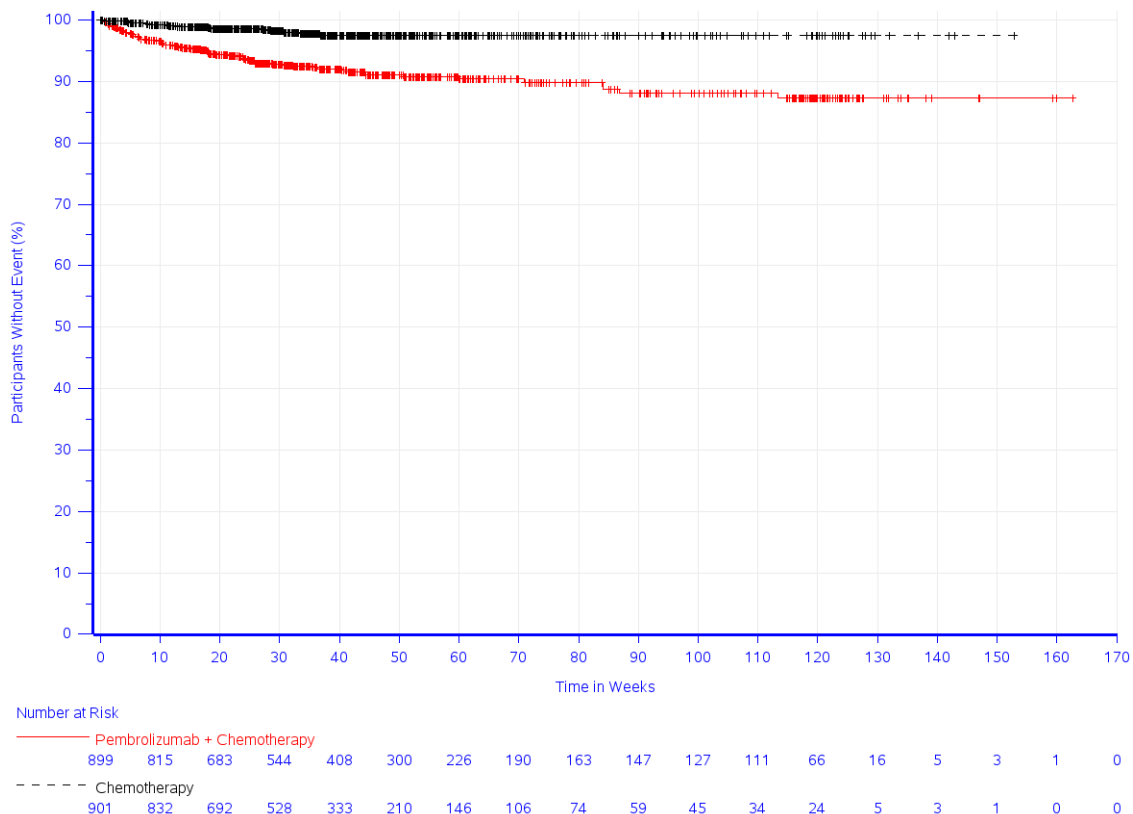
Studie: KEYNOTE 859 + KEYNOTE 062 + KEYNOTE 590 <sup>a</sup>	Pembrolizumab + Chemotherapie			Chemotherapie			Pembrolizumab + Chemotherapie vs. Chemotherapie	
	N <sup>b</sup>	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>c</sup> in Wochen [95 %-KI]	N <sup>b</sup>	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>c</sup> in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] <sup>d</sup>	p-Wert <sup>d,e</sup>
Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse	899	73 (8,1)	Nicht erreicht [-; -]	901	17 (1,9)	Nicht erreicht [-; -]	4,10 [2,41; 6,96]	< 0,001
Schwere AEOSI (CTCAE-Grad 3-5)	899	82 (9,1)	Nicht erreicht [-; -]	901	21 (2,3)	Nicht erreicht [-; -]	3,61 [2,23; 5,84]	< 0,001



Studie: KEYNOTE 859 + KEYNOTE 062 + KEYNOTE 590 <sup>a</sup>	Pembrolizumab + Chemotherapie		Chemotherapie		Pembrolizumab + Chemotherapie vs. Chemotherapie	
	Patient:innen mit Ereignis N <sup>b</sup> n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>c</sup> in Wochen [95 %-KI]	Patient:innen mit Ereignis N <sup>b</sup> n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>c</sup> in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] <sup>d</sup>	p-Wert <sup>d,e</sup>
a: Datenschnitt: 22. August 2023 (KEYNOTE 859), 19. April 2021 (KEYNOTE 062), 09. Juli 2021 (KEYNOTE 590) b: Anzahl an Patient:innen: All-Participants-as-Treated Population mit CPS ≥ 1 (KEYNOTE 859, KEYNOTE 062), All-Participants-as-Treated Population mit Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs, Siewert Typ I und CPS ≥ 1 (KEYNOTE 590) c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten d: Cox-Regressions-Modell mit Behandlung als Kovariate mit Konfidenzintervall nach Wald, stratifiziert nach Studie e: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme) AEOSI: Adverse Events of Special Interest; CPS: Combined Positive Score; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; KI: Konfidenzintervall						

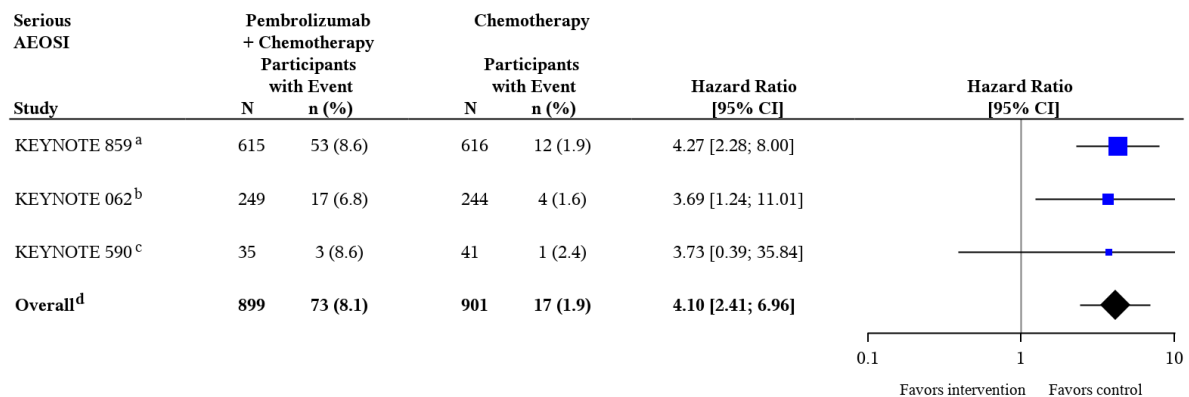
**Schwerwiegende AEOSI**

Hinsichtlich der Zeit bis zum ersten Auftreten eines schwerwiegenden AEOSI zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie (HR [95 %-KI]: 4,10 [2,41; 6,96]; p < 0,001). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wurde in beiden Studienarmen nicht erreicht (Tabelle 4-104; Abbildung 190).



Study: KEYNOTE 859 (Database Cutoff Date: 22AUG2023), KEYNOTE 062 (Database Cutoff Date: 19APR2021), KEYNOTE 590 (Database Cutoff Date: 09JUL2021)  
 Serious Adverse Event of Special Interest

Abbildung 190: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schwerwiegende AEOSI (Meta-Analyse)



Test for overall effect on KEYNOTE 859 + KEYNOTE 062 + KEYNOTE 590, p-value: < 0.001

Heterogeneity test, p-value: 0.976<sup>e</sup>

a: KEYNOTE 859 (Database Cutoff Date: 22AUG2023): Based on Cox model with treatment as a covariate

b: KEYNOTE 062 (Database Cutoff Date: 19APR2021): Based on Cox model with treatment as a covariate

c: KEYNOTE 590 (Database Cutoff Date: 09JUL2021): Based on Cox model with treatment as a covariate

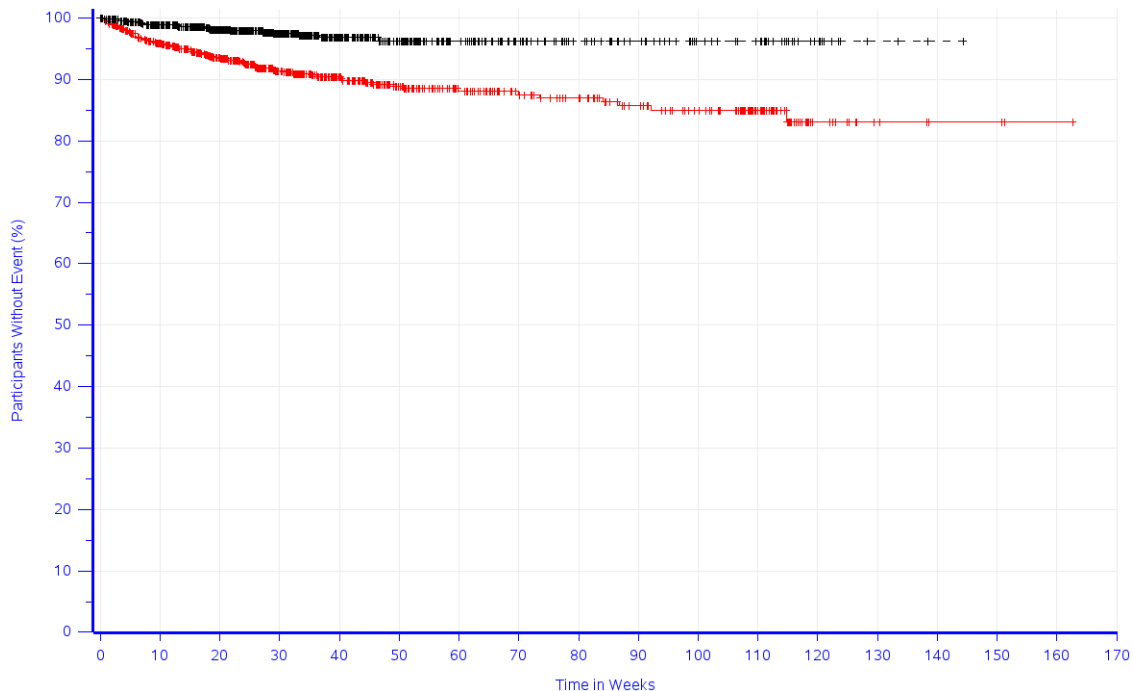
d: Overall: Based on Cox model with treatment as a covariate and stratified by study

e: Heterogeneity test: Based on Cox model with treatment and study as covariates and treatment-by-study interaction (p-value of likelihood ratio test for interaction term)

Abbildung 191: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Schwerwiegende AEOSI

### Schwere AEOSI (CTCAE-Grad 3-5)

Hinsichtlich der Zeit bis zum ersten Auftreten eines schweren AEOSI (CTCAE-Grad 3-5) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie (HR [95 %-KI]: 3,61 [2,23; 5,84];  $p < 0,001$ ). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wurde in beiden Studienarmen nicht erreicht (Tabelle 4-104; Abbildung 192).

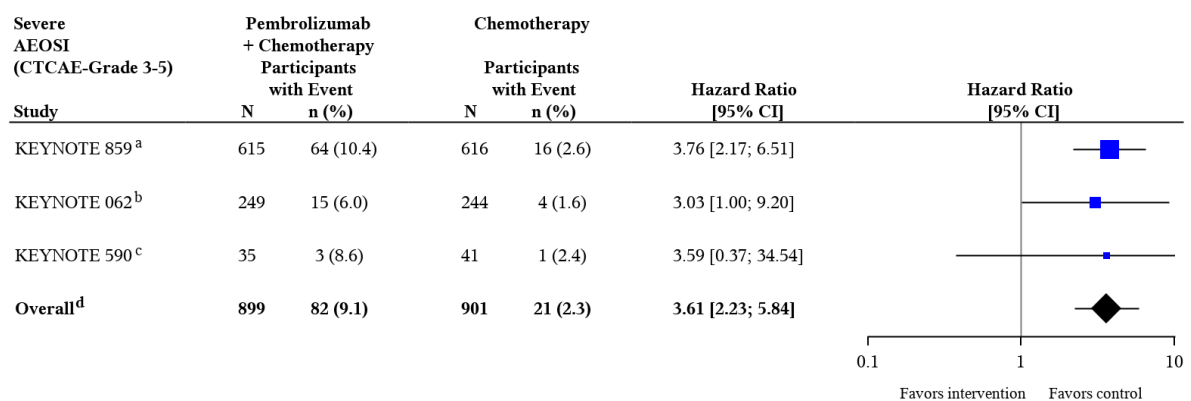


Number at Risk

Time in Weeks	0	10	20	30	40	50	60	70	80	90	100	110	120	130	140	150	160	170
Pembrolizumab + Chemotherapy	899	761	613	437	325	235	194	167	149	128	112	78	16	6	3	3	1	0
Chemotherapy	901	773	594	383	236	158	112	81	62	50	36	30	11	3	1	0	0	0

Study: KEYNOTE 859 (Database Cutoff Date: 22AUG2023), KEYNOTE 062 (Database Cutoff Date: 19APR2021), KEYNOTE 590 (Database Cutoff Date: 09JUL2021)  
 Severe Adverse Event of Special Interest (CTCAE-Grade 3-5)

Abbildung 192: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schwere AEOSI (CTCAE-Grad 3-5) (Meta-Analyse)



Test for overall effect on KEYNOTE 859 + KEYNOTE 062 + KEYNOTE 590, p-value: < 0.001

Heterogeneity test, p-value: 0.970<sup>e</sup>

a: KEYNOTE 859 (Database Cutoff Date: 22AUG2023): Based on Cox model with treatment as a covariate

b: KEYNOTE 062 (Database Cutoff Date: 19APR2021): Based on Cox model with treatment as a covariate

c: KEYNOTE 590 (Database Cutoff Date: 09JUL2021): Based on Cox model with treatment as a covariate

d: Overall: Based on Cox model with treatment as a covariate and stratified by study

e: Heterogeneity test: Based on Cox model with treatment and study as covariates and treatment-by-study interaction (p-value of likelihood ratio test for interaction term)

Abbildung 193: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Schwere AEOSI (CTCAE-Grad 3-5)

#### 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.<sup>17</sup>

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

---

<sup>16</sup> unbesetzt

notwendigen Angaben enthält. Eine ausschließliche Darstellung in Modul 5 ist aber nicht ausreichend.

*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 4-105: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen in der Meta-Analyse

Endpunktkategorie Endpunkt	Alter ( $< 65$ Jahre vs. $\geq 65$ Jahre)	Geschlecht (männlich vs. weiblich)	ECOG Leistungsstatus (0 vs. 1)	Region (West-Europa/Israel/ Nordamerika/Australien vs. Asien vs. Rest der Welt)	Chemotherapie (5-FU + Cisplatin vs. Capecitabin + Oxaliplatin vs. Cisplatin + Capecitabin)	Abstammung (Asiatisch vs. Nicht- Asiatisch)	MSI-H Status (MSI-H vs. Nicht-MSI-H)	Krankheitsstatus (lokal fortgeschritten vs. metastasierend)	Lage des Primärtumors (Magen vs. GEJ)	Histologischer Subtyp (Diffus vs. Intestinal vs. Nicht Determinierbar)	Tumormgröße über Median (Ja vs. nein) <sup>a</sup>	Anzahl der Metastasen ( $\leq 2$ vs. $\geq 3$ )	Gastrektomie/ Ösophagektomie (Ja vs. Nein) <sup>b</sup>	Lebermetastasen (Ja vs. Nein) <sup>c</sup>
<b>Mortalität</b>														
Gesamtüberleben	●	●	●	●	● <sup>h</sup>	●	●	●	●	●	●	●	●	●
<b>Morbidität</b>														
Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod	○	○	○	○	○ <sup>h</sup>	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.
Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand	○	○	○	○	○ <sup>h</sup>	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.
Ergänzende Morbiditätseindpunkte <sup>d</sup>	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>														
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	○	○	○	○	○ <sup>h</sup>	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.
<b>Nebenwirkungen</b>														
UE Gesamtraten <sup>e</sup>	○	○	○	○	○ <sup>h</sup>	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.
UE (gegliedert nach SOC und PT) <sup>f</sup>	○ <sup>i</sup>	○ <sup>i</sup>	○ <sup>i</sup>	○ <sup>i</sup>	○ <sup>h,i</sup>	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.
AEOSI <sup>g</sup>	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.

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

Endpunktkategorie Endpunkt	Alter (< 65 Jahre vs. ≥65 Jahre)	Geschlecht (männlich vs. weiblich)	ECOG Leistungsstatus (0 vs. 1)	Region (West-Europa/Israel/ Nordamerika/Australien vs. Asien vs. Rest der Welt)	Chemotherapie (5-FU + Cisplatin vs. Capecitabin + Oxaliplatin vs. Cisplatin + Capecitabin)	Abstammung (Asiatisch vs. Nicht- Asiatisch)	MSI-H Status (MSI-H vs. Nicht-MSI-H)	Krankheitsstatus (lokal fortgeschritten vs. metastasierend)	Lage des Primärtumors (Magen vs. GEJ)	Histologischer Subtyp (Diffus vs. Intestinal vs. Nicht Determinierbar)	Tumgröße über Median (Ja vs. nein) <sup>a</sup>	Anzahl der Metastasen (≤2 vs. ≥3)	Gastrektomie/ Ösophagektomie (Ja vs. Nein) <sup>b</sup>	Lebermetastasen (Ja vs. Nein) <sup>c</sup>
<p>Bei der Wahl der Subgruppenanalysen für die Meta-Analyse wurde sich an den präspezifizierten Subgruppenanalysen der Studie KEYNOTE 859 orientiert, da es sich bei dieser Studie um die zulassungsrelevante Studie mit der größten Patientenpopulation handelt. Die Angaben zur Präspezifikation in dieser Tabelle beziehen sich folglich auf präspezifizierte Subgruppenanalysen in der Studie KEYNOTE 859. Die in den Studien KEYNOTE 062 und KEYNOTE 590 präspezifizierten Subgruppenanalysen sind in Tabelle 4-7 aufgeführt.</p> <p>●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse. n.c.: not calculated (nicht berechnet)</p> <p>a: Bezogen auf den Median über die drei Studien KEYNOTE 859, KEYNOTE 590 und KEYNOTE 062 hinweg</p> <p>b: Die Durchführung einer Ösophagektomie wurde nur in der Studie KEYNOTE 859 erfasst; aus den Studien KEYNOTE 062 und KEYNOTE 590 fließt in diese Subgruppenkategorie nur die Gastrektomie mit ein</p> <p>c: Das Vorhandensein von Lebermetastasen wurde nur in Studie KEYNOTE 859 erfasst; die Subgruppenanalyse der Meta-Analyse basiert also nur auf Information der Studie KEYNOTE 859.</p> <p>d: Ergänzende Morbiditätspunkte: Progressionsfreies Überleben, Objektive Ansprechrare, Zeit bis zum Ansprechen und Dauer des Ansprechens</p> <p>e: 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>f: 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>g: Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI): Schwerwiegende AEOSI und Schwere AEOSI (CTCAE-Grad 3-5). Der Endpunkt wird ergänzend dargestellt, auf Subgruppenanalysen wird verzichtet</p> <p>h: Die Subgruppenanalyse nach Chemotherapie-Backbone war in der Studie KEYNOTE 859 mit den zwei Kategorien 5-FU vs Capecitabin + Oxaliplatin präspezifiziert. Aufgrund der unterschiedlichen Chemotherapie-Backbones in den Studien der Meta-Analyse erfolgt die Subgruppenanalyse mit den drei Kategorien 5-FU vs Capecitabin + Oxaliplatin vs Cisplatin + Capecitabin</p> <p>i: 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"> <li>- Jeweilige SOC/PT überschreitet Inzidenzgrenzen (siehe Abschnitt 4.2.5.5)</li> <li>UND</li> <li>- Signifikanter Unterschied der jeweiligen SOC/PT bei Betrachtung der Zielpopulation</li> </ul> <p>5-FU: 5-Fluorouracil; AEOSI: Adverse Events of Special Interest; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; GEJ: gastroösophagealer Übergang; MSI-H: hochfrequente Mikrosatelliten-Instabilität; n.c.: nicht berechnet; PT: Preferred Terms; SMQ: Standardised MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities) Queries; SOC: Systemorganklasse</p>														

Für die Meta-Analyse wurden umfangreiche Subgruppenanalysen durchgeführt. Bei der Wahl der Subgruppenanalysen für die Meta-Analyse wurde sich an den präspezifizierten Subgruppenanalysen der Studie KEYNOTE 859 orientiert, da es sich bei dieser Studie um die zulassungsrelevante Studie mit der größten Patientenpopulation handelt. 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 4-105 dargestellt. Der EORTC QLQ-OES18 Fragebogen wird als Zusatzmodul zum EORTC QLQ-C30 bei Patient:innen mit Ösophaguskarzinomen angewandt. Entsprechend wurde dieser Fragebogen nur in der Studie KEYNOTE 590 erhoben. Die Darstellung der Ergebnisse der bewertungsrelevanten Gesamtpopulation sowie die Ergebnisse der Subgruppenanalysen zu Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre), Geschlecht (Weiblich vs. Männlich), Region (West-Europa/Israel/Nordamerika/Australien vs. Asien vs. Rest der Welt) und Krankheitsschwere (ECOG-Leistungsstatus 0 vs. 1) erfolgt auf Ebene der Einzelstudie. Subgruppenanalysen waren in Studie KEYNOTE 590 lediglich für die primären Endpunkte Gesamtüberleben und Progressionsfreies Überleben präspezifiziert, die hier gezeigten Subgruppenanalysen für den EORTC QLQ-OES18 wurden post-hoc durchgeführt. Bei der Subgruppenkategorie Region wurden nicht die präspezifizierten Merkmale (Asien vs. Rest der Welt) gewählt, sondern die Merkmale wurden konsistent zur in der Meta-Analyse verwendeten Definition (West-Europa/Israel/Nordamerika/Australien vs. Asien vs. Rest der Welt) angepasst.

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 in der Meta-Analyse insgesamt 274 Testungen auf Subgruppeninteraktionen durchgeführt (vgl. Tabelle 4-106). Unter der Annahme, dass es keine Interaktionen der Subgruppenmerkmale mit der Behandlung gibt, ist bei einer angenommenen Irrtumswahrscheinlichkeit von  $\alpha = 5\%$  demnach statistisch mit etwa 14 falsch positiven Ergebnissen in den Interaktionstestungen zu rechnen, tatsächlich beobachtet wurden 23 positive Interaktionstests. Geht man davon aus, dass alle Testungen vollständig unabhängig sind, wäre unter den genannten Umständen und selbst bei Abwesenheit tatsächlicher Effektmodifikationen allein aufgrund des Zufalls mit einer Wahrscheinlichkeit von 1,1% mindestens eine solche Anzahl positiver Tests zu erwarten gewesen. Die Wahrscheinlichkeit, dass kein positiver Test beobachtet wurde, beträgt unter den gleichen Bedingungen < 0,1%.



Tabelle 4-106: Berechnungen zum Problem der Multiplizität im Zusammenhang mit Subgruppenanalysen (bezogen auf in der Meta-Analyse untersuchte Subgruppeneffekte)

<b>Anzahl insgesamt durchgeführter Testungen<sup>a</sup></b>	274
<b>Anzahl tatsächlich beobachteter positiver Interaktionstests (<math>\alpha=0,05</math>)</b>	23
<b>Anzahl statistisch zu erwartender falsch positiver Interaktionstests bei <math>\alpha=0,05</math></b>	14
<b>Wahrscheinlichkeit zur Beobachtung von mindestens 23 falsch positiven Interaktionstests<sup>b</sup></b>	1,1 %
<b>Wahrscheinlichkeit zur Beobachtung von keinem falsch positiven Interaktionstest<sup>b</sup></b>	< 0,1 %
a: Mortalität: 1 Endpunkt mit 14 Subgruppen = 14 Testungen Morbidity: 19 Endpunkte mit jeweils 5 Subgruppen = 95 Testungen Gesundheitsbezogene Lebensqualität: 6 Endpunkte mit jeweils 5 Subgruppen = 30 Testungen Nebenwirkungen: 27 Endpunkte mit jeweils 5 Subgruppen abzüglich 5 „n.c.“ = 135 Testungen b: Grundannahmen: Interaktionstests sind vollständig unabhängig, es besteht keine tatsächliche Effektmodifikation Quelle: eigene Berechnung durch MSD	

Im Folgenden werden in Abschnitt 4.3.1.3.2.1 zunächst die Ergebnisse der Interaktionstests für alle untersuchten Subgruppen dargestellt. Entsprechend dem strukturierten, mehrstufigen Vorgehen zur Bewertung einer möglichen Effektmodifikation Abbildung 1 erfolgt anschließend in Abschnitt 4.3.1.3.2.2 eine ausführliche Ergebnisdarstellung für diejenigen Subgruppen, für die ein signifikanter Interaktionstest ( $p < 0,05$ ) vorliegt. Die Ergebnisse der Subgruppen mit nicht signifikantem Interaktionstest ( $p \geq 0,05$ ) 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 4-107 bis Tabelle 4-118 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 4-107 bis Tabelle 4-118) zeigen in einer Übersicht die Ergebnisse sämtlicher Interaktionstests, die für Subgruppenanalysen der Endpunkte aus der Meta-Analyse und für den EORTC QLQ-OES18 auf Basis der Studie KEYNOTE 590 durchgeführt wurden.

Insgesamt wurden 23 positive Interaktionstests beobachtet:

- Subgruppenvariable Geschlecht (männlich vs. weiblich):

Positiver Interaktionstest bei den Symptomskalen Mundtrockenheit ( $p = 0,037$ ) und Husten des EORTC QLQ-OES18 ( $p = 0,023$ ), Unerwünschte Ereignisse gesamt PT Pneumonie ( $p = 0,023$ ),

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

Positiver Interaktionstest bei den Symptomskalen Schmerzen ( $p = 0,014$ ), Geschmackssinn ( $p = 0,012$ ) und Sprechen ( $p = 0,006$ ) des EORTC QLQ-OES18, der Funktionsskala Soziale Funktion des EORTC QLQ-C30 ( $p = 0,005$ ), SOC Endokrine Erkrankungen sowie dazugehöriger PT Hyperthyreose bei Unerwünschten Ereignissen gesamt ( $p = 0,046$  und  $p < 0,001$ ), PT Kolitis bei Schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen ( $p = 0,018$ ) und Schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad 3-5) ( $p = 0,017$ ), PT Thrombozytenzahl vermindert bei Schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad 3-5) ( $p = 0,025$ ),

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

Positiver Interaktionstest bei der Symptomskala Husten ( $p = 0,021$ ) des EORTC QLQ-OES18, Symptomskala Diarrhö des EORTC QLQ-C30 ( $p = 0,004$ ), Schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad 3-5) ( $p = 0,039$ ), PT Pneumonie bei Unerwünschten Ereignissen gesamt ( $p = 0,045$ ), PT Obstruktion des Magens bei Schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad 3-5) ( $p > 0,001$ ),

- Subgruppenvariable Region (West-Europa/Israel/Nordamerika/Australien vs. Asien vs. Rest der Welt):

Positiver Interaktionstest bei SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes bei Schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad 3-5) ( $p = 0,040$ ),

- Subgruppenvariable Chemotherapie (5-FU + Cisplatin vs. Capecitabin + Oxaliplatin vs. Cisplatin + Capecitabin):

Positiver Interaktionstest bei der Symptomskala Übelkeit und Erbrechen des EORTC QLQ-C30 ( $p > 0,046$ ), Symptomskala Verstopfung des EORTC QLQ-C30 ( $p = 0,030$ ), Symptomskala Reflux des EORTC QLQ-STO22 ( $p = 0,039$ ), Schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen ( $p = 0,019$ ),

- Subgruppenvariable MSI-Status (MSI-H vs. Nicht-MSI-H):

Positiver Interaktionstest beim Gesamtüberleben ( $p > 0,001$ ).

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

**Mortalität**

**Gesamtüberleben**

Tabelle 4-107: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen aus der Meta-Analyse für den Endpunkt Gesamtüberleben (Teil 1)

Studie: KEYNOTE 859 + KEYNOTE 062 + KEYNOTE 590 <sup>a</sup>	P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe <sup>b</sup>				
	Geschlecht (Weiblich vs. Männlich)	Alter (Jahre) (< 65 vs. ≥ 65)	ECOG Leistungsstatus (0 vs. 1)	Region (West-Europa/Israel/Nordamerika/Australien vs. Asien vs. Rest der Welt)	Chemotherapie (5-FU + Cisplatin vs. Capecitabin + Oxaliplatin vs. Cisplatin + Capecitabin)
<b>Mortalität</b>					
Gesamtüberleben	0,612	0,780	0,634	0,897	0,341

Tabelle 4-108: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen aus der Meta-Analyse für den Endpunkt Gesamtüberleben (Teil 2)

Studie: KEYNOTE 859 + KEYNOTE 062 + KEYNOTE 590 <sup>a</sup>	P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe <sup>b</sup>				
	Abstammung (Asiatisch vs. Nicht-Asiatisch)	MSI Status (MSI-H vs. Nicht-MSI-H)	Krankheitsstatus (lokal fortgeschritten vs. metastasierend)	Lage des Primärtumors (Magen vs. gastroösophagealer Übergang)	Histologischer Subtyp (diffus vs. nicht determinierbar vs. intestinal)
<b>Mortalität</b>					
Gesamtüberleben	0,872	< 0,001 <sup>c</sup>	0,053	0,352	0,309

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

Tabelle 4-109: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen aus der Meta-Analyse für den Endpunkt Gesamtüberleben (Teil 3)

Studie: KEYNOTE 859 + KEYNOTE 062 + KEYNOTE 590 <sup>a</sup>	P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe <sup>b</sup>			
	Tumorlast ( $\geq$ Median vs. $<$ Median)	Anzahl der Metastasen ( $\leq 2$ vs. $\geq 3$ )	Vorherige Gastrektomie/Ösophagektomie (ja vs. nein)	Lebermetastasen (ja vs. nein)
<b>Mortalität</b>				
Gesamtüberleben	0,832	0,765	0,852	0,628
a: Datenschnitt: 22. August 2023 (KEYNOTE 859), 19. April 2021 (KEYNOTE 062), 09. Juli 2021 (KEYNOTE 590) b: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung und Subgruppe als Kovariate und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert anhand Likelihood Ratio Test), stratifiziert nach Studie c: p-Wert des Interaktionstests kleiner als 0,05 5-FU: 5-Fluorouracil; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; GEJ: Gastroesophageal Junction; MSI: Mikrosatelliten-Instabilität				

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

**Morbidität**

*Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod*

Tabelle 4-110: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen aus der Meta-Analyse für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod

Studie: KEYNOTE 859 + KEYNOTE 062 + KEYNOTE 590 <sup>a</sup>	P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe <sup>b</sup>				
	Geschlecht (Weiblich vs. Männlich)	Alter (Jahre) (< 65 vs. ≥ 65)	ECOG Leistungsstatus (0 vs. 1)	Region (West-Europa/Israel/Nordamerika/Australien vs. Asien vs. Rest der Welt)	Chemotherapie (5-FU + Cisplatin vs. Capecitabin + Oxaliplatin vs. Cisplatin + Capecitabin)
<b>Morbidität</b>					
Onkologische Folgetherapie oder Tod	0,449	0,217	0,941	0,698	0,746
a: Datenschnitt: 22. August 2023 (KEYNOTE 859), 19. April 2021 (KEYNOTE 062), 09. Juli 2021 (KEYNOTE 590)					
b: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung und Subgruppe als Kovariate und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert anhand Likelihood Ratio Test), stratifiziert nach Studie					
5-FU: 5-Fluorouracil; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group					

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

**Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand**

Tabelle 4-111: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen aus der Meta-Analyse für die Endpunkte Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-STO22) und Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

KEYNOTE 859 + KEYNOTE 062 + KEYNOTE 590 <sup>a</sup>	P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe <sup>b</sup>				
	Geschlecht (Weiblich vs. Männlich)	Alter (Jahre) (< 65 vs. ≥ 65)	ECOG Leistungsstatus (0 vs. 1)	Region (West- Europa/Israel/Nord- amerika/Australien vs. Asien vs. Rest der Welt)	Chemotherapie (5-FU + Cisplatin vs. Capecitabin + Oxaliplatin vs. Cisplatin + Capecitabin)
<b>EORTC QLQ-C30 Symptomskalen (10 Punkte)</b>					
Erschöpfung	0,306	0,702	0,225	0,858	0,127
Übelkeit und Erbrechen	0,368	0,443	0,161	0,947	<b>0,046<sup>c</sup></b>
Schmerzen	0,342	0,532	0,971	0,230	0,571
Dyspnoe	0,512	0,350	0,430	0,338	0,141
Schlaflosigkeit	0,810	0,939	0,096	0,484	0,117
Appetitverlust	0,438	0,882	0,075	0,816	0,702
Verstopfung	0,820	0,348	0,865	0,455	<b>0,030<sup>c</sup></b>
Diarrhoe	0,654	0,734	<b>0,004<sup>c</sup></b>	0,986	0,121
<b>EQ-5D (15 Punkte)</b>					
VAS	0,392	0,374	0,521	0,686	0,707
a: Datenschnitt: 22. August 2023 (KEYNOTE 859), 19. April 2021 (KEYNOTE 062), 09. Juli 2021 (KEYNOTE 590) b: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung und Subgruppe als Kovariate und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert anhand Likelihood Ratio Test), stratifiziert nach Studie c: p-Wert des Interaktionstests kleiner als 0,05 5-FU: 5-Fluorouracil; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Core 30; EQ-5D: European Quality of Life 5 Dimensions; VAS: Visuelle Analogskala					

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

Tabelle 4-112: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen aus der Meta-Analyse für die Endpunkte Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-STO22)

KEYNOTE 859 + KEYNOTE 062 <sup>a</sup>	P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe <sup>b</sup>				
	Geschlecht (Weiblich vs. Männlich)	Alter (Jahre) (< 65 vs. ≥ 65)	ECOG Leistungsstatus (0 vs. 1)	Region (West- Europa/Israel/Nord- amerika/Australien vs. Asien vs. Rest der Welt)	Chemotherapie (5-FU + Cisplatin vs. Capecitabin + Oxaliplatin vs. Cisplatin + Capecitabin)
<b>EORTC QLQ-STO22 Symptomskalen (10 Punkte)</b>					
Dysphagie	0,243	0,497	0,316	0,890	0,761
Schmerzen	0,775	0,642	0,425	0,726	0,171
Reflux	0,448	0,926	0,064	0,756	<b>0,039<sup>c</sup></b>
Einschränkungen beim Essen	0,689	0,419	0,481	0,955	0,140
Angst	0,667	0,909	0,542	0,580	0,559
Mundtrockenheit	0,681	0,598	0,583	0,098	0,861
Geschmacksstörungen	0,403	0,370	0,957	0,168	0,920
Körperbild	0,055	0,954	0,730	0,204	0,693
Haarausfall	0,238	0,491	0,712	0,260	0,384
a: Datenschnitt: 22. August 2023 (KEYNOTE 859), 19. April 2021 (KEYNOTE 062) b: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung und Subgruppe als Kovariate und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert anhand Likelihood Ratio Test), stratifiziert nach Studie c: p-Wert des Interaktionstests kleiner als 0,05 5-FU: 5-Fluorouracil; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ-STO22: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Gastric Cancer 22 items					

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

Tabelle 4-113: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen aus der Studie KEYNOTE 590 für den Endpunkt Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-OES18)

Studie: KEYNOTE 590 <sup>a</sup>	P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe <sup>b</sup>			
	Geschlecht (Weiblich vs. Männlich)	Alter (Jahre) (< 65 vs. ≥ 65)	ECOG Leistungsstatus (0 vs. 1)	Region (West-Europa/Israel/Nordamerika /Australien vs. Asien vs. Rest der Welt)
<b>EORTC QLQ-OES18 Symptomskalen (10 Punkte)</b>				
Dysphagie	0,430	0,229	0,612	0,872
Essen	0,925	0,904	0,120	0,394
Reflux	0,211	0,738	0,953	0,565
Schmerzen	0,991	<b>0,014<sup>c</sup></b>	0,693	0,475
Speichelschlucken	0,060	0,454	0,643	0,292
Verschlucken	0,053	0,963	0,898	0,848
Mundtrockenheit	<b>0,037<sup>c</sup></b>	0,287	0,632	0,871
Geschmackssinn	0,902	<b>0,012<sup>c</sup></b>	0,889	0,542
Husten	<b>0,023<sup>c</sup></b>	0,614	<b>0,021<sup>c</sup></b>	0,568
Sprechen	0,675	<b>0,006<sup>c</sup></b>	0,768	0,713

a: Datenschnitt: 09. Juli 2021  
 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  
 CPS: Combined Positive Score; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ-OES18: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Oesophageal Cancer 18 items



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

### Gesundheitsbezogene Lebensqualität

#### Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Tabelle 4-114: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen aus der Meta-Analyse für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)

KEYNOTE 859 + KEYNOTE 062 + KEYNOTE 590 <sup>a</sup>	P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe <sup>b</sup>				
	Geschlecht (Weiblich vs. Männlich)	Alter (Jahre) (< 65 vs. ≥ 65)	ECOG Leistungsstatus (0 vs. 1)	Region (West- Europa/Israel/Nord- amerika/Australien vs. Asien vs. Rest der Welt)	Chemotherapie (5-FU + Cisplatin vs. Capecitabin + Oxaliplatin vs. Cisplatin + Capecitabin)
<b>EORTC QLQ-C30 Globaler Gesundheitsstatus (10 Punkte)</b>					
Globaler Gesundheitsstatus	0,768	0,771	0,557	0,192	0,600
<b>EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen (10 Punkte)</b>					
Körperliche Funktion	0,617	0,204	0,642	0,469	0,344
Rollenfunktion	0,562	0,202	0,989	0,504	0,446
Emotionale Funktion	0,829	0,770	0,519	0,895	0,069
Kognitive Funktion	0,780	0,765	0,816	0,326	0,894
Soziale Funktion	0,904	<b>0,005<sup>c</sup></b>	0,099	0,934	0,590
a: Datenschnitt: 22. August 2023 (KEYNOTE 859), 19. April 2021 (KEYNOTE 062), 09. Juli 2021 (KEYNOTE 590)					
b: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung und Subgruppe als Kovariate und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert anhand Likelihood Ratio Test), stratifiziert nach Studie					
c: p-Wert des Interaktionstests kleiner als 0,05					
5-FU: 5-Fluorouracil; 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 4-115: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen aus der Meta-Analyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten

Studie: KEYNOTE 859 + KEYNOTE 062 + KEYNOTE 590 <sup>a</sup>	P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe <sup>b</sup>				
	Geschlecht (Weiblich vs. Männlich)	Alter (Jahre) (< 65 vs. ≥ 65)	ECOG Leistungsstatus (0 vs. 1)	Region (West- Europa/Israel/Nord- amerika/Australien vs. Asien vs. Rest der Welt)	Chemotherapie (5-FU + Cisplatin vs. Capecitabin + Oxaliplatin vs. Cisplatin + Capecitabin)
<b>Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten</b>					
Unerwünschte Ereignisse	0,701	0,282	0,493	0,702	0,726
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	0,789	0,976	0,517	0,443	<b>0,019<sup>c</sup></b>
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)	0,654	0,945	<b>0,039<sup>c</sup></b>	0,205	0,155
Therapieabbruch wegen Unerwünschter Ereignisse	0,759	0,465	0,532	0,366	0,709
a: Datenschnitt: 22. August 2023 (KEYNOTE 859), 19. April 2021 (KEYNOTE 062), 09. Juli 2021 (KEYNOTE 590) b: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung und Subgruppe als Kovariate und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert anhand Likelihood Ratio Test), stratifiziert nach Studie c: p-Wert des Interaktionstests kleiner als 0,05 5-FU: 5-Fluorouracil; 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 4-116: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen aus der Meta-Analyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT)

Studie: KEYNOTE 859 + KEYNOTE 062 + KEYNOTE 590 <sup>a</sup>	P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe <sup>b</sup>				
	Geschlecht (Weiblich vs. Männlich)	Alter (Jahre) (< 65 vs. ≥ 65)	ECOG Leistungsstatus (0 vs. 1)	Region (West- europa/Israel/Nord- amerika/Australien vs. Asien vs. Rest der Welt)	Chemotherapie (5-FU + Cisplatin vs. Capecitabin + Oxaliplatin vs. Cisplatin + Capecitabin)
<b>Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT)<sup>c</sup></b>					
Endokrine Erkrankungen	0,688	<b>0,046<sup>d</sup></b>	0,851	0,671	0,515
Hyperthyreose	0,690	<b>&lt; 0,001<sup>d</sup></b>	0,614	0,083	0,177
Hypothyreose	0,113	0,271	0,610	0,764	0,249
Augenerkrankungen	0,420	0,530	0,529	0,720	0,980
Traenensekretion verstaerkt	0,188	0,094	n.c.	0,818	0,267
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.
Mundtrockenheit	0,307	0,737	0,127	0,658	0,948
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.
Fieber	0,842	0,919	0,899	0,888	0,249
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.
Pneumonie	<b>0,023<sup>d</sup></b>	0,725	<b>0,045<sup>d</sup></b>	0,090	0,996
Untersuchungen	0,238	0,574	0,590	0,688	0,923
Kreatinphosphokinase im Blut erhoeht	0,317	0,401	n.c.	n.c.	0,585
Neutrophilenzahl erniedrigt	0,709	0,795	0,680	0,702	0,634
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.
Pneumonitis	0,783	0,274	0,518	0,874	0,355
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	0,541	0,816	0,950	0,960	0,885
Juckreiz	0,400	0,688	0,615	0,770	0,655
Ausschlag	0,426	0,672	0,112	0,834	0,948
Ausschlag makulo-papuloes	0,459	0,677	0,364	0,404	0,300

a: Datenschnitt: 22. August 2023 (KEYNOTE 859), 19. April 2021 (KEYNOTE 062), 09. Juli 2021 (KEYNOTE 590)  
b: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung und Subgruppe als Kovariate und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert anhand Likelihood Ratio Test), stratifiziert nach Studie  
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

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

Studie: KEYNOTE 859 + KEYNOTE 062 + KEYNOTE 590 <sup>a</sup>	P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe <sup>b</sup>				
	Geschlecht (Weiblich vs. Männlich)	Alter (Jahre) (< 65 vs. ≥ 65)	ECOG Leistungsstatus (0 vs. 1)	Region (West- Europa/Israel/Nord- amerika/Australien vs. Asien vs. Rest der Welt)	Chemotherapie (5-FU + Cisplatin vs. Capecitabin + Oxaliplatin vs. Cisplatin + Capecitabin)
5-FU: 5-Fluorouracil; 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					

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

*Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT)*

Tabelle 4-117: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen aus der Meta-Analyse für den Endpunkt

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT)

Studie: KEYNOTE 859 + KEYNOTE 062 + KEYNOTE 590 <sup>a</sup>	P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe <sup>b</sup>				
	Geschlecht (Weiblich vs. Männlich)	Alter (Jahre) (< 65 vs. ≥ 65)	ECOG Leistungsstatus (0 vs. 1)	Region (West- Europa/Israel/Nord- amerika/Australien vs. Asien vs. Rest der Welt)	Chemotherapie (5-FU + Cisplatin vs. Capecitabin + Oxaliplatin vs. Cisplatin + Capecitabin)
<b>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT)<sup>c</sup></b>					
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.
Kolitis	0,284	<b>0,018<sup>d</sup></b>	0,794	0,373	0,286
a: Datenschnitt: 22. August 2023 (KEYNOTE 859), 19. April 2021 (KEYNOTE 062), 09. Juli 2021 (KEYNOTE 590) b: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung und Subgruppe als Kovariate und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert anhand Likelihood Ratio Test), stratifiziert nach Studie 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 und ein signifikanter Unterschied bei Betrachtung der Zielpopulation vorliegt (p < 0,05) d: p-Wert des Interaktionstests kleiner als 0,05 5-FU: 5-Fluorouracil; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; n.p.: not performed (nicht durchgeführt; kein signifikanter Unterschied bei Betrachtung der Zielpopulation); PT: Preferred Terms; SOC: Systemorganklasse					

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

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

Tabelle 4-118: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen aus der Meta-Analyse für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT)

Studie: KEYNOTE 859 + KEYNOTE 062 + KEYNOTE 590 <sup>a</sup>	P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe <sup>b</sup>				
	Geschlecht (Weiblich vs. Männlich)	Alter (Jahre) (< 65 vs. ≥ 65)	ECOG Leistungsstatus (0 vs. 1)	Region (West-Europa/Israel/Nordamerika/Australien vs. Asien vs. Rest der Welt)	Chemotherapie (5-FU + Cisplatin vs. Capecitabin + Oxaliplatin vs. Cisplatin + Capecitabin)
<b>Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT)<sup>c</sup></b>					
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.
Kolitis	0,262	<b>0,017<sup>d</sup></b>	0,756	0,392	0,466
Obstruktion des Magens	n.c.	0,888	<b>&lt; 0,001<sup>d</sup></b>	0,099	n.c.
Untersuchungen	0,507	0,707	0,585	0,104	0,180
Neutrophilenzahl erniedrigt	0,334	0,661	0,851	0,558	0,328
Thrombozytenzahl vermindert	0,428	<b>0,025<sup>d</sup></b>	0,360	0,747	0,533
Erkrankungen des Nervensystems	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.
Periphere sensorische Neuropathie	0,718	0,096	0,858	0,171	0,813
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	0,928	0,573	0,520	<b>0,040<sup>d</sup></b>	0,644
Palmar-plantares Erythrodysesthesiesyndrom	0,902	0,166	0,228	0,097	0,327
<p>a: Datenschnitt: 22. August 2023 (KEYNOTE 859), 19. April 2021 (KEYNOTE 062), 09. Juli 2021 (KEYNOTE 590)</p> <p>b: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung und Subgruppe als Kovariate und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert anhand Likelihood Ratio Test), stratifiziert nach Studie</p> <p>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 und ein signifikanter Unterschied bei Betrachtung der Zielpopulation vorliegt (p &lt; 0,05)</p> <p>d: p-Wert des Interaktionstests kleiner als 0,05</p> <p>5-FU: 5-Fluorouracil; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; 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</p>					

**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 Meta-Analyse inklusive Forest Plot wird für Subgruppenanalysen, für die ein positiver Interaktionstest ( $p < 0,05$ ) vorliegt, im Folgenden dargestellt. Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven werden im Anhang 4-G dargestellt.

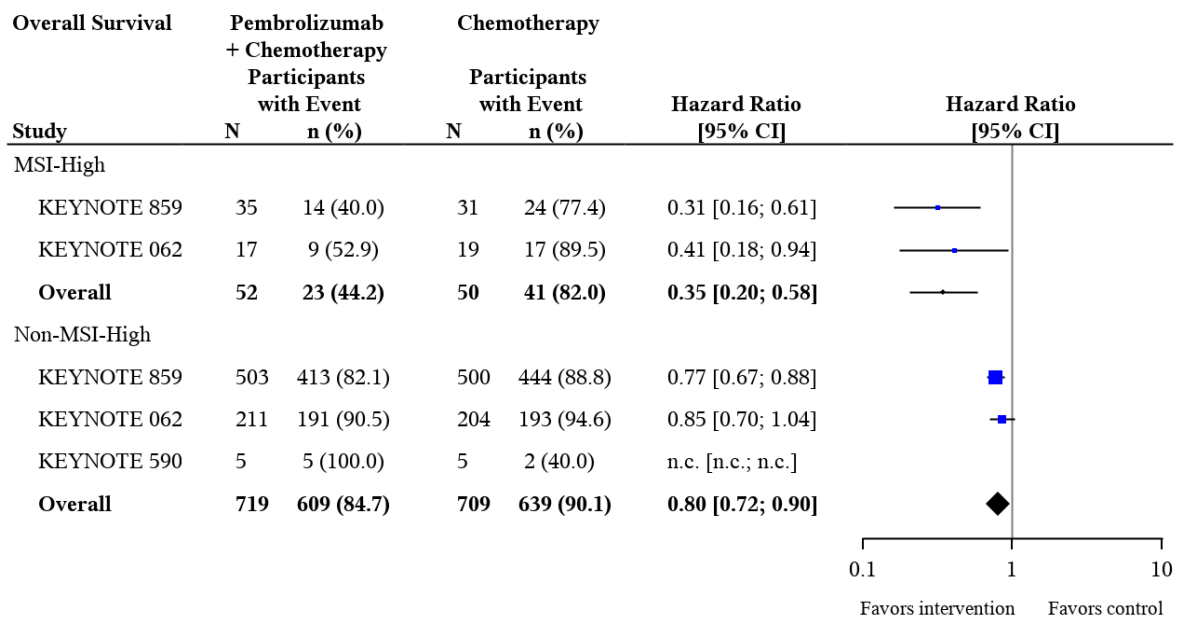
**Mortalität****Gesamtüberleben**Tabelle 4-119: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ( $p < 0,05$ ) für den Endpunkt Gesamtüberleben aus der Meta-Analyse

Studie: KEYNOTE 859 + KEYNOTE 062 + KEYNOTE 590 <sup>a</sup>	Pembrolizumab + Chemotherapie			Chemotherapie			Pembrolizumab + Chemotherapie vs. Chemotherapie		p-Wert für Interaktionstest <sup>f</sup>
	N <sup>b</sup>	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>c</sup> in Monaten [95 %-KI]	N <sup>b</sup>	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>c</sup> in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] <sup>d</sup>	p-Wert <sup>d,e</sup>	
Gesamtüberleben									
MSI Status									
MSI-H	52	23 (44,2)	51,4 [37,1; -]	50	41 (82,0)	11,8 [7,4; 17,3]	0,35 [0,20; 0,58]	< 0,001	< 0,001
Nicht-MSI-H	719	609 (84,7)	12,9 [11,7; 14,1]	709	639 (90,1)	11,5 [10,7; 12,2]	0,80 [0,72; 0,90]	< 0,001	
<p>a: Datenschnitt: 22. August 2023 (KEYNOTE 859), 19. April 2021 (KEYNOTE 062), 09. Juli 2021 (KEYNOTE 590)</p> <p>b: Anzahl der Patient:innen: Intention-to-Treat Population mit CPS <math>\geq 1</math> (KEYNOTE 859, KEYNOTE 062), Intention-to-Treat Population mit Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs, Siewert Typ I und CPS <math>\geq 1</math> (KEYNOTE 590)</p> <p>c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten</p> <p>d: Cox-Regressions-Modell mit Behandlung als Kovariate mit Konfidenzintervall nach Wald, stratifiziert nach Studie</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), stratifiziert nach Studie</p> <p>CPS: Combined Positive Score; KI: Konfidenzintervall; MSI: Mikrosatelliten-Instabilität</p>									

Für den Endpunkt Gesamtüberleben lässt sich eine potenzielle Effektmodifikation in der Subgruppe nach MSI-Status beobachten.

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von  $p < 0,001$  zeigt sich in beiden Subgruppenkategorien ein statistisch signifikanter Vorteil von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie gegenüber Placebo in Kombination mit Chemotherapie. Darüber hinaus ist die Gruppe der Patient:innen mit MSI-H sehr klein, so dass die Relevanz der Interaktion insgesamt unklar bleibt. Es wird daher nicht von einer relevanten Effektmodifikation ausgegangen.





Test for overall effect on KEYNOTE 859 + KEYNOTE 062 + KEYNOTE 590 within each subgroup:

(MSI-High, p-value: < 0.001); (Non-MSI-High, p-value: < 0.001);

n.c.: not calculated

KEYNOTE 859 (Database Cutoff Date: 22AUG2023): Based on Cox model with treatment as a covariate

KEYNOTE 062 (Database Cutoff Date: 19APR2021): Based on Cox model with treatment as a covariate

KEYNOTE 590 (Database Cutoff Date: 09JUL2021): Based on Cox model with treatment as a covariate

Overall: Based on Cox model with treatment as a covariate and stratified by study

Abbildung 194: Forest Plot der Meta-Analyse zum Gesamtüberleben: Subgruppenanalyse nach MSI-H Status

## Morbidität

### *Zeit bis zur ersten Folgetherapie*

Es liegen keine positiven Interaktionstests vor.

## Morbidität

### *Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand*

#### *EORTC QLQ-C30*

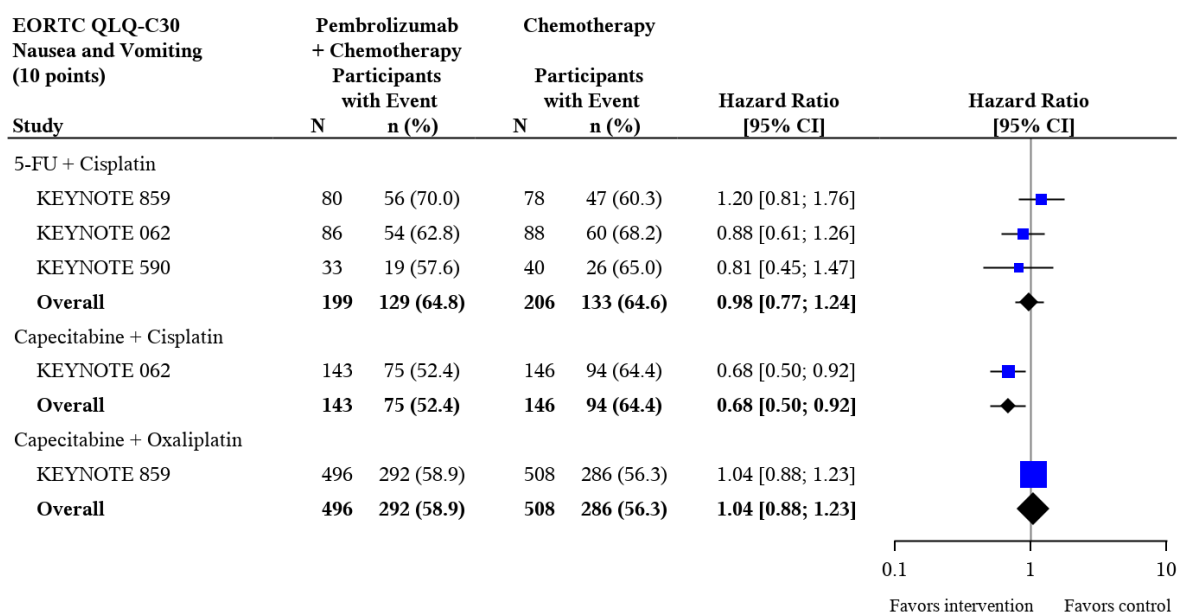
Für die Symptomskalen Erschöpfung, Schmerzen, Dyspnö, Schlaflosigkeit und Appetitverlust gibt es keine positiven Interaktionstests.

Tabelle 4-120: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ( $p < 0,05$ ) für die Symptomskala Übelkeit und Erbrechen (EORTC QLQ-C30) aus der Meta-Analyse

Studie: KEYNOTE 859 + KEYNOTE 062 + KEYNOTE 590 <sup>a</sup>	Pembrolizumab + Chemotherapie		Chemotherapie			Pembrolizumab + Chemotherapie vs. Chemotherapie		p-Wert für Interaktionstest <sup>f</sup>	
EORTC QLQ-C30 Übelkeit und Erbrechen (10 Punkte)	N <sup>b</sup>	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>c</sup> in Monaten [95 %-KI]	N <sup>b</sup>	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>c</sup> in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio <sup>d</sup> [95 %-KI]		p-Wert <sup>d,e</sup>
Chemotherapie									
5-FU + Cisplatin	199	129 (64,8)	1,87 [1,48; 2,46]	206	133 (64,6)	2,07 [1,45; 2,17]	0,98 [0,77; 1,24]	0,847	0,046
Capecitabin + Oxaliplatin	496	292 (58,9)	2,60 [2,10; 3,09]	508	286 (56,3)	2,79 [2,20; 4,17]	1,04 [0,88; 1,23]	0,629	
Capecitabin + Cisplatin	143	75 (52,4)	3,55 [2,10; 9,66]	146	94 (64,4)	1,94 [1,41; 2,53]	0,68 [0,50; 0,92]	0,013	

a: Datenschnitt: 22. August 2023 (KEYNOTE 859), 19. April 2021 (KEYNOTE 062), 09. Juli 2021 (KEYNOTE 590)  
b: Anzahl an Patient:innen: Full-Analysis-Set Population mit Baselineerhebung mit CPS  $\geq 1$  (KEYNOTE 859, KEYNOTE 062), Full-Analysis-Set Population mit Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs, Siewert Typ I und CPS  $\geq 1$  (KEYNOTE 590)  
c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten  
d: Cox-Regressions-Modell mit Behandlung als Kovariate, stratifiziert nach Studie  
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), stratifiziert nach Studie  
5-FU: 5-Fluorouracil; CPS: Combined Positive Score; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Core 30; KI: Konfidenzintervall

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von  $p = 0,046$  zeigen sich in den Subgruppenkategorien mit Hintergrundtherapie 5-FU + Cisplatin und Capecitabin + Oxaliplatin keine Behandlungsunterschiede. In der Subgruppe mit Capecitabin + Cisplatin als Hintergrundtherapie zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie gegenüber Placebo in Kombination mit Chemotherapie. Bezüglich der Subgruppenvariable Hintergrundtherapie zeigen sich keine konsistenten Effekte über mehrere Endpunkte hinweg, daher wird von keiner relevanten Effektmodifikation ausgegangen. Im Hinblick auf die Problematik des multiplen Testens, insbesondere im Zusammenhang mit der großen Anzahl an Tests, die für die Subgruppenanalysen durchgeführt werden, wird insgesamt nur von einer scheinbaren Effektmodifikation als Folge eines falsch positiven Interaktionstests ausgegangen.



Test for overall effect on KEYNOTE 859 + KEYNOTE 062 + KEYNOTE 590 within each subgroup:  
 (5-FU + Cisplatin, p-value: 0.847); (Capecitabine + Cisplatin, p-value: 0.013); (Capecitabine + Oxaliplatin, p-value: 0.629);  
 KEYNOTE 859 (Database Cutoff Date: 22AUG2023): Based on Cox model with treatment as a covariate  
 KEYNOTE 062 (Database Cutoff Date: 19APR2021): Based on Cox model with treatment as a covariate  
 KEYNOTE 590 (Database Cutoff Date: 09JUL2021): Based on Cox model with treatment as a covariate  
 Overall: Based on Cox model with treatment as a covariate and stratified by study

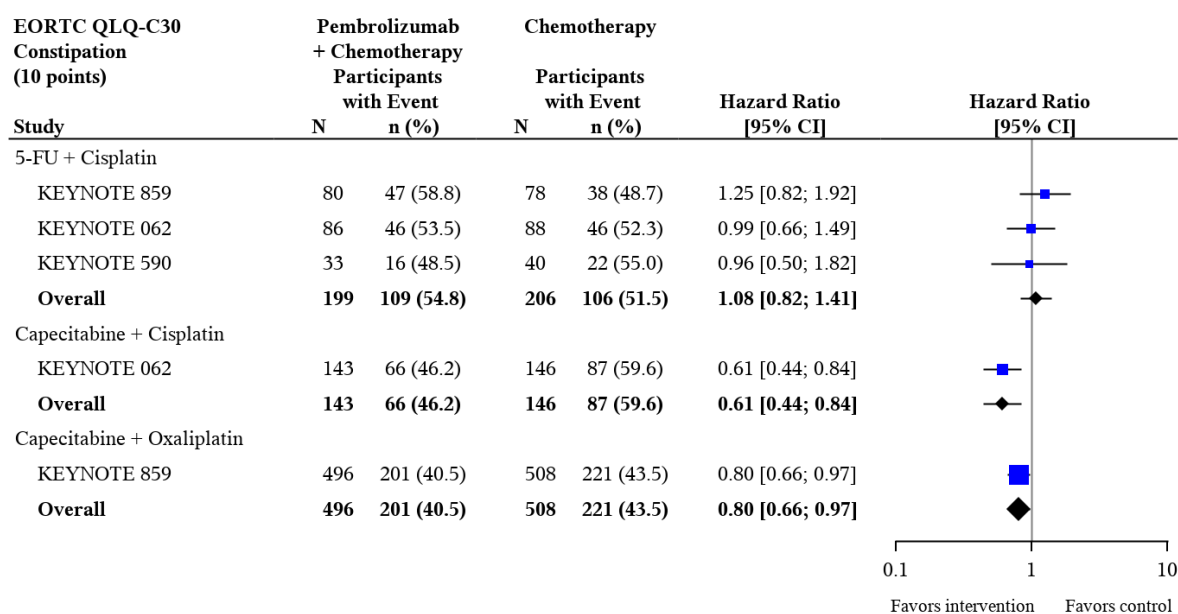
Abbildung 195: Forest Plot der Meta-Analyse zu Übelkeit und Erbrechen (EORTC QLQ-C30): Subgruppenanalyse nach Chemotherapie

Tabelle 4-121: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest (p < 0,05) für die Symptomskala Verstopfung aus der Meta-Analyse

Studie: KEYNOTE 859 + KEYNOTE 062 + KEYNOTE 590 <sup>a</sup>	Pembrolizumab + Chemotherapie			Chemotherapie			Pembrolizumab + Chemotherapie vs. Chemotherapie		p-Wert für Interaktionstest <sup>f</sup>
	EORTC QLQ-C30 Verstopfung (10 Punkte)	Patient:innen mit Ereignis N <sup>b</sup> n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>c</sup> in Monaten [95 %-KI]	Patient:innen mit Ereignis N <sup>b</sup> n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>c</sup> in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio <sup>d</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>d,e</sup>		
Chemotherapie									
5-FU + Cisplatin	199	109 (54,8)	4,14 [2,73; 5,78]	206	106 (51,5)	4,24 [2,79; 7,03]	1,08 [0,82; 1,41]	0,579	0,030
Capecitabin + Oxaliplatin	496	201 (40,5)	13,83 [8,97; 19,29]	508	221 (43,5)	8,48 [6,47; 10,02]	0,80 [0,66; 0,97]	0,024	
Capecitabin + Cisplatin	143	66 (46,2)	7,59 [4,40; 14,03]	146	87 (59,6)	2,83 [2,23; 4,24]	0,61 [0,44; 0,84]	0,003	

a: Datenschnitt: 22. August 2023 (KEYNOTE 859), 19. April 2021 (KEYNOTE 062), 09. Juli 2021 (KEYNOTE 590)  
 b: Anzahl an Patient:innen: Full-Analysis-Set Population mit Baselineerhebung mit CPS ≥ 1 (KEYNOTE 859, KEYNOTE 062), Full-Analysis-Set Population mit Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs, Siewert Typ I und CPS ≥ 1 (KEYNOTE 590)  
 c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten  
 d: Cox-Regressions-Modell mit Behandlung als Kovariate, stratifiziert nach Studie  
 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), stratifiziert nach Studie  
 5-FU: 5-Fluorouracil; CPS: Combined Positive Score; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Core 30; KI: Konfidenzintervall

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von  $p = 0,030$  zeigt sich in der Subgruppenkategorie mit Hintergrundtherapie 5-FU + Cisplatin kein Behandlungsunterschied während in den Subgruppen mit Capecitabin + Oxaliplatin und Capecitabin + Cisplatin als Hintergrundtherapie statistisch signifikante Vorteile von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie gegenüber Placebo in Kombination mit Chemotherapie vorliegen. Bezüglich der Subgruppenvariable Hintergrundtherapie zeigen sich keine konsistenten Effekte über mehrere Endpunkte hinweg, daher wird von keiner relevanten Effektmodifikation ausgegangen. Im Hinblick auf die Problematik des multiplen Testens, insbesondere im Zusammenhang mit der großen Anzahl an Tests, die für die Subgruppenanalysen durchgeführt werden, wird insgesamt nur von einer scheinbaren Effektmodifikation als Folge eines falsch positiven Interaktionstests ausgegangen.



**Test for overall effect on KEYNOTE 859 + KEYNOTE 062 + KEYNOTE 590 within each subgroup:**  
 (5-FU + Cisplatin, p-value: 0.579); (Capecitabine + Cisplatin, p-value: 0.003); (Capecitabine + Oxaliplatin, p-value: 0.024);  
 KEYNOTE 859 (Database Cutoff Date: 22AUG2023): Based on Cox model with treatment as a covariate  
 KEYNOTE 062 (Database Cutoff Date: 19APR2021): Based on Cox model with treatment as a covariate  
 KEYNOTE 590 (Database Cutoff Date: 09JUL2021): Based on Cox model with treatment as a covariate  
 Overall: Based on Cox model with treatment as a covariate and stratified by study

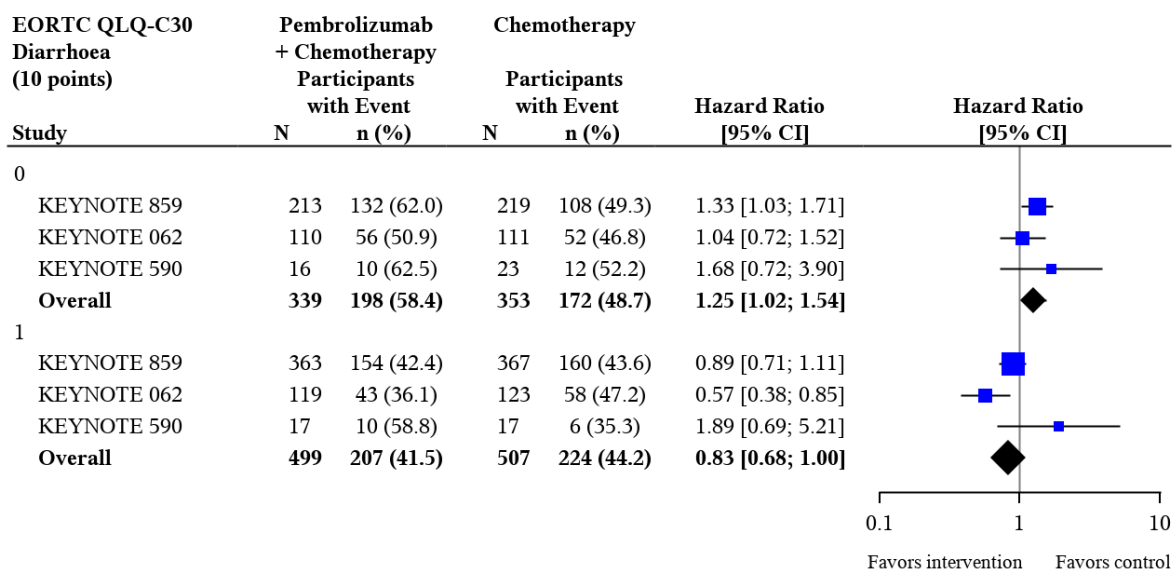
Abbildung 196: Forest Plot der Meta-Analyse zu Verstopfung (EORTC QLQ-C30):  
 Subgruppenanalyse nach Chemotherapie

Tabelle 4-122: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ( $p < 0,05$ ) für die Symptomskala Diarrhö aus der Meta-Analyse

Studie: KEYNOTE 859 + KEYNOTE 062 + KEYNOTE 590 <sup>a</sup>	Pembrolizumab + Chemotherapie		Chemotherapie			Pembrolizumab + Chemotherapie vs. Chemotherapie		p-Wert für Interaktionstest <sup>f</sup>	
EORTC QLQ-C30 Diarrhoea (10 points)	Patient:innen mit Ereignis N <sup>b</sup>	Mediane Ereigniszeit <sup>c</sup> in Monaten [95 %-KI]	Patient:innen mit Ereignis N <sup>b</sup>	Mediane Ereigniszeit <sup>c</sup> in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio <sup>d</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>d,e</sup>			
ECOG-Leistungsstatus									
0	339	198 (58,4)	4,17 [2,63; 5,52]	353	172 (48,7)	6,83 [4,17; 14,92]	1,25 [1,02; 1,54]	0,031	0,004
1	499	207 (41,5)	10,09 [7,10; 17,94]	507	224 (44,2)	5,55 [4,17; 8,54]	0,83 [0,68; 1,00]	0,048	

a: Datenschnitt: 22. August 2023 (KEYNOTE 859), 19. April 2021 (KEYNOTE 062), 09. Juli 2021 (KEYNOTE 590)  
b: Anzahl an Patient:innen: Full-Analysis-Set Population mit Baselineerhebung mit CPS  $\geq 1$  (KEYNOTE 859, KEYNOTE 062), Full-Analysis-Set Population mit Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs, Siewert Typ I und CPS  $\geq 1$  (KEYNOTE 590)  
c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten  
d: Cox-Regressions-Modell mit Behandlung als Kovariate, stratifiziert nach Studie  
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), stratifiziert nach Studie  
CPS: Combined Positive Score; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Core 30; KI: Konfidenzintervall

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von  $p = 0,004$  zeigen sich in den Subgruppen nach ECOG-Leistungsstatus Behandlungsunterschiede. In der Subgruppe mit ECOG-Leistungsstatus 0 zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie. In der Subgruppe mit ECOG-Leistungsstatus 1 zeigt sich ein Vorteil von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie gegenüber Placebo in Kombination mit Chemotherapie. Bezüglich des ECOG-Leistungsstatus zeigen sich keine konsistenten Effekte über mehrere Endpunkte hinweg, daher wird von keiner relevanten Effektmodifikation ausgegangen. Im Hinblick auf die Problematik des multiplen Testens, insbesondere im Zusammenhang mit der großen Anzahl an Tests, die für die Subgruppenanalysen durchgeführt werden, wird insgesamt nur von einer scheinbaren Effektmodifikation als Folge eines falsch positiven Interaktionstests ausgegangen.



Test for overall effect on KEYNOTE 859 + KEYNOTE 062 + KEYNOTE 590 within each subgroup:

(0, p-value: 0.031); (1, p-value: 0.048);

KEYNOTE 859 (Database Cutoff Date: 22AUG2023): Based on Cox model with treatment as a covariate

KEYNOTE 062 (Database Cutoff Date: 19APR2021): Based on Cox model with treatment as a covariate

KEYNOTE 590 (Database Cutoff Date: 09JUL2021): Based on Cox model with treatment as a covariate

Overall: Based on Cox model with treatment as a covariate and stratified by study

Abbildung 197: Forest Plot der Meta-Analyse zu Diarrhö (EORTC QLQ-C30):  
Subgruppenanalyse nach ECOG-Leistungsstatus

### EORTC QLQ-STO22

Für die Symptomskalen Dysphagie, Schmerzen, Einschränkungen beim Essen, Angst, Mundtrockenheit, Geschmacksstörungen, Körperbild und Haarausfall gibt es keine positiven Interaktionstests.

Tabelle 4-123: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest (p < 0,05) für die  
Symptomskala Reflux aus der Meta-Analyse

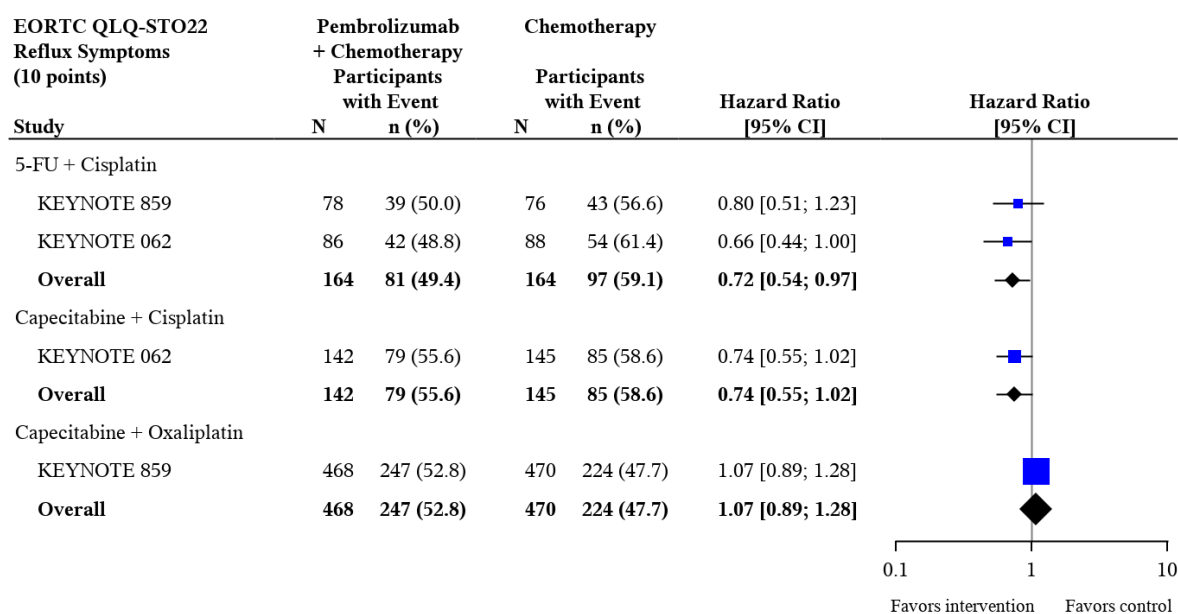
Studie: KEYNOTE 859 + KEYNOTE 062 <sup>a</sup>	Pembrolizumab + Chemotherapie			Chemotherapie			Pembrolizumab + Chemotherapie vs. Chemotherapie		p-Wert für Interaktionstest <sup>f</sup>
	N <sup>b</sup>	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>c</sup> in Monaten [95 %-KI]	N <sup>b</sup>	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>c</sup> in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio <sup>d</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>d,e</sup>	
Chemotherapie									
5-FU + Cisplatin	164	81 (49,4)	7,16 [3,75; 9,53]	164	97 (59,1)	2,83 [2,20; 4,37]	0,72 [0,54; 0,97]	0,032	0,039
Capecitabin + Oxaliplatin	468	247 (52,8)	5,59 [2,86; 8,05]	470	224 (47,7)	5,98 [4,17; 9,36]	1,07 [0,89; 1,28]	0,473	
Capecitabin + Cisplatin	142	79 (55,6)	4,86 [2,79; 9,00]	145	85 (58,6)	2,79 [1,94; 5,52]	0,74 [0,55; 1,02]	0,062	

a: Datenschnitt: 22. August 2023 (KEYNOTE 859), 19. April 2021 (KEYNOTE 062)  
b: Anzahl an Patient:innen: Full-Analysis-Set Population mit Baselineerhebung mit CPS ≥ 1 (KEYNOTE 859, KEYNOTE 062)  
c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten  
d: Cox-Regressions-Modell mit Behandlung als Kovariate, stratifiziert nach Studie  
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-

Studie: KEYNOTE 859 + KEYNOTE 062 <sup>a</sup>	Pembrolizumab + Chemotherapie			Chemotherapie			Pembrolizumab + Chemotherapie vs. Chemotherapie		p-Wert für Interaktionstest <sup>f</sup>
EORTC QLQ-STO22 Reflux (10 Punkte)	Patient:innen mit Ereignis N <sup>b</sup> n (%)		Mediane Ereigniszeit <sup>c</sup> in Monaten [95 %-KI]	Patient:innen mit Ereignis N <sup>b</sup> n (%)		Mediane Ereigniszeit <sup>c</sup> in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio <sup>d</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>d,e</sup>	

Wert anhand Likelihood Ratio Test), stratifiziert nach Studie  
 5-FU: 5-Fluorouracil; CPS: Combined Positive Score; EORTC QLQ-STO22: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Gastric Cancer 22 items; KI: Konfidenzintervall

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von  $p = 0,039$  zeigen sich in den Subgruppenkategorien mit Hintergrundtherapie Capecitabin + Oxaliplatin und Capecitabin + Cisplatin keine Behandlungsunterschiede. In der Subgruppe mit 5-FU + Cisplatin als Hintergrundtherapie zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie gegenüber Placebo in Kombination mit Chemotherapie. Bezüglich der Hintergrundtherapie zeigen sich keine konsistenten Effekte über mehrere Endpunkte hinweg, daher wird von keiner relevanten Effektmodifikation ausgegangen. Im Hinblick auf die Problematik des multiplen Testens, insbesondere im Zusammenhang mit der großen Anzahl an Tests, die für die Subgruppenanalysen durchgeführt werden, wird insgesamt nur von einer scheinbaren Effektmodifikation als Folge eines falsch positiven Interaktionstests ausgegangen.



**Test for overall effect on KEYNOTE 859 + KEYNOTE 062 within each subgroup:**  
 (5-FU + Cisplatin, p-value: 0.032); (Capecitabine + Cisplatin, p-value: 0.062); (Capecitabine + Oxaliplatin, p-value: 0.473);  
 KEYNOTE 859 (Database Cutoff Date: 22AUG2023): Based on Cox model with treatment as a covariate  
 KEYNOTE 062 (Database Cutoff Date: 19APR2021): Based on Cox model with treatment as a covariate  
 Overall: Based on Cox model with treatment as a covariate and stratified by study

Abbildung 198: Forest Plot der Meta-Analyse zu Reflux (EORTC QLQ-STO22): Subgruppenanalyse nach Chemotherapie

*EORTC QLQ-OES18*

Für die Symptomskalen Dysphagie, Essen, Reflux, Speichelschlucken und Verschlucken gibt es keine positiven Interaktionstests.

Tabelle 4-124: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ( $p < 0,05$ ) für die Symptomskala Schmerzen aus der Studie KEYNOTE 590

Studie: KEYNOTE 590 <sup>a</sup>	Pembrolizumab + Chemotherapie			Chemotherapie			Pembrolizumab + Chemotherapie vs. Chemotherapie		p-Wert für Interaktionstest <sup>f</sup>
EORTC QLQ-OES18 Schmerzen (10 Punkte)	Patient:innen mit Ereignis N <sup>b</sup> n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>c</sup> in Monaten [95 %-KI]	Patient:innen mit Ereignis N <sup>b</sup> n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>c</sup> in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio <sup>d</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>d,e</sup>			
Alter (Jahre)									
< 65	17 (47,1)	8 5,82 [0,95; -]	29 (58,6)	17 4,17 [2,10; 8,12]	0,67 [0,29; 1,55]	0,349		0,014	
≥ 65	16 (56,3)	9 1,68 [0,72; -]	10 (20,0)	2 Nicht erreicht [1,41; -]	4,93 [1,06; 22,96]	0,042			

a: Datenschnitt: 09. Juli 2021  
b: Anzahl der Patient:innen: Full-Analysis-Set Population mit Baselineerhebung mit Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs, Siewert Typ I und CPS ≥ 1  
c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten  
d: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate  
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)  
CPS: Combined Positive Score; EORTC QLQ-OES18: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Oesophageal Cancer 18 items; KI: Konfidenzintervall

Für den Endpunkt Schmerzen lässt sich eine potenzielle Effektmodifikation in der Subgruppe Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre) beobachten. Diese beruht auf sehr wenigen Ereignissen bei insgesamt geringer Fallzahl. Es wird daher von keiner relevanten Effektmodifikation ausgegangen. Im Hinblick auf die Problematik des multiplen Testens, insbesondere im Zusammenhang mit der großen Anzahl an Tests, die für die Subgruppenanalysen durchgeführt werden, wird insgesamt nur von einer scheinbaren Effektmodifikation als Folge eines falsch positiven Interaktionstests ausgegangen.

Tabelle 4-125: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ( $p < 0,05$ ) für die Symptomskala Mundtrockenheit aus der Studie KEYNOTE 590

Studie: KEYNOTE 590 <sup>a</sup>	Pembrolizumab + Chemotherapie			Chemotherapie			Pembrolizumab + Chemotherapie vs. Chemotherapie		p-Wert für Interaktionstest <sup>f</sup>
EORTC QLQ-OES18 Mundtrockenheit (10 Punkte)	Patient:innen mit Ereignis N <sup>b</sup> n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>c</sup> in Monaten [95 %-KI]	Patient:innen mit Ereignis N <sup>b</sup> n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>c</sup> in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio <sup>d</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>d,e</sup>			
Geschlecht									



Studie: KEYNOTE 590 <sup>a</sup>	Pembrolizumab + Chemotherapie			Chemotherapie			Pembrolizumab + Chemotherapie vs. Chemotherapie		p-Wert für Interaktionstest <sup>f</sup>
EORTC QLQ-OES18 Mundtrockenheit (10 Punkte)	Patient:innen mit Ereignis N <sup>b</sup>	Mediane Ereigniszeit <sup>c</sup> in Monaten [95 %-KI]	Patient:innen mit Ereignis N <sup>b</sup>	Mediane Ereigniszeit <sup>c</sup> in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio <sup>d</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>d,e</sup>			
Weiblich	7	3 (42,9)	Nicht erreicht [0,69; -]	6	4 (66,7)	1,81 [0,69; -]	0,50 [0,11; 2,24]	0,366	0,037
Männlich	26	18 (69,2)	1,41 [0,82; 1,71]	33	13 (39,4)	Nicht erreicht [2,10; -]	2,88 [1,39; 5,93]	0,004	

a: Datenschnitt: 09. Juli 2021  
b: Anzahl der Patient:innen: Full-Analysis-Set Population mit Baselineerhebung mit Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs, Siewert Typ I und CPS ≥ 1  
c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten  
d: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate  
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)  
CPS: Combined Positive Score; EORTC QLQ-OES18: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Oesophageal Cancer 18 items; KI: Konfidenzintervall

Für den Endpunkt Mundtrockenheit lässt sich eine potenzielle Effektmodifikation in der Subgruppe Geschlecht (männlich vs. weiblich) beobachten. Diese beruht auf sehr wenigen Ereignissen bei insgesamt geringer Fallzahl. Es wird daher von keiner relevanten Effektmodifikation ausgegangen. Im Hinblick auf die Problematik des multiplen Testens, insbesondere im Zusammenhang mit der großen Anzahl an Tests, die für die Subgruppenanalysen durchgeführt werden, wird insgesamt nur von einer scheinbaren Effektmodifikation als Folge eines falsch positiven Interaktionstests ausgegangen.

Tabelle 4-126: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ( $p < 0,05$ ) für die Symptomskala Geschmackssinn aus der Studie KEYNOTE 590

Studie: KEYNOTE 590 <sup>a</sup>	Pembrolizumab + Chemotherapie			Chemotherapie			Pembrolizumab + Chemotherapie vs. Chemotherapie		p-Wert für Interaktionstest <sup>f</sup>
EORTC QLQ-OES18 Geschmackssinn (10 Punkte)	Patient:innen mit Ereignis N <sup>b</sup>	Mediane Ereigniszeit <sup>c</sup> in Monaten [95 %-KI]	Patient:innen mit Ereignis N <sup>b</sup>	Mediane Ereigniszeit <sup>c</sup> in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio <sup>d</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>d,e</sup>			
Alter (Jahre)									
< 65	17	13 (76,5)	2,37 [0,95; 4,83]	29	22 (75,9)	0,99 [0,72; 3,52]	0,63 [0,31; 1,28]	0,205	0,012
≥ 65	16	12 (75,0)	1,18 [0,72; 1,68]	10	8 (80,0)	4,11 [0,62; -]	3,70 [1,26; 10,88]	0,017	

a: Datenschnitt: 09. Juli 2021  
b: Anzahl der Patient:innen: Full-Analysis-Set Population mit Baselineerhebung mit Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs, Siewert Typ I und CPS ≥ 1  
c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten  
d: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate  
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)

Studie: KEYNOTE 590 <sup>a</sup>	Pembrolizumab + Chemotherapie			Chemotherapie			Pembrolizumab + Chemotherapie vs. Chemotherapie		p-Wert für Interaktionstest <sup>f</sup>
EORTC QLQ-OES18 Geschmacksinn (10 Punkte)	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>c</sup> in Monaten [95 %-KI]	N <sup>b</sup>	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>c</sup> in Monaten [95 %-KI]	N <sup>b</sup>	Hazard Ratio <sup>d</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>d,e</sup>	
CPS: Combined Positive Score; EORTC QLQ-OES18: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Oesophageal Cancer 18 items; KI: Konfidenzintervall									

Für den Endpunkt Geschmackssinn lässt sich eine potenzielle Effektmodifikation in der Subgruppe Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre) beobachten. Diese beruht auf sehr wenigen Ereignissen bei insgesamt geringer Fallzahl. Es wird daher von keiner relevanten Effektmodifikation ausgegangen. Im Hinblick auf die Problematik des multiplen Testens, insbesondere im Zusammenhang mit der großen Anzahl an Tests, die für die Subgruppenanalysen durchgeführt werden, wird insgesamt nur von einer scheinbaren Effektmodifikation als Folge eines falsch positiven Interaktionstests ausgegangen.

Tabelle 4-127: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ( $p < 0,05$ ) für die Symptomskala Husten aus der Studie KEYNOTE 590

Studie: KEYNOTE 590 <sup>a</sup>	Pembrolizumab + Chemotherapie			Chemotherapie			Pembrolizumab + Chemotherapie vs. Chemotherapie		p-Wert für Interaktionstest <sup>f</sup>
EORTC QLQ-OES18 Husten (10 Punkte)	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>c</sup> in Monaten [95 %-KI]	N <sup>b</sup>	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>c</sup> in Monaten [95 %-KI]	N <sup>b</sup>	Hazard Ratio <sup>d</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>d,e</sup>	
Geschlecht									
Weiblich	7 (28,6)	2 Nicht erreicht [2,76; -]	6	4 (66,7)	4,01 [1,81; -]	6	0,54 [0,10; 2,95]	0,475	0,023
Männlich	26 (61,5)	16 1,68 [0,82; 5,19]	33	9 (27,3)	12,91 [7,66; -]	33	3,76 [1,65; 8,57]	0,002	
ECOG-Leistungsstatus									
0	16 (75,0)	12 1,68 [0,76; 5,19]	22	6 (27,3)	12,91 [7,66; -]	22	7,29 [2,32; 22,93]	< 0,001	0,021
1	17 (35,3)	6 3,68 [0,82; -]	17	7 (41,2)	Nicht erreicht [1,81; -]	17	1,24 [0,41; 3,69]	0,704	
a: Datenschnitt: 09. Juli 2021									
b: Anzahl der Patient:innen: Full-Analysis-Set Population mit Baselineerhebung mit Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs, Siewert Typ I und CPS ≥ 1									
c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten									
d: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate									
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)									
CPS: Combined Positive Score; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ-OES18: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Oesophageal Cancer 18 items; KI: Konfidenzintervall									

Für den Endpunkt Husten lässt sich eine potenzielle Effektmodifikation in der Subgruppe Geschlecht (männlich vs. weiblich) und ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1) beobachten. Diese beruht auf sehr wenigen Ereignissen bei insgesamt geringer Fallzahl. Es wird daher von keiner relevanten Effektmodifikation ausgegangen. Im Hinblick auf die Problematik des multiplen Testens, insbesondere im Zusammenhang mit der großen Anzahl an Tests, die für die Subgruppenanalysen durchgeführt werden, wird insgesamt nur von einer scheinbaren Effektmodifikation als Folge eines falsch positiven Interaktionstests ausgegangen.

Tabelle 4-128: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ( $p < 0,05$ ) für die Symptomskala Sprechen aus der Studie KEYNOTE 590

Studie: KEYNOTE 590 <sup>a</sup>	Pembrolizumab + Chemotherapie			Chemotherapie			Pembrolizumab + Chemotherapie vs. Chemotherapie		p-Wert für Interaktionstest <sup>f</sup>
EORTC QLQ-OES18 Sprechen (10 Punkte)	Patient:innen mit Ereignis N <sup>b</sup>	Mediane Ereigniszeit <sup>c</sup> in Monaten [95 %-KI]	Patient:innen mit Ereignis N <sup>b</sup>	Mediane Ereigniszeit <sup>c</sup> in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio <sup>d</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>d,e</sup>			
Alter (Jahre)									
< 65	17	4 (23,5)	Nicht erreicht [1,64; -]	29	10 (34,5)	Nicht erreicht [3,52; -]	0,63 [0,20; 2,03]	0,443	0,006
≥ 65	16	7 (43,8)	1,71 [0,72; -]	10	1 (10,0)	15,57 [-; -]	7,50 [0,91; 61,54]	0,061	

a: Datenschnitt: 09. Juli 2021  
b: Anzahl der Patient:innen: Full-Analysis-Set Population mit Baselineerhebung mit Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs, Siewert Typ I und CPS ≥ 1  
c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten  
d: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate  
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)  
CPS: Combined Positive Score; EORTC QLQ-OES18: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Oesophageal Cancer 18 items; KI: Konfidenzintervall

Für den Endpunkt Sprechen lässt sich eine potenzielle Effektmodifikation in der Subgruppe Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre) beobachten. Diese beruht auf sehr wenigen Ereignissen bei insgesamt geringer Fallzahl. Es wird daher von keiner relevanten Effektmodifikation ausgegangen. Im Hinblick auf die Problematik des multiplen Testens, insbesondere im Zusammenhang mit der großen Anzahl an Tests, die für die Subgruppenanalysen durchgeführt werden, wird insgesamt nur von einer scheinbaren Effektmodifikation als Folge eines falsch positiven Interaktionstests ausgegangen.

**Gesundheitsbezogene Lebensqualität****EORTC QLQ-C30**

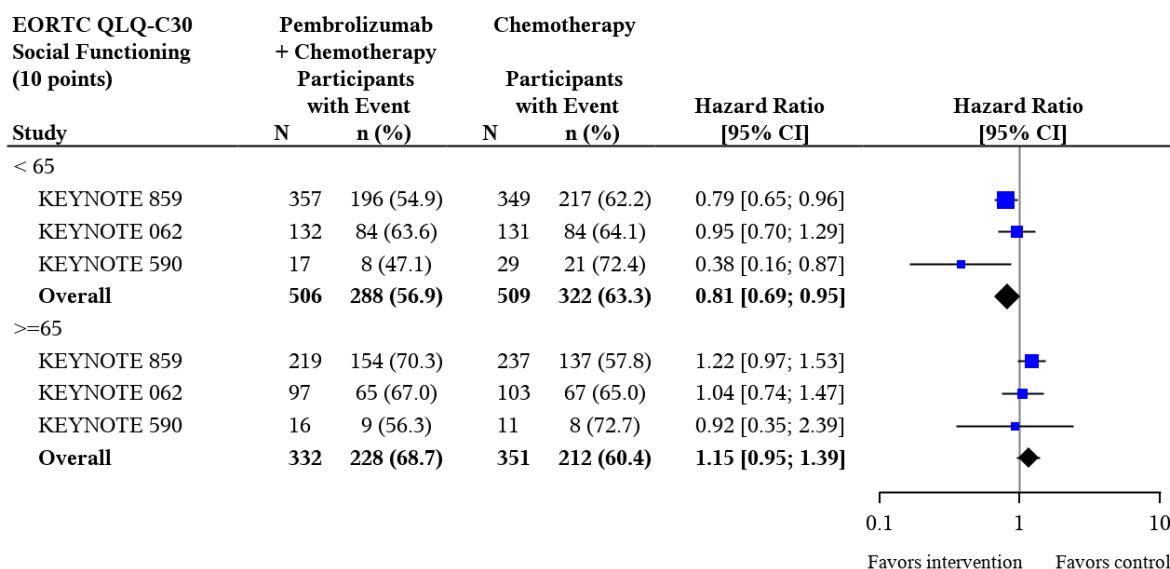
Für den Globalen Gesundheitsstatus und die Funktionsskalen Körperliche Funktion, Rollenfunktion, Emotionale Funktion und Kognitive Funktion gibt es keine positiven Interaktionstests.

Tabelle 4-129: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ( $p < 0,05$ ) für die Funktionsskala Soziale Funktion aus der Meta-Analyse

Studie: KEYNOTE 859 + KEYNOTE 062 + KEYNOTE 590 <sup>a</sup>	Pembrolizumab + Chemotherapie			Chemotherapie			Pembrolizumab + Chemotherapie vs. Chemotherapie		p-Wert für Interaktionstest <sup>f</sup>
EORTC QLQ-C30 Soziale Funktion (10 Punkte)	Patient:innen mit Ereignis N <sup>b</sup>	Mediane Ereigniszeit <sup>c</sup> in Monaten [95 %-KI]	Patient:innen mit Ereignis N <sup>b</sup>	Mediane Ereigniszeit <sup>c</sup> in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio <sup>d</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>d,e</sup>			
Alter (Jahre)									
< 65	506	288 (56,9)	4,27 [2,79; 5,82]	509	322 (63,3)	2,83 [2,17; 3,52]	0,81 [0,69; 0,95]	0,009	0,005
≥ 65	332	228 (68,7)	2,10 [1,64; 2,76]	351	212 (60,4)	2,30 [1,94; 3,29]	1,15 [0,95; 1,39]	0,145	

a: Datenschnitt: 22. August 2023 (KEYNOTE 859), 19. April 2021 (KEYNOTE 062), 09. Juli 2021 (KEYNOTE 590)  
b: Anzahl an Patient:innen: Full-Analysis-Set Population mit Baselineerhebung mit CPS ≥ 1 (KEYNOTE 859, KEYNOTE 062), Full-Analysis-Set Population mit Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs, Siewert Typ I und CPS ≥ 1 (KEYNOTE 590)  
c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten  
d: Cox-Regressions-Modell mit Behandlung als Kovariate, stratifiziert nach Studie  
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), stratifiziert nach Studie  
CPS: Combined Positive Score; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Core 30; KI: Konfidenzintervall

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von  $p = 0,005$  zeigt sich in der Subgruppenkategorie der Patient:innen < 65 Jahre ein statistisch signifikanter Vorteil von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie gegenüber Placebo in Kombination mit Chemotherapie. In der Subgruppe der Patient:innen ≥ 65 Jahre bestehen keine Behandlungsunterschiede. Bezüglich des Alters zeigen sich keine konsistenten Effekte über mehrere Endpunkte hinweg, daher wird von keiner relevanten Effektmodifikation ausgegangen. Im Hinblick auf die Problematik des multiplen Testens, insbesondere im Zusammenhang mit der großen Anzahl an Tests, die für die Subgruppenanalysen durchgeführt werden, wird insgesamt nur von einer scheinbaren Effektmodifikation als Folge eines falsch positiven Interaktionstests ausgegangen.



Test for overall effect on KEYNOTE 859 + KEYNOTE 062 + KEYNOTE 590 within each subgroup:

(< 65, p-value: 0.009); (>=65, p-value: 0.145);

KEYNOTE 859 (Database Cutoff Date: 22AUG2023): Based on Cox model with treatment as a covariate

KEYNOTE 062 (Database Cutoff Date: 19APR2021): Based on Cox model with treatment as a covariate

KEYNOTE 590 (Database Cutoff Date: 09JUL2021): Based on Cox model with treatment as a covariate

Overall: Based on Cox model with treatment as a covariate and stratified by study

Abbildung 199: Forest Plot der Meta-Analyse zu Soziale Funktion (EORTC QLQ-C30): Subgruppenanalyse nach Alter

## Nebenwirkungen

### Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten

Für Therapieabbruch wegen Unerwünschter Ereignisse gibt es keine positiven Interaktionstests.

Tabelle 4-130: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest (p < 0,05) für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus der Meta-Analyse

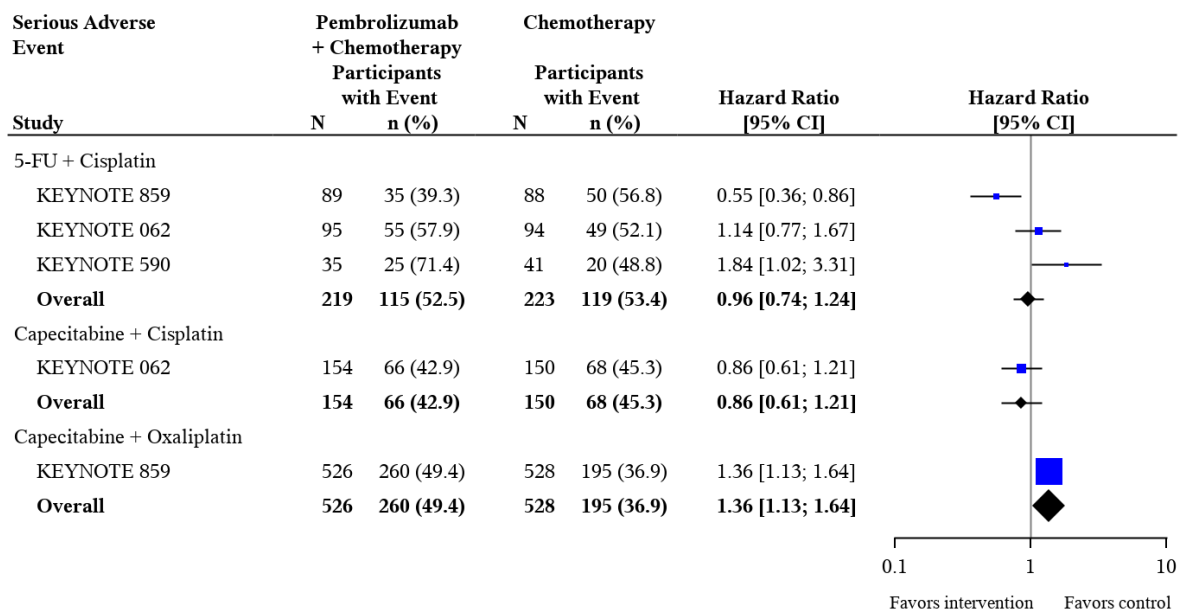
Studie: KEYNOTE 859 + KEYNOTE 062 + KEYNOTE 590 <sup>a</sup>	Pembrolizumab + Chemotherapie			Chemotherapie			Pembrolizumab + Chemotherapie vs. Chemotherapie		p-Wert für Interaktionstest <sup>f</sup>
	N <sup>b</sup>	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>c</sup> in Wochen [95 %-KI]	N <sup>b</sup>	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>c</sup> in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio <sup>d</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>d,e</sup>	
Chemotherapie									
5-FU + Cisplatin	219	115 (52,5)	37,00 [24,29; 62,57]	223	119 (53,4)	31,00 [16,57; 49,71]	0,96 [0,74; 1,24]	0,763	0,019
Capecitabin + Oxaliplatin	526	260 (49,4)	50,71 [32,71; 83,29]	528	195 (36,9)	84,43 [63,86; -]	1,36 [1,13; 1,64]	0,001	
Capecitabin + Cisplatin	154	66 (42,9)	100,00 [42,43; -]	150	68 (45,3)	48,43 [24,00; -]	0,86 [0,61; 1,21]	0,374	

a: Datenschnitt: 22. August 2023 (KEYNOTE 859), 19. April 2021 (KEYNOTE 062), 09. Juli 2021 (KEYNOTE 590)  
b: Anzahl an Patient:innen: All-Participants-as-Treated Population mit CPS ≥ 1 (KEYNOTE 859, KEYNOTE 062), All-Participants-as-Treated Population mit Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs, Siewert Typ I und CPS ≥ 1 (KEYNOTE 590)  
c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten  
d: Cox-Regressions-Modell mit Behandlung als Kovariate mit Konfidenzintervall nach Wald, stratifiziert nach Studie

Studie: KEYNOTE 859 + KEYNOTE 062 + KEYNOTE 590 <sup>a</sup>	Pembrolizumab + Chemotherapie		Chemotherapie		Pembrolizumab + Chemotherapie vs. Chemotherapie		p-Wert für Interaktionstest <sup>f</sup>
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	N <sup>b</sup>	Patient:innen mit Ereignis n (%) Mediane Ereigniszeit <sup>c</sup> in Wochen [95 %-KI]	N <sup>b</sup>	Patient:innen mit Ereignis n (%) Mediane Ereigniszeit <sup>c</sup> in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio <sup>d</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>d,e</sup>	

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), stratifiziert nach Studie  
5-FU: 5-Fluorouracil; CPS: Combined Positive Score; KI: Konfidenzintervall

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von  $p = 0,019$  zeigt sich in der Subgruppenkategorie der Patient:innen mit Capecitabin + Oxaliplatin als Hintergrundtherapie ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie. In den beiden anderen Subgruppen bestehen keine Behandlungsunterschiede. Bezüglich des Chemotherapieregimes zeigen sich keine konsistenten Effekte über mehrere Endpunkte hinweg, daher wird von keiner relevanten Effektmodifikation ausgegangen. Im Hinblick auf die Problematik des multiplen Testens, insbesondere im Zusammenhang mit der großen Anzahl an Tests, die für die Subgruppenanalysen durchgeführt werden, wird insgesamt nur von einer scheinbaren Effektmodifikation als Folge eines falsch positiven Interaktionstests ausgegangen.



**Test for overall effect on KEYNOTE 859 + KEYNOTE 062 + KEYNOTE 590 within each subgroup:**  
(5-FU + Cisplatin, p-value: 0.763); (Capecitabine + Cisplatin, p-value: 0.374); (Capecitabine + Oxaliplatin, p-value: 0.001);  
KEYNOTE 859 (Database Cutoff Date: 22AUG2023): Based on Cox model with treatment as a covariate  
KEYNOTE 062 (Database Cutoff Date: 19APR2021): Based on Cox model with treatment as a covariate  
KEYNOTE 590 (Database Cutoff Date: 09JUL2021): Based on Cox model with treatment as a covariate  
Overall: Based on Cox model with treatment as a covariate and stratified by study

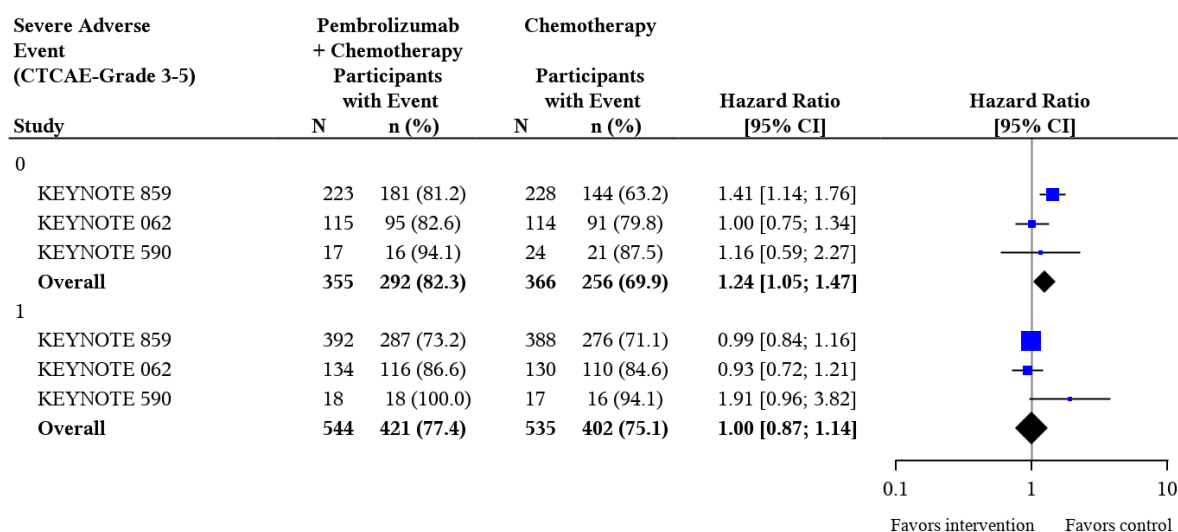
Abbildung 200: Forest Plot der Meta-Analyse zu Schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen: Subgruppenanalyse nach Chemotherapie

Tabelle 4-131: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ( $p < 0,05$ ) für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) aus der Meta-Analyse

Studie: KEYNOTE 859 + KEYNOTE 062 + KEYNOTE 590 <sup>a</sup>	Pembrolizumab + Chemotherapie		Chemotherapie		Pembrolizumab + Chemotherapie vs. Chemotherapie		p-Wert für Interaktionstest <sup>f</sup>		
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)	N <sup>b</sup>	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>c</sup> in Wochen [95 %-KI]	N <sup>b</sup>	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>c</sup> in Wochen [95 %-KI]		Hazard Ratio <sup>d</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>d,e</sup>
ECOG-Leistungsstatus									
0	355	292 (82,3)	10,14 [9,00; 12,71]	366	256 (69,9)	12,14 [10,00; 15,71]	1,24 [1,05; 1,47]	0,012	0,039
1	544	421 (77,4)	10,29 [8,14; 12,29]	535	402 (75,1)	9,43 [8,43; 11,86]	1,00 [0,87; 1,14]	0,949	

a: Datenschnitt: 22. August 2023 (KEYNOTE 859), 19. April 2021 (KEYNOTE 062), 09. Juli 2021 (KEYNOTE 590)  
b: Anzahl an Patient:innen: All-Participants-as-Treated Population mit CPS  $\geq 1$  (KEYNOTE 859, KEYNOTE 062), All-Participants-as-Treated Population mit Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs, Siewert Typ I und CPS  $\geq 1$  (KEYNOTE 590)  
c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten  
d: Cox-Regressions-Modell mit Behandlung als Kovariate mit Konfidenzintervall nach Wald, stratifiziert nach Studie  
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), stratifiziert nach Studie  
CPS: Combined Positive Score; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; KI: Konfidenzintervall

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von  $p = 0,039$  zeigen sich in den Subgruppen nach ECOG-Leistungsstatus Behandlungsunterschiede. In der Subgruppe mit ECOG-Leistungsstatus 0 zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie. In der Subgruppe mit ECOG-Leistungsstatus 1 bestehen keine Behandlungsunterschiede. Bezüglich der Subgruppenvariable ECOG-Leistungsstatus zeigen sich keine konsistenten Effekte über mehrere Endpunkte hinweg, daher wird von keiner relevanten Effektmodifikation ausgegangen. Im Hinblick auf die Problematik des multiplen Testens, insbesondere im Zusammenhang mit der großen Anzahl an Tests, die für die Subgruppenanalysen durchgeführt werden, wird insgesamt nur von einer scheinbaren Effektmodifikation als Folge eines falsch positiven Interaktionstests ausgegangen.



Test for overall effect on KEYNOTE 859 + KEYNOTE 062 + KEYNOTE 590 within each subgroup: (0, p-value: 0.012); (1, p-value: 0.949);

KEYNOTE 859 (Database Cutoff Date: 22AUG2023): Based on Cox model with treatment as a covariate

KEYNOTE 062 (Database Cutoff Date: 19APR2021): Based on Cox model with treatment as a covariate

KEYNOTE 590 (Database Cutoff Date: 09JUL2021): Based on Cox model with treatment as a covariate

Overall: Based on Cox model with treatment as a covariate and stratified by study

Abbildung 201: Forest Plot der Meta-Analyse zu Schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad 3-5): Subgruppenanalyse nach ECOG-Leistungsstatus

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

Tabelle 4-132: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest (p < 0,05) für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT) SOC Endokrine Erkrankungen aus der Meta-Analyse

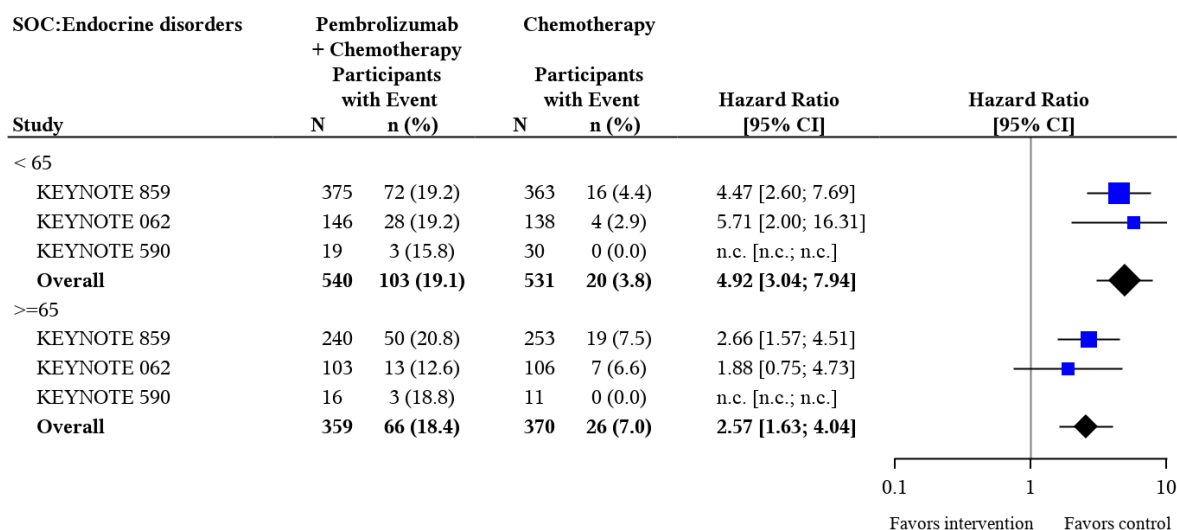
Studie: KEYNOTE 859 + KEYNOTE 062 + KEYNOTE 590 <sup>a</sup>	Pembrolizumab + Chemotherapie			Chemotherapie			Pembrolizumab + Chemotherapie vs. Chemotherapie		p-Wert für Interaktionstest <sup>f</sup>
	N <sup>b</sup>	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>c</sup> in Wochen [95 %-KI]	N <sup>b</sup>	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>c</sup> in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio <sup>d</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>d,e</sup>	
<b>SOC<sup>g</sup>: Endokrine Erkrankungen</b>									
Alter (Jahre)									
< 65	540	103 (19,1)	Nicht erreicht [-; -]	531	20 (3,8)	Nicht erreicht [-; -]	4,92 [3,04; 7,94]	< 0,001	0,046
≥ 65	359	66 (18,4)	Nicht erreicht [-; -]	370	26 (7,0)	Nicht erreicht [-; -]	2,57 [1,63; 4,04]	< 0,001	

a: Datenschnitt: 22. August 2023 (KEYNOTE 859), 19. April 2021 (KEYNOTE 062), 09. Juli 2021 (KEYNOTE 590)  
b: Anzahl an Patient:innen: All-Participants-as-Treated Population mit CPS ≥ 1 (KEYNOTE 859, KEYNOTE 062), All-Participants-as-Treated Population mit Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs, Siewert Typ I und CPS ≥ 1 (KEYNOTE 590)  
c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten  
d: Cox-Regressions-Modell mit Behandlung als Kovariate mit Konfidenzintervall nach Wald, stratifiziert nach Studie  
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), stratifiziert nach Studie  
g: Eine Systemorganklasse 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)



Studie: KEYNOTE 859 + KEYNOTE 062 + KEYNOTE 590 <sup>a</sup>	Pembrolizumab + Chemotherapie		Chemotherapie		Pembrolizumab + Chemotherapie vs. Chemotherapie		p-Wert für Interaktionstest <sup>f</sup>
	Patient:innen mit Ereignis N <sup>b</sup>	Mediane Ereigniszeit <sup>c</sup> in Wochen [95 %-KI]	Patient:innen mit Ereignis N <sup>b</sup>	Mediane Ereigniszeit <sup>c</sup> in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio <sup>d</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>d,e</sup>	
Unerwünschte Ereignisse							
CPS: Combined Positive Score; KI: Konfidenzintervall; SOC: Systemorganklasse							

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von  $p = 0,046$  für Unerwünschte Ereignisse SOC Endokrine Erkrankungen zeigen sich in den Subgruppen nach Alter unterschiedlich ausgeprägte Effekte derselben Effektrichtung. Es wird von keiner relevanten Effektmodifikation ausgegangen. Im Hinblick auf die Problematik des multiplen Testens, insbesondere im Zusammenhang mit der großen Anzahl an Tests, die für die Subgruppenanalysen durchgeführt werden, wird insgesamt nur von einer scheinbaren Effektmodifikation als Folge eines falsch positiven Interaktionstests ausgegangen.



Test for overall effect on KEYNOTE 859 + KEYNOTE 062 + KEYNOTE 590 within each subgroup: (< 65. p-value: < 0.001); (>=65. p-value: < 0.001); n.c.: not calculated  
 KEYNOTE 859 (Database Cutoff Date: 22AUG2023): Based on Cox model with treatment as a covariate  
 KEYNOTE 062 (Database Cutoff Date: 19APR2021): Based on Cox model with treatment as a covariate  
 KEYNOTE 590 (Database Cutoff Date: 09JUL2021): Based on Cox model with treatment as a covariate  
 Overall: Based on Cox model with treatment as a covariate and stratified by study

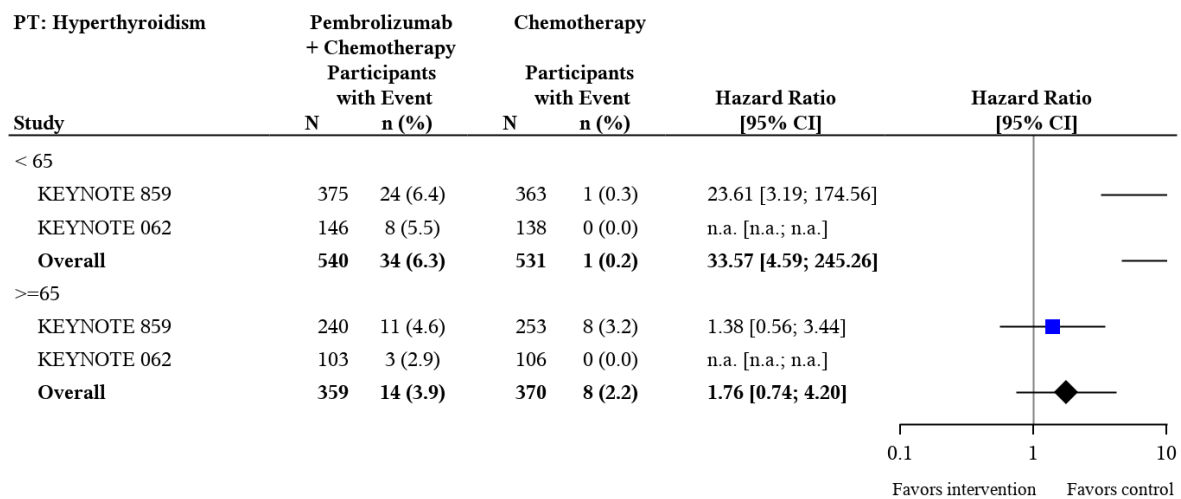
Abbildung 202: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) - SOC Endokrine Erkrankungen: Subgruppenanalyse nach Alter

Tabelle 4-133: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ( $p < 0,05$ ) für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT) PT Hyperthyreose aus der

## SOC Endokrine Erkrankungen und PT Pneumonie aus der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen aus der Meta-Analyse

Studie: KEYNOTE 859 + KEYNOTE 062 + KEYNOTE 590 <sup>a</sup>	Pembrolizumab + Chemotherapie			Chemotherapie			Pembrolizumab + Chemotherapie vs. Chemotherapie		p-Wert für Interaktionstest <sup>f</sup>
Unerwünschte Ereignisse	N <sup>b</sup>	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>c</sup> in Wochen [95 %-KI]	N <sup>b</sup>	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>c</sup> in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio <sup>d</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>d,e</sup>	
<b>SOC: Endokrine Erkrankungen - PT<sup>g</sup>: Hyperthyreose</b>									
Alter (Jahre)									
< 65	540	34 (6,3)	Nicht erreicht [-; -]	531	1 (0,2)	Nicht erreicht [-; -]	33,57 [4,59; 245,26]	< 0,001	< 0,001
≥ 65	359	14 (3,9)	Nicht erreicht [-; -]	370	8 (2,2)	Nicht erreicht [-; -]	1,76 [0,74; 4,20]	0,202	
<b>SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen - PT<sup>g</sup>: Pneumonie</b>									
Geschlecht									
Weiblich	263	10 (3,8)	Nicht erreicht [-; -]	244	12 (4,9)	Nicht erreicht [-; -]	0,67 [0,29; 1,56]	0,353	0,023
Männlich	636	57 (9,0)	Nicht erreicht [-; -]	657	27 (4,1)	Nicht erreicht [-; -]	1,94 [1,23; 3,08]	0,005	
ECOG-Leistungsstatus									
0	355	32 (9,0)	Nicht erreicht [-; -]	366	12 (3,3)	Nicht erreicht [-; -]	2,60 [1,33; 5,07]	0,005	0,045
1	544	35 (6,4)	Nicht erreicht [-; -]	535	27 (5,0)	Nicht erreicht [-; -]	1,09 [0,66; 1,81]	0,733	
<p>a: Datenschnitt: 22. August 2023 (KEYNOTE 859), 19. April 2021 (KEYNOTE 062), 09. Juli 2021 (KEYNOTE 590)</p> <p>b: Anzahl an Patient:innen: All-Participants-as-Treated Population mit CPS ≥ 1 (KEYNOTE 859, KEYNOTE 062), All-Participants-as-Treated Population mit Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs, Siewert Typ I und CPS ≥ 1 (KEYNOTE 590)</p> <p>c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten</p> <p>d: Cox-Regressions-Modell mit Behandlung als Kovariate mit Konfidenzintervall nach Wald, stratifiziert nach Studie</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), stratifiziert nach Studie</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 &lt; 0,05) und der p-Wert der Interaktion kleiner als 0,05 ist.</p> <p>CPS: Combined Positive Score; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; KI: Konfidenzintervall; PT: Preferred Terms; SOC: Systemorganklasse</p>									

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von  $p < 0,001$  für den PT Hyperthyreose bei den Unerwünschten Ereignissen zeigt sich hinsichtlich des Alters eine Effektmodifikation. In der Subgruppe der Patient:innen < 65 Jahre zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie. In der Subgruppe der Patient:innen  $\geq 65$  Jahre bestehen keine Behandlungsunterschiede. Bezüglich der Subgruppenvariable Alter zeigen sich keine konsistenten Effekte über mehrere Endpunkte hinweg, daher wird von keiner relevanten Effektmodifikation ausgegangen. Im Hinblick auf die Problematik des multiplen Testens, insbesondere im Zusammenhang mit der großen Anzahl an Tests, die für die Subgruppenanalysen durchgeführt werden, wird insgesamt nur von einer scheinbaren Effektmodifikation als Folge eines falsch positiven Interaktionstests ausgegangen.



**Test for overall effect on KEYNOTE 859 + KEYNOTE 062 + KEYNOTE 590 within each subgroup:**  
 (< 65, p-value: < 0.001); (>=65, p-value: 0.202);

n.a.: not applicable.

Studies not fulfilling the incidence criteria do not appear on this forest plot.

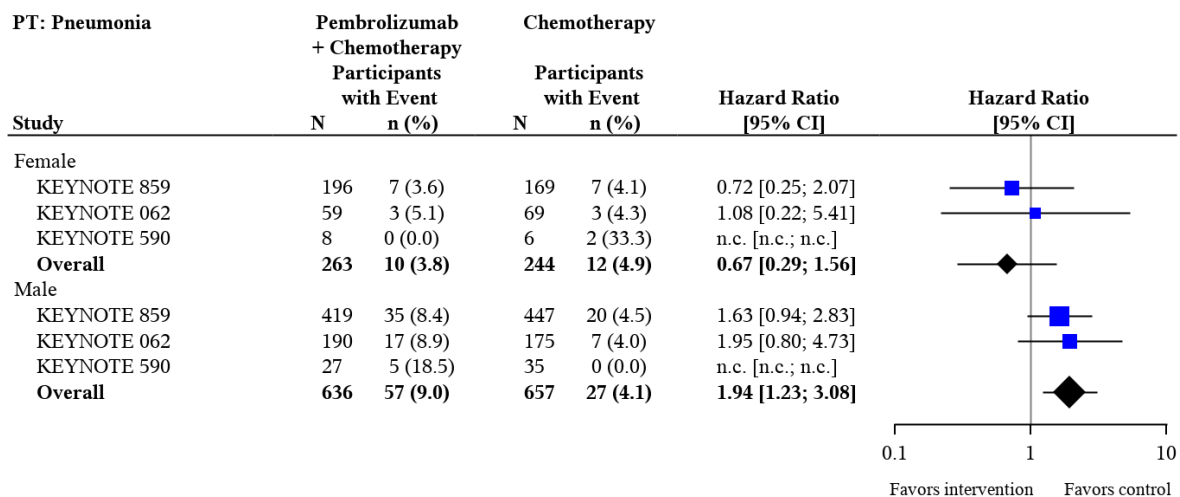
KEYNOTE 859 (Database Cutoff Date: 22AUG2023): Based on Cox model with treatment as a covariate

KEYNOTE 062 (Database Cutoff Date: 19APR2021): Based on Cox model with treatment as a covariate

Overall: Based on Cox model with treatment as a covariate and stratified by study

Abbildung 203: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) - PT Hyperthyreose: Subgruppenanalyse nach Alter

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von  $p = 0,023$  für den PT Pneumonie bei den Unerwünschten Ereignissen zeigt sich hinsichtlich des Geschlechts eine Effektmodifikation. In der Subgruppe der Männer zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie. In der Subgruppe der Frauen bestehen keine Behandlungsunterschiede. Bezüglich der Subgruppenvariable Geschlecht zeigen sich keine konsistenten Effekte über mehrere Endpunkte hinweg, daher wird von keiner relevanten Effektmodifikation ausgegangen. Im Hinblick auf die Problematik des multiplen Testens, insbesondere im Zusammenhang mit der großen Anzahl an Tests, die für die Subgruppenanalysen durchgeführt werden, wird insgesamt nur von einer scheinbaren Effektmodifikation als Folge eines falsch positiven Interaktionstests ausgegangen.



**Test for overall effect on KEYNOTE 859 + KEYNOTE 062 + KEYNOTE 590 within each subgroup:**  
(Female, p-value: 0.353); (Male, p-value: 0.005);

n.c.: not calculated

KEYNOTE 859 (Database Cutoff Date: 22AUG2023): Based on Cox model with treatment as a covariate

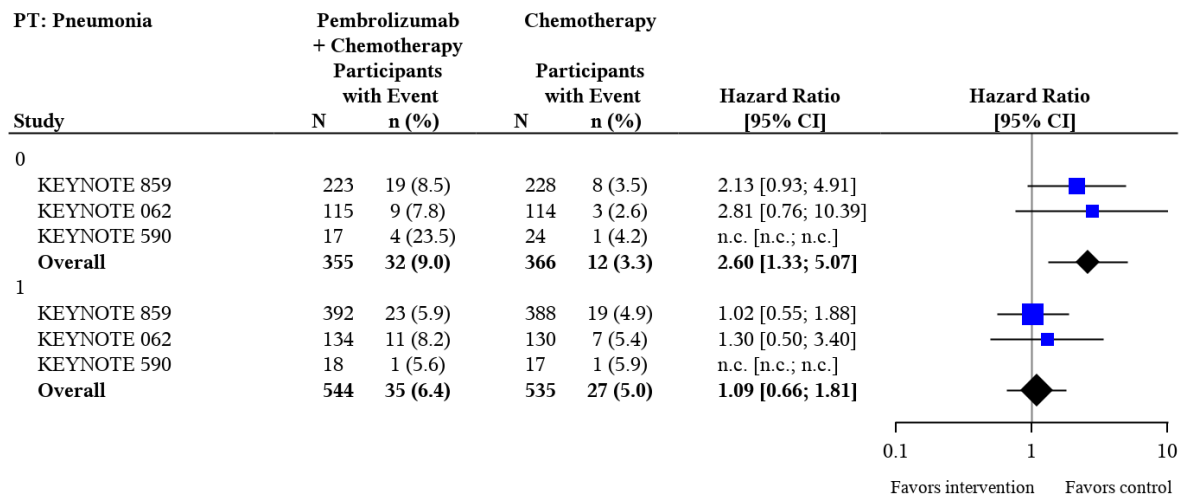
KEYNOTE 062 (Database Cutoff Date: 19APR2021): Based on Cox model with treatment as a covariate

KEYNOTE 590 (Database Cutoff Date: 09JUL2021): Based on Cox model with treatment as a covariate

Overall: Based on Cox model with treatment as a covariate and stratified by study

Abbildung 204: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) - PT Pneumonie: Subgruppenanalyse nach Geschlecht

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von  $p = 0,045$  für den PT Pneumonie bei den Unerwünschten Ereignissen zeigt sich hinsichtlich des ECOG-Leistungsstatus eine Effektmodifikation. In der Subgruppe mit ECOG-Leistungsstatus 0 zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie. In der Subgruppe mit ECOG-Leistungsstatus 1 bestehen keine Behandlungsunterschiede. Bezüglich der Subgruppenvariable ECOG-Leistungsstatus zeigen sich keine konsistenten Effekte über mehrere Endpunkte hinweg, daher wird von keiner relevanten Effektmodifikation ausgegangen. Im Hinblick auf die Problematik des multiplen Testens, insbesondere im Zusammenhang mit der großen Anzahl an Tests, die für die Subgruppenanalysen durchgeführt werden, wird insgesamt nur von einer scheinbaren Effektmodifikation als Folge eines falsch positiven Interaktionstests ausgegangen.



Test for overall effect on KEYNOTE 859 + KEYNOTE 062 + KEYNOTE 590 within each subgroup: (0, p-value: 0.005); (1, p-value: 0.733);

n.c.: not calculated

KEYNOTE 859 (Database Cutoff Date: 22AUG2023): Based on Cox model with treatment as a covariate

KEYNOTE 062 (Database Cutoff Date: 19APR2021): Based on Cox model with treatment as a covariate

KEYNOTE 590 (Database Cutoff Date: 09JUL2021): Based on Cox model with treatment as a covariate

Overall: Based on Cox model with treatment as a covariate and stratified by study

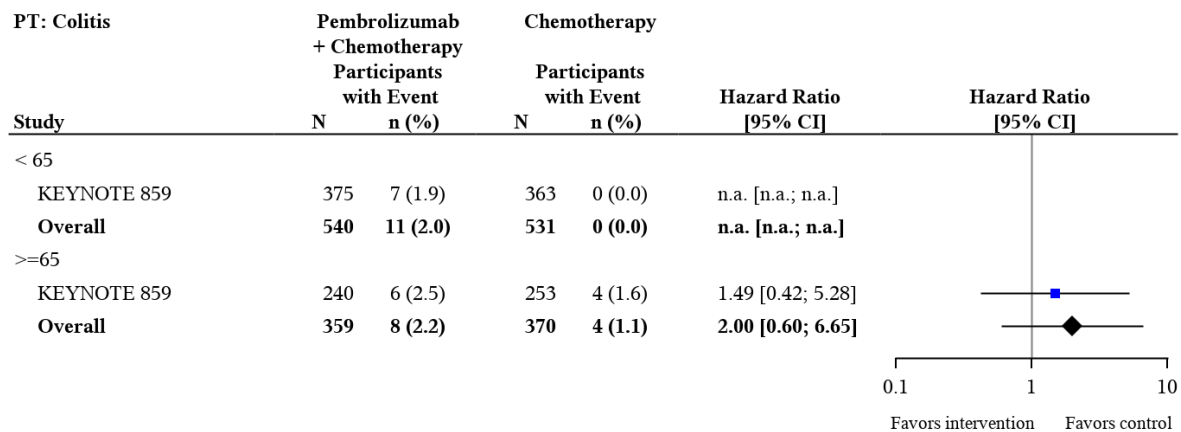
Abbildung 205: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) - PT Pneumonie: Subgruppenanalyse nach ECOG-Leistungsstatus

Tabelle 4-134: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest (p < 0,05) für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT) PT Kolitis aus der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts aus der Meta-Analyse

Studie: KEYNOTE 859 + KEYNOTE 062 + KEYNOTE 590 <sup>a</sup>	Pembrolizumab + Chemotherapie			Chemotherapie			Pembrolizumab + Chemotherapie vs. Chemotherapie		p-Wert für Interaktionstest <sup>f</sup>
	N <sup>b</sup>	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>c</sup> in Wochen [95 %-KI]	N <sup>b</sup>	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>c</sup> in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio <sup>d</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>d,e</sup>	
<b>SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts - PT<sup>g</sup>: Kolitis</b>									
Alter (Jahre)									
< 65	540	11 (2,0)	Nicht erreicht [-; -]	531	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0,002	0,018
≥ 65	359	8 (2,2)	Nicht erreicht [-; -]	370	4 (1,1)	Nicht erreicht [-; -]	2,00 [0,60; 6,65]	0,258	

a: Datenschnitt: 22. August 2023 (KEYNOTE 859), 19. April 2021 (KEYNOTE 062), 09. Juli 2021 (KEYNOTE 590)  
b: Anzahl an Patient:innen: All-Participants-as-Treated Population mit CPS ≥ 1 (KEYNOTE 859, KEYNOTE 062), All-Participants-as-Treated Population mit Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs, Siewert Typ I und CPS ≥ 1 (KEYNOTE 590)  
c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten  
d: Cox-Regressions-Modell mit Behandlung als Kovariate mit Konfidenzintervall nach Wald, stratifiziert nach Studie  
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), stratifiziert nach Studie  
g: Ein spezifisches unerwünschtes Ereignis wird 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 und ein signifikanter Unterschied bei Betrachtung der Zielpopulation vorliegt (p ≥ 0,05) und der p-Wert der Interaktion kleiner 0,05 ist  
CPS: Combined Positive Score; KI: Konfidenzintervall; n.a.: not applicable (nicht anwendbar); PT: Preferred Terms; SOC: Systemorganklasse

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von  $p = 0,018$  für den PT Kolitis bei den Schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen zeigt sich hinsichtlich des Alters eine Effektmodifikation. In der Subgruppe der Patient:innen  $< 65$  Jahre zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie. In der Subgruppe der Patient:innen  $\geq 65$  Jahre bestehen keine Behandlungsunterschiede. Bezüglich der Subgruppenvariable Alter zeigen sich keine konsistenten Effekte über mehrere Endpunkte hinweg, daher wird von keiner relevanten Effektmodifikation ausgegangen. Im Hinblick auf die Problematik des multiplen Testens, insbesondere im Zusammenhang mit der großen Anzahl an Tests, die für die Subgruppenanalysen durchgeführt werden, wird insgesamt nur von einer scheinbaren Effektmodifikation als Folge eines falsch positiven Interaktionstests ausgegangen.



**Test for overall effect on KEYNOTE 859 + KEYNOTE 062 + KEYNOTE 590 within each subgroup:**

(< 65, p-value: 0.002); (>=65, p-value: 0.258);

n.a.: not applicable.

Studies not fulfilling the incidence criteria do not appear on this forest plot.

KEYNOTE 859 (Database Cutoff Date: 22AUG2023): Based on Cox model with treatment as a covariate

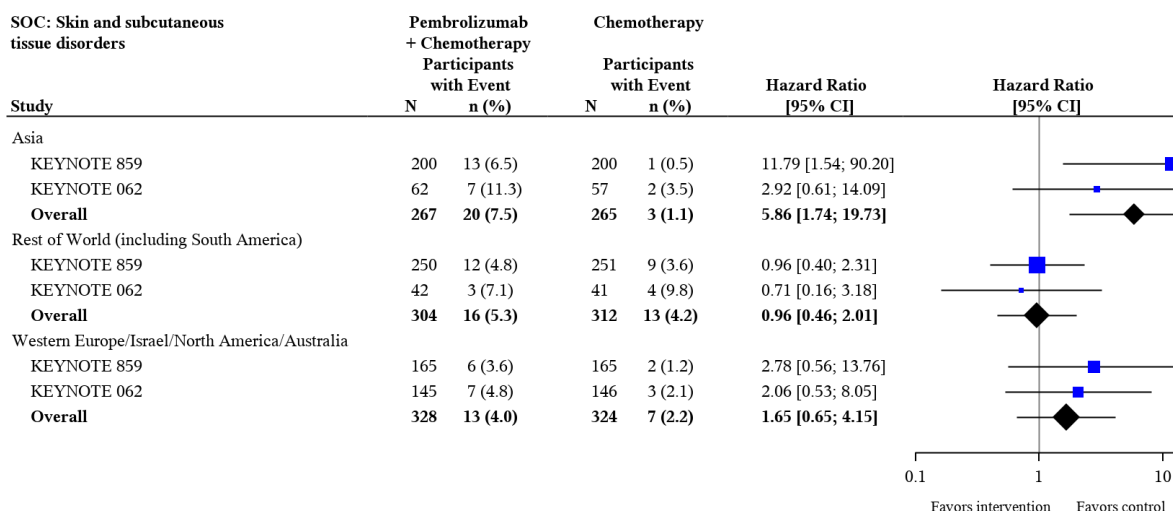
Overall: Based on Cox model with treatment as a covariate and stratified by study

Abbildung 206: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) - PT Kolitis: Subgruppenanalyse nach Alter

Tabelle 4-135: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ( $p < 0,05$ ) für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (gegliedert nach SOC und PT) SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes aus der Meta-Analyse (Teil 1: SOC)

Studie: KEYNOTE 859 + KEYNOTE 062 + KEYNOTE 590 <sup>a</sup>	Pembrolizumab + Chemotherapie			Chemotherapie			Pembrolizumab + Chemotherapie vs. Chemotherapie		p-Wert für Interaktionstest <sup>f</sup>
	N <sup>b</sup>	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>c</sup> in Wochen [95 %-KI]	N <sup>b</sup>	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>c</sup> in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio <sup>d</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>d,e</sup>	
<b>SOC<sup>g</sup>: Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>									
Region									
West-Europa / Israel / Nordamerika / Australien	328	13 (4,0)	Nicht erreicht [-; -]	324	7 (2,2)	Nicht erreicht [-; -]	1,65 [0,65; 4,15]	0,290	0,040
Asien	267	20 (7,5)	Nicht erreicht [-; -]	265	3 (1,1)	Nicht erreicht [-; -]	5,86 [1,74; 19,73]	0,004	
Rest der Welt (einschließlich Südamerika)	304	16 (5,3)	Nicht erreicht [-; -]	312	13 (4,2)	Nicht erreicht [-; -]	0,96 [0,46; 2,01]	0,908	
<p>a: Datenschnitt: 22. August 2023 (KEYNOTE 859), 19. April 2021 (KEYNOTE 062), 09. Juli 2021 (KEYNOTE 590)</p> <p>b: Anzahl an Patient:innen: All-Participants-as-Treated Population mit CPS <math>\geq 1</math> (KEYNOTE 859, KEYNOTE 062), All-Participants-as-Treated Population mit Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs, Siewert Typ I und CPS <math>\geq 1</math> (KEYNOTE 590)</p> <p>c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten</p> <p>d: Cox-Regressions-Modell mit Behandlung als Kovariate mit Konfidenzintervall nach Wald, stratifiziert nach Studie</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), stratifiziert nach Studie</p> <p>g: Eine Systemorganklasse wird 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 und ein signifikanter Unterschied bei Betrachtung der Zielpopulation vorliegt (<math>p \geq 0,05</math>) und der p-Wert der Interaktion kleiner 0,05 ist</p> <p>CPS: Combined Positive Score; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; KI: Konfidenzintervall; SOC: Systemorganklasse</p>									

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von  $p = 0,040$  für die SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes bei den Schwere unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad 3-5) zeigt sich hinsichtlich der Region eine Effektmodifikation. In der Subgruppe der asiatischen Patient:innen zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie. In den beiden anderen Subgruppenkategorien bestehen keine Behandlungsunterschiede. Bezüglich der Subgruppenvariable Region zeigen sich keine konsistenten Effekte über mehrere Endpunkte hinweg, daher wird von keiner relevanten Effektmodifikation ausgegangen. Im Hinblick auf die Problematik des multiplen Testens, insbesondere im Zusammenhang mit der großen Anzahl an Tests, die für die Subgruppenanalysen durchgeführt werden, wird insgesamt nur von einer scheinbaren Effektmodifikation als Folge eines falsch positiven Interaktionstests ausgegangen.



Test for overall effect on KEYNOTE 859 + KEYNOTE 062 + KEYNOTE 590 within each subgroup: (Asia, p-value: 0.004); (Rest of World (including South America), p-value: 0.908); (Western Europe/Israel/North America/Australia, p-value: 0.290); KEYNOTE 859 (Database Cutoff Date: 22AUG2023): Based on Cox model with treatment as a covariate KEYNOTE 062 (Database Cutoff Date: 19APR2021): Based on Cox model with treatment as a covariate KEYNOTE 590 (Database Cutoff Date: 09JUL2021): Based on Cox model with treatment as a covariate Overall: Based on Cox model with treatment as a covariate and stratified by study

Abbildung 207: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) – SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes: Subgruppenanalyse nach Region

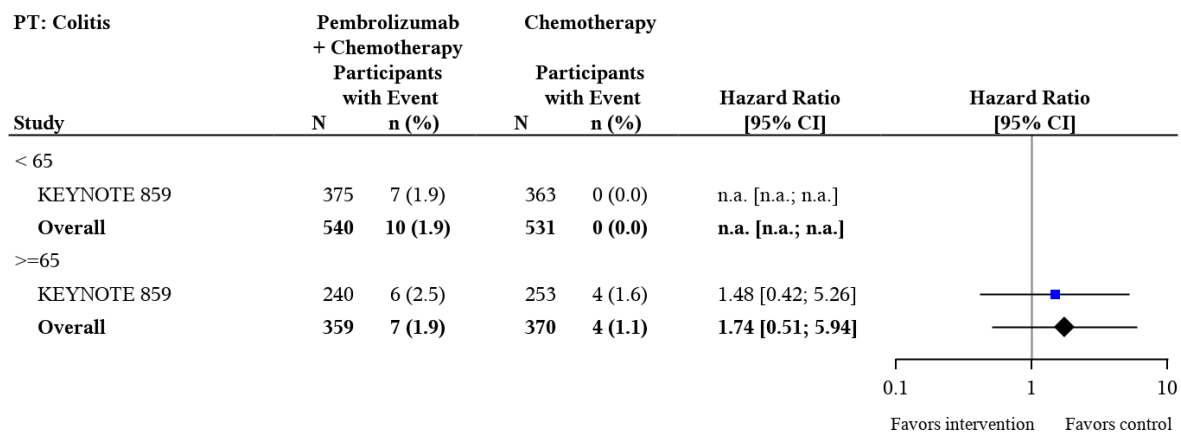
Tabelle 4-136: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest (p < 0,05) für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (gegliedert nach SOC und PT) PT Kolitis und PT Obstruktion des Magens aus der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts und PT Thrombozytenzahl vermindert aus der SOC Untersuchungen aus der Meta-Analyse (Teil 2: PT)

Studie: KEYNOTE 859 + KEYNOTE 062 + KEYNOTE 590 <sup>a</sup>	Pembrolizumab + Chemotherapie			Chemotherapie			Pembrolizumab + Chemotherapie vs. Chemotherapie		p-Wert für Interaktionstest <sup>f</sup>
	N <sup>b</sup>	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>c</sup> in Wochen [95 %-KI]	N <sup>b</sup>	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>c</sup> in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio <sup>d</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>d,e</sup>	
<b>SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts - PT<sup>g</sup>: Kolitis</b>									
Alter (Jahre)									
< 65	540	10 (1,9)	Nicht erreicht [-; -]	531	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0,004	0,017
≥ 65	359	7 (1,9)	Nicht erreicht [-; -]	370	4 (1,1)	Nicht erreicht [-; -]	1,74 [0,51; 5,94]	0,379	
<b>SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts - PT<sup>g</sup>: Obstruktion des Magens</b>									
ECOG-Leistungsstatus									
0	355	5 (1,4)	Nicht erreicht [-; -]	366	3 (0,8)	Nicht erreicht [-; -]	1,56 [0,37; 6,57]	0,541	< 0,001
1	544	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	535	10 (1,9)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	< 0,001	



Studie: KEYNOTE 859 + KEYNOTE 062 + KEYNOTE 590 <sup>a</sup>	Pembrolizumab + Chemotherapie			Chemotherapie			Pembrolizumab + Chemotherapie vs. Chemotherapie		p-Wert für Interaktionstest <sup>f</sup>
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)	N <sup>b</sup>	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>c</sup> in Wochen [95 %-KI]	N <sup>b</sup>	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>c</sup> in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio <sup>d</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>d,e</sup>	
<b>SOC: Untersuchungen - PT<sup>g</sup>: Thrombozytenzahl vermindert</b>									
Alter (Jahre)									
< 65	540	38 (7,0)	Nicht erreicht [-; -]	531	12 (2,3)	Nicht erreicht [-; -]	3,01 [1,57; 5,77]	< 0,001	0,025
≥ 65	359	20 (5,6)	Nicht erreicht [-; -]	370	18 (4,9)	Nicht erreicht [-; -]	1,09 [0,57; 2,06]	0,799	
<p>a: Datenschnitt: 22. August 2023 (KEYNOTE 859), 19. April 2021 (KEYNOTE 062), 09. Juli 2021 (KEYNOTE 590)</p> <p>b: Anzahl an Patient:innen: All-Participants-as-Treated Population mit CPS ≥ 1 (KEYNOTE 859, KEYNOTE 062), All-Participants-as-Treated Population mit Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs, Siewert Typ I und CPS ≥ 1 (KEYNOTE 590)</p> <p>c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten</p> <p>d: Cox-Regressions-Modell mit Behandlung als Kovariate mit Konfidenzintervall nach Wald, stratifiziert nach Studie</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), stratifiziert nach Studie</p> <p>g: Ein spezifisches unerwünschtes Ereignis wird 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 und ein signifikanter Unterschied bei Betrachtung der Zielpopulation vorliegt (p ≥ 0,05) und der p-Wert der Interaktion kleiner 0,05 ist</p> <p>CPS: Combined Positive Score; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; KI: Konfidenzintervall; n.a.: not applicable (nicht anwendbar); PT: Preferred Terms; SOC: Systemorganklasse</p>									

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von  $p = 0,017$  für den PT Kolitis bei den Schwere unerwünschten Ereignissen zeigt sich hinsichtlich des Alters eine Effektmodifikation. In der Subgruppe der Patient:innen < 65 Jahre zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie. In der Subgruppe der Patient:innen ≥ 65 Jahre bestehen keine Behandlungsunterschiede. Bezüglich der Subgruppenvariable Alter zeigen sich keine konsistenten Effekte über mehrere Endpunkte hinweg, daher wird von keiner relevanten Effektmodifikation ausgegangen. Im Hinblick auf die Problematik des multiplen Testens, insbesondere im Zusammenhang mit der großen Anzahl an Tests, die für die Subgruppenanalysen durchgeführt werden, wird insgesamt nur von einer scheinbaren Effektmodifikation als Folge eines falsch positiven Interaktionstests ausgegangen.



**Test for overall effect on KEYNOTE 859 + KEYNOTE 062 + KEYNOTE 590 within each subgroup:**

(< 65, p-value: 0.004); (>=65, p-value: 0.379);

n.a.: not applicable.

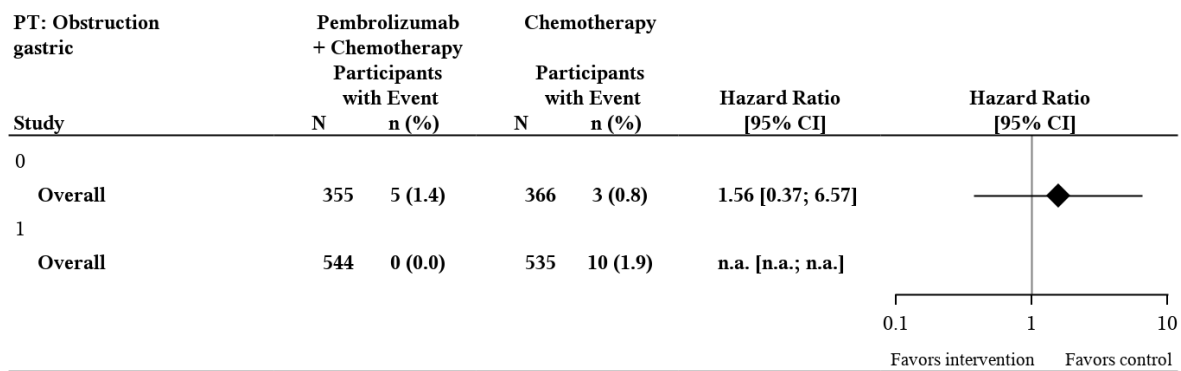
Studies not fulfilling the incidence criteria do not appear on this forest plot.

KEYNOTE 859 (Database Cutoff Date: 22AUG2023): Based on Cox model with treatment as a covariate

Overall: Based on Cox model with treatment as a covariate and stratified by study

Abbildung 208: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) - PT Kolitis: Subgruppenanalyse nach Alter

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von  $p < 0,001$  für den PT Obstruktion des Magens bei den Schwere unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad 3-5) zeigt sich hinsichtlich des ECOG-Leistungsstatus eine Effektmodifikation. In der Subgruppe der Patient:innen mit ECOG-Leistungsstatus 1 zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie gegenüber Placebo in Kombination mit Chemotherapie. In der Subgruppe der Patient:innen mit ECOG-Leistungsstatus 0 bestehen keine Behandlungsunterschiede. Bezüglich der Subgruppenvariable ECOG-Leistungsstatus zeigen sich keine konsistenten Effekte über mehrere Endpunkte hinweg, daher wird von keiner relevanten Effektmodifikation ausgegangen. Im Hinblick auf die Problematik des multiplen Testens, insbesondere im Zusammenhang mit der großen Anzahl an Tests, die für die Subgruppenanalysen durchgeführt werden, wird insgesamt nur von einer scheinbaren Effektmodifikation als Folge eines falsch positiven Interaktionstests ausgegangen.



Test for overall effect on KEYNOTE 859 + KEYNOTE 062 + KEYNOTE 590 within each subgroup:

(0, p-value: 0.541); (1, p-value: < 0.001);

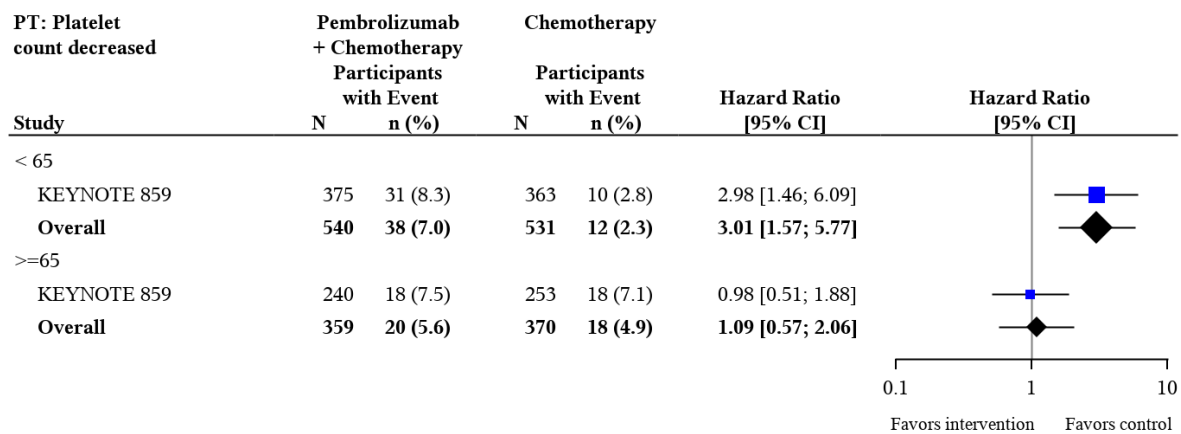
n.a.: not applicable.

Studies not fulfilling the incidence criteria do not appear on this forest plot.

Overall: Based on Cox model with treatment as a covariate and stratified by study

Abbildung 209: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) - PT Obstruktion des Magens: Subgruppenanalyse nach ECOG-Leistungsstatus

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von  $p = 0,025$  für den PT Thrombozytenzahl vermindert bei den Schwere unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad 3-5) zeigt sich hinsichtlich des Alters eine Effektmodifikation. In der Subgruppe der Patient:innen < 65 Jahre zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie. In der Subgruppe der Patient:innen  $\geq 65$  Jahre bestehen keine Behandlungsunterschiede. Bezüglich der Subgruppenvariable Alter zeigen sich keine konsistenten Effekte über mehrere Endpunkte hinweg, daher wird von keiner relevanten Effektmodifikation ausgegangen. Im Hinblick auf die Problematik des multiplen Testens, insbesondere im Zusammenhang mit der großen Anzahl an Tests, die für die Subgruppenanalysen durchgeführt werden, wird insgesamt nur von einer scheinbaren Effektmodifikation als Folge eines falsch positiven Interaktionstests ausgegangen.



Test for overall effect on KEYNOTE 859 + KEYNOTE 062 + KEYNOTE 590 within each subgroup:

(< 65, p-value: < 0.001); (>=65, p-value: 0.799);

Studies not fulfilling the incidence criteria do not appear on this forest plot.

KEYNOTE 859 (Database Cutoff Date: 22AUG2023): Based on Cox model with treatment as a covariate

Overall: Based on Cox model with treatment as a covariate and stratified by study

Abbildung 210: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) - PT Thrombozytenzahl vermindert: Subgruppenanalyse nach Alter

#### 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 859

###### Publikation

Rha SY, Oh DY, Yañez P, Bai Y, Ryu MH, Lee J, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy for HER2-negative advanced gastric cancer (KEYNOTE-859): a multicentre, randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2023;24(11):1181-95 (84)

###### Studienbericht

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) (108)

###### Studienregistereinträge

*ClinicalTrials.gov*

ClinicalTrials.gov. Pembrolizumab (MK-3475) Plus Chemotherapy Versus Placebo Plus Chemotherapy in Participants Gastric or Gastroesophageal Junction (GEJ) Adenocarcinoma (MK-3475-859/KEYNOTE-859). NCT03675737. 2023 (90)

ClinicalTrials.gov. Pembrolizumab (MK-3475) Plus Chemotherapy Versus Placebo Plus Chemotherapy in Participants Gastric or Gastroesophageal Junction (GEJ) Adenocarcinoma (MK-3475-859/KEYNOTE-859)-China Extension. NCT04859582. 2021 (91)

#### *EU Clinical Trials Register*

EU-Clinical Trials Register (EU-CTR). 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). 2018-001757-27. 2018 (92)

#### *ICTRP Search Portal*

WHO International Clinical Trial Registry Platform (ICTRP). 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). NCT03675737. 2023 (93)

WHO International Clinical Trial Registry Platform (ICTRP). 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. EUCTR2018-001757-27-GB. 2020 (94)

WHO International Clinical Trial Registry Platform (ICTRP). 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). NCT04859582. 2021 (95)

## **KEYNOTE 590**

### *Publikation*

Kojima T, Hara H, Tsuji A, Yasui H, Muro K, Satoh T, et al. First-line pembrolizumab + chemotherapy in Japanese patients with advanced/metastatic esophageal cancer from KEYNOTE-590. *Esophagus*. 2022;19(4):683-92. (89)

Sun JM, Shen L, Shah MA, Enzinger P, Adenis A, Doi T, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for first-line treatment of advanced oesophageal cancer (KEYNOTE-590): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet*. 2021;398(10302):759-71. (87)

### ***Studienbericht***

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). (109)

### ***Studienregistereinträge***

#### *EU Clinical Trials Register*

EU-Clinical Trials Register (EU-CTR). 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). 2017-000958-19. 2017. (96)

#### *ICTRP Search Portal*

WHO International Clinical Trial Registry Platform (ICTRP). 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. EUCTR2017-000958-19-DE. 2023. (97)

## **KEYNOTE 062**

### ***Publikation***

Satake H, Lee KW, Chung HC, Lee J, Yamaguchi K, Chen JS, et al. Pembrolizumab or pembrolizumab plus chemotherapy versus standard of care chemotherapy in patients with advanced gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma: Asian subgroup analysis of KEYNOTE-062. *Jpn J Clin Oncol.* 2023;53(3):221-9. (85)

Shitara K, Van Cutsem E, Bang YJ, Fuchs C, Wyrwicz L, Lee KW, et al. Efficacy and Safety of Pembrolizumab or Pembrolizumab Plus Chemotherapy vs Chemotherapy Alone for Patients With First-line, Advanced Gastric Cancer: The KEYNOTE-062 Phase 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2020;6(10):1571-80. (86)

Van Cutsem, E., Valderrama A, Bang Y-J, Fuchs CS, Shitara K, Janjigian YY, et al. Quality of life with first-line pembrolizumab for PD-L1-positive advanced gastric/gastroesophageal junction adenocarcinoma: results from the randomised phase III KEYNOTE-062 study. *ESMO Open* 2021;4(6). (88)

Muro K, Shitara K, Yamaguchi K, Yoshikawa T, Satake H, Hara H, et al. Efficacy of Pembrolizumab Monotherapy in Japanese Patients with Advanced Gastric or Gastroesophageal Junction Cancer. *J Gastrointest Cancer.* 2023;54(3):951-61. (83)

### ***Studienbericht***

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. (110)

### ***Studienregistereinträge***

#### *ClinicalTrials.gov*

ClinicalTrials.gov. Study of Pembrolizumab (MK-3475) as First-Line Monotherapy and Combination Therapy for Treatment of Advanced Gastric or Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma (MK-3475-062/KEYNOTE-062). NCT02494583. 2023. (98)

#### *EU Clinical Trials Register*

EU-Clinical Trials Register (EU-CTR). 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. 2015-000972-88. 2015. (99)

#### *ICTRP Search Portal*

WHO International Clinical Trial Registry Platform (ICTRP). 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. EUCTR2015-000972-88-LT. 2021. (100)

WHO International Clinical Trial Registry Platform (ICTRP). 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. EUCTR2015-000972-88-LV. 2019. (101)

## **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 4-137: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

##### 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 4-138: 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>
1	<Studie 1>	•		•	•
2	<Studie 2>	•		•	
	<Studie 3>	•		•	
1	<Studie 4>		•	•	•
etc.	etc.	etc.	etc.		

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 4-139: Operationalisierung von &lt;Endpunkt xxx&gt;

Studie	Operationalisierung
<Studie 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 4-140: Bewertung des Verzerrungspotenzials für &lt;Endpunkt xxx&gt; in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>

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 4-141: 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)
<Studie 1>	

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 4-142: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

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 4-143: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits-bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

**4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien**

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

Tabelle 4-144: Operationalisierung von &lt;Endpunkt xxx&gt;

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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 4-145: Verzerrungsaspekte für &lt;Endpunkt xxx&gt; – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

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 4-146: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

#### 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 4-147: Operationalisierung von &lt;Endpunkt xxx&gt; – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

*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.***

Nicht zutreffend.

#### **4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen**

*Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).*

Nicht zutreffend.

## 4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

### 4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

*Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.*

Die Ermittlung des Ausmaßes des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens von Pembrolizumab in Kombination mit einer Fluoropyrimidin- und Platin-basierten Chemotherapie wird auf Grundlage der Meta-Analyse patientenindividueller Daten aus den Studien KEYNOTE 859, KEYNOTE 590 und KEYNOTE 062 vorgenommen.

Bei allen drei Studien handelt es sich um randomisierte, multizentrische Phase-III-Studien, in denen die Wirksamkeit und Sicherheit von Pembrolizumab in Kombination mit einer Fluoropyrimidin- und Platin-basierten Chemotherapie gegenüber Placebo in Kombination mit einer Fluoropyrimidin- und Platin-basierten Chemotherapie bei erwachsenen Patient:innen mit lokal fortgeschrittenem nicht resezierbarem oder metastasierendem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs untersucht wurde. Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene jeweils mit „niedrig“ bewertet.

Neben dem Gesamtüberleben und dem Progressionsfreiem Überleben als primäre Endpunkte der Studien, stehen auch weitere patientenrelevante Endpunkte zur Verfügung und ermöglichen somit eine valide Beurteilung des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens von Pembrolizumab in Kombination mit einer Fluoropyrimidin- und Platin-basierten Chemotherapie. Für die vorliegende Nutzenbewertung wurden alle für die Einzelstudien vorgesehenen Analysen patientenrelevanter Endpunkte sowohl für die Einzelstudien als auch für die kombinierten Studiendaten mittels einer Meta-Analyse auf Basis individueller Patientendaten durchgeführt.

Gemäß der VerfO des G-BA entsprechen alle drei Studien der Evidenzstufe Ib (3). Das Verzerrungspotenzial aller Studien wurde als niedrig eingeschätzt, so dass die Studienqualität als hoch zu beurteilen ist (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 ausgegangen werden. Die Ergebnissicherheit wird daher als hoch eingeschätzt.

Insgesamt erlauben die Studien KEYNOTE 859, KEYNOTE 590 und KEYNOTE 062 einen aussagekräftigen Nachweis über den Zusatznutzen von Pembrolizumab in Kombination mit einer Fluoropyrimidin- und Platin-basierten Chemotherapie mit hoher Aussagesicherheit der Ergebnisse. Da drei randomisierte, kontrollierte Studien gegenüber der vom G-BA benannten zVT vorgelegt werden, deren patientenindividuelle Daten mittels einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, lässt sich auf deren Basis ein Beleg für den Zusatznutzen von

Pembrolizumab in Kombination mit einer Fluoropyrimidin- und Platin-basierten 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).

Im Einzelnen begründet sich der medizinische Nutzen und medizinische Zusatznutzen von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie zur Erstlinienbehandlung bei erwachsenen Patient:innen mit lokal fortgeschrittenem nicht resezierbarem oder metastasierendem HER2-negativem 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

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich in der Meta-Analyse ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie (HR [95 %-KI]: 0,77 [0,70; 0,85];  $p < 0,001$ ). Das entspricht einer Verringerung des Sterberisikos für die Patient:innen im Interventionsarm im Vergleich zum Kontrollarm um 23 %. Die mediane Überlebenszeit lag bei Patient:innen, die mit Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie behandelt wurden, im Median bei 12,8 Monaten und bei Patient:innen, die Placebo in Kombination mit Chemotherapie erhalten haben, bei 11,2 Monaten. Die Überlebensrate zu Monat 24 beträgt 28,0 % im Interventionsarm und 18,4 % im Kontrollarm und verdeutlicht damit die Überlegenheit von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie gegenüber Placebo in Kombination mit Chemotherapie.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesamtüberleben ist als niedrig zu bewerten.

Durch eine Behandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie kann von einer gegenüber der zVT bisher nicht erreichten deutlichen Verbesserung des therapielevanten Nutzens ausgegangen werden. Die Überlebensdauer der Patient:innen konnte durch eine Behandlung mit Pembrolizumab verlängert werden.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben ergibt sich somit ein **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen** von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie gegenüber Placebo in Kombination mit Chemotherapie.

## Morbidität

### *Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod*

Für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod zeigt sich in der Meta-Analyse ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie gegenüber Placebo in Kombination mit Chemotherapie (HR [95 %-KI]: 0,72 [0,65; 0,79];  $p < 0,001$ ). Die mediane Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod lag bei Patient:innen, die mit Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie behandelt wurden, bei 8,1 Monaten und bei Patient:innen, die Placebo in Kombination mit Chemotherapie erhalten haben, bei 7,1 Monaten.

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

Durch eine Behandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie kann von einer gegenüber der zVT bisher nicht erreichten deutlichen Verbesserung des therapielevanten Nutzens ausgegangen werden. Die Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod der Patient:innen konnte durch eine Behandlung mit Pembrolizumab verlängert werden.

Für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod ergibt sich somit ein **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen** von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie gegenüber Placebo in Kombination mit Chemotherapie.

### ***Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand***

Für den Endpunkt Krankheitssymptomatik zeigt sich in der Meta-Analyse für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte beim EORTC QLQ-C30 in den Symptomskalen Schlaflosigkeit sowie Verstopfung des EORTC QLQ-C30 jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie (Schlaflosigkeit: HR [95 %-KI]: 0,86 [0,74; 0,99];  $p = 0,033$ ; Verstopfung: HR [95 %-KI]: 0,83 [0,72; 0,95];  $p = 0,008$ ).

Für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte des EORTC QLQ-STO22, lässt sich in der Meta-Analyse in den Symptomskalen Schmerzen sowie Angst jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie feststellen (Schmerzen: HR [95 %-KI]: 0,80 [0,68; 0,94];  $p = 0,008$ ; Angst: HR [95 %-KI]: 0,86 [0,75; 0,99];  $p = 0,034$ ).

Mit wenigen Ausnahmen (Diarrhö, Mundtrockenheit und Körperbild) zeigen sich in den anderen Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-STO22 numerische Vorteile der Therapie mit Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie.

Für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung des Gesundheitszustands bei der VAS des EQ-5D zeigt sich bei der Auswertung zur Verschlechterung um mindestens 15 Punkte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Studienarmen.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand ist als niedrig zu bewerten.

Der Vorteil der Behandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie in der Krankheitssymptomatik stellt eine bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens dar. Für den Endpunkt Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand ergibt sich somit ein **Beleg für einen Zusatznutzen geringen Ausmaßes** von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie gegenüber Placebo in Kombination mit Chemotherapie.

### **Gesundheitsbezogene Lebensqualität**

Für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigt sich in der Meta-Analyse in der Funktionsskala Emotionale Funktion des EORTC QLQ-C30 für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie (HR [95 %-KI]: 0,84 [0,73; 0,96];  $p = 0,013$ ). Das entspricht einer verringerten Wahrscheinlichkeit für eine Verschlechterung des emotionalen Wohlbefindens um 16 %. Für die weiteren Funktionsskalen sowie den globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 war der Unterschied zwischen den Studienarmen nicht statistisch signifikant.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität ist als niedrig zu bewerten.

Der Vorteil der Behandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie in der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität bezüglich der emotionalen Funktion stellt eine bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens dar. Für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität ergibt sich somit ein **Beleg für einen Zusatznutzen geringen Ausmaßes** von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie gegenüber Placebo in Kombination mit Chemotherapie.

### Nebenwirkungen

Bei den Gesamtraten der unerwünschten Ereignisse zeigen sich in der Meta-Analyse keine statistisch signifikanten Unterschiede bei den Endpunkten Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (HR [95 %-KI]: 1,14 [0,99; 1,31];  $p = 0,063$ ) sowie Schwere Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (HR [95 %-KI]: 1,09 [0,98; 1,21];  $p = 0,122$ ). Bei den Therapieabbrüchen wegen unerwünschten Ereignissen zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie (HR [95 %-KI]: 1,28 [1,08; 1,52];  $p = 0,005$ ). Die mediane Zeit bis zum Ereignis war in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei 34,1 % der Patient:innen, die mit Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie behandelt wurden, und 25,7 % der Patient:innen, die Placebo in Kombination mit Chemotherapie erhielten, trat mindestens ein unerwünschtes Ereignis auf, welches zu einem Therapieabbruch führte.

Insgesamt weisen die Ergebnisse nicht darauf hin, dass die Unterschiede zwischen den Studienarmen durch gehäufte Ereignisse einzelner PT oder SOC auftraten. Zudem spiegeln sich diese Ergebnisse nicht in einer reduzierten Wirksamkeit wider.

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

In der Gesamtschau der Ergebnisse des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten ist ein **Zusatznutzen** von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie gegenüber Placebo in Kombination mit Chemotherapie als **nicht belegt** anzusehen.

### Fazit

Die Ableitung des Zusatznutzens für Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie zur Erstlinienbehandlung bei erwachsenen Patient:innen mit lokal fortgeschrittenem nicht resezierbarem oder metastasierendem HER2-negativem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs mit PD-L1-exprimierenden Tumoren ( $CPS \geq 1$ ) basiert auf den drei randomisierten, multizentrischen Phase-III-Studien KEYNOTE 859, KEYNOTE 590 und KEYNOTE 062 und deren meta-analytischer Zusammenfassung.

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

In der Krankheitssymptomatik und in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zeigen sich Vorteile der Therapie mit Pembrolizumab, was besonders in der palliativen Therapiesituation für die Patient:innen bedeutsam ist. Folglich geht die Verlängerung im Gesamtüberleben mit einem verzögerten Einsetzen von Symptomen und einem längeren Erhalt der Lebensqualität einher. Die 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. Bei den Nebenwirkungen zeigten sich trotz der Hinzunahme von Pembrolizumab zu einer Chemotherapie keine Nachteile bei den Schwere- und Schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen. Das Sicherheitsprofil von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie war zudem 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 metastasierendem HER2-negativem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs mit PD-L1-exprimierenden Tumoren ( $CPS \geq 1$ ). In der Gesamtschau ergibt sich somit ein **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen** von Pembrolizumab in Kombination mit 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 4-148: 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-negativen Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs bei Erwachsenen mit PD-L1-exprimierenden Tumoren ( $CPS \geq 1$ )	Beleg für einen beträchtlichen
CPS: Combined Positive Score; 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 2005<sup>18</sup>, Molenberghs 2010<sup>19</sup>). 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 2006<sup>20</sup>) 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 2006<sup>21</sup>) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
- Untersuchungen zur Robustheit
- ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

*Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.*

Nicht zutreffend.

---

<sup>18</sup> Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.

<sup>19</sup> 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.

<sup>20</sup> Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.

<sup>21</sup> Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.

#### 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](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](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](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. 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]
27. 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](https://register.awmf.org/assets/guidelines/032-051OL1_S3_Psychoonkologische_Beratung_Behandlung_2014-01_abgelaufen.pdf).  
[Zugriff am: 13.11.2023]
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](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](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/021-013l\\_S2k\\_Refluxkrankheit\\_2014-05-abgelaufen.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/021-013l_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. Watt E, Whyte F. The experience of dysphagia and its effect on the quality of life of patients with oesophageal cancer. *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2003;12(2):183-93.
56. Blazeby JM, Conroy T, Hammerlid E, Fayers P, Sezer O, Koller M, et al. Clinical and psychometric validation of an EORTC questionnaire module, the EORTC QLQ-OES18, to assess quality of life in patients with oesophageal cancer. *Eur J Cancer*. 2003;39(10):1384-94.
57. Blazeby JM, Alderson D, Winstone K, Steyn R, Hammerlid E, Arraras J, Farndon JR. Development of an EORTC questionnaire module to be used in quality of life

- assessment for patients with oesophageal cancer. The EORTC Quality of Life Study Group. Eur J Cancer. 1996;32a(11):1912-7.
58. McNair AG, Blazeby JM. Health-related quality-of-life assessment in GI cancer randomized trials: improving the impact on clinical practice. Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res. 2009;9(6):559-67.
59. Andreassen S, Randers I, Naslund E, Stockeld D, Mattiasson AC. Patients' experiences of living with oesophageal cancer. J Clin Nurs. 2006;15(6):685-95.
60. Revicki DA, Wood M, Maton PN, Sorensen S. The impact of gastroesophageal reflux disease on health-related quality of life. Am J Med. 1998;104(3):252-8.
61. Boyce HW, Jr. Palliation of Dysphagia of Esophageal Cancer by Endoscopic Lumen Restoration Techniques. Cancer Control. 1999;6(1):73-83.
62. Rothwell JF, Feehan E, Reid I, Walsh TN, Hennessy TP. Delay in treatment for oesophageal cancer. Br J Surg. 1997;84(5):690-3.
63. Pickard AS, Wilke CT, Lin HW, Lloyd A. Health utilities using the EQ-5D in studies of cancer. Pharmacoeconomics. 2007;25(5):365-84.
64. The EuroQol Research Foundation. EQ-5D Terminology (Version 11 JAN 2022). 2022. Verfügbar unter: <https://euroqol.org/support/terminology/>. [Zugriff am: 09.05.2022]
65. 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.
66. 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.
67. Pickard AS, Neary MP, Cella D. Estimation of minimally important differences in EQ-5D utility and VAS scores in cancer. Health Qual Life Outcomes. 2007;5:70.
68. 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](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]
69. Food and Drug Administration. Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics - Guidance for Industry. Stand: Dezember. 2018.
70. Chang VT, Hwang SS, Feuerman M, Kasimis BS. Symptom and quality of life survey of medical oncology patients at a veterans affairs medical center: a role for symptom assessment. Cancer. 2000;88(5):1175-83.
71. Holland JC, Breitbart WS, Jacobsen PB, Lederberg MS, Loscalzo MJ, McCorkle R. Psycho-Oncology. 2nd Edition: Oxford University Press, Inc.; 2010.
72. 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.

73. 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.
74. 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.
75. Pendergrass JC, Targum SD, Harrison JE. Cognitive Impairment Associated with Cancer: A Brief Review. *Innov Clin Neurosci.* 2018;15(1-2):36-44.
76. 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.
77. Myers JS. Chemotherapy-related cognitive impairment: the breast cancer experience. *Oncol Nurs Forum.* 2012;39(1):E31-40.
78. Miettinen O, Nurminen M. Comparative analysis of two rates. *Stat Med.* 1985;4(2):213-26.
79. 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.
80. 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.
81. 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](https://www.mds-ev.de/fileadmin/dokumente/Publicationen/GKV/Begutachtungsgrundlagen_GKV/subgruppen-gutachten.pdf). [Zugriff am: 30.05.2021]
82. European Medicines Agency (EMA). EMA/CHMP/539146/2013 - Guideline on the investigation of subgroups in confirmatory clinical trials. Stand: 31. Januar 2019.
83. Muro K, Shitara K, Yamaguchi K, Yoshikawa T, Satake H, Hara H, et al. Efficacy of Pembrolizumab Monotherapy in Japanese Patients with Advanced Gastric or Gastroesophageal Junction Cancer. *J Gastrointest Cancer.* 2023;54(3):951-61.
84. Rha SY, Oh DY, Yañez P, Bai Y, Ryu MH, Lee J, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy for HER2-negative advanced gastric cancer (KEYNOTE-859): a multicentre, randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2023;24(11):1181-95.
85. Satake H, Lee KW, Chung HC, Lee J, Yamaguchi K, Chen JS, et al. Pembrolizumab or pembrolizumab plus chemotherapy versus standard of care chemotherapy in patients with advanced gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma: Asian subgroup analysis of KEYNOTE-062. *Jpn J Clin Oncol.* 2023;53(3):221-9.
86. Shitara K, Van Cutsem E, Bang YJ, Fuchs C, Wyrwicz L, Lee KW, et al. Efficacy and Safety of Pembrolizumab or Pembrolizumab Plus Chemotherapy vs Chemotherapy Alone for Patients With First-line, Advanced Gastric Cancer: The KEYNOTE-062 Phase 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2020;6(10):1571-80.
87. Sun JM, Shen L, Shah MA, Enzinger P, Adenis A, Doi T, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for first-line treatment of advanced oesophageal cancer (KEYNOTE-590): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet.* 2021;398(10302):759-71.
88. Van Cutsem E, Valderrama A, Bang Y-J, Fuchs CS, Shitara K, Janjigian YY, et al. Quality of life with first-line pembrolizumab for PD-L1-positive advanced

- gastric/gastroesophageal junction adenocarcinoma: results from the randomised phase III KEYNOTE-062 study. ESMO Open 2021;4(6).
89. Kojima T, Hara H, Tsuji A, Yasui H, Muro K, Satoh T, et al. First-line pembrolizumab + chemotherapy in Japanese patients with advanced/metastatic esophageal cancer from KEYNOTE-590. *Esophagus*. 2022;19(4):683-92.
  90. ClinicalTrials.gov. Pembrolizumab (MK-3475) Plus Chemotherapy Versus Placebo Plus Chemotherapy in Participants Gastric or Gastroesophageal Junction (GEJ) Adenocarcinoma (MK-3475-859/KEYNOTE-859). NCT03675737. 2023. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03675737>. [Zugriff am: 12.11.2023]
  91. ClinicalTrials.gov. Pembrolizumab (MK-3475) Plus Chemotherapy Versus Placebo Plus Chemotherapy in Participants Gastric or Gastroesophageal Junction (GEJ) Adenocarcinoma (MK-3475-859/KEYNOTE-859)-China Extension. NCT04859582. 2021. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04859582>. [Zugriff am: 12.11.2023]
  92. EU-Clinical Trials Register (EU-CTR). 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). 2018-001757-27. 2018. Verfügbar unter: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-001757-27>. [Zugriff am: 12.11.2023]
  93. WHO International Clinical Trial Registry Platform (ICTRP). 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). NCT03675737. 2023. Verfügbar unter: <https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03675737>. [Zugriff am: 12.11.2023]
  94. WHO International Clinical Trial Registry Platform (ICTRP). 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. EUCTR2018-001757-27-GB. 2020. Verfügbar unter: <https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-001757-27-GB>. [Zugriff am: 12.11.2023]
  95. WHO International Clinical Trial Registry Platform (ICTRP). 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). NCT04859582. 2021. Verfügbar unter: <https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04859582>. [Zugriff am: 12.11.2023]
  96. EU-Clinical Trials Register (EU-CTR). 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). 2017-000958-19. 2017. Verfügbar unter:



- <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-000958-19>.  
[Zugriff am: 12.11.2023]
97. WHO International Clinical Trial Registry Platform (ICTRP). 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. EUCTR2017-000958-19-DE 2023. Verfügbar unter: <https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-000958-19-DE>. [Zugriff am: 12.11.2023]
98. ClinicalTrials.gov. Study of Pembrolizumab (MK-3475) as First-Line Monotherapy and Combination Therapy for Treatment of Advanced Gastric or Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma (MK-3475-062/KEYNOTE-062). NCT02494583. 2023. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02494583>. [Zugriff am: 12.11.2023]
99. EU-Clinical Trials Register (EU-CTR). 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. 2015-000972-88. 2015. Verfügbar unter: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2015-000972-88>. [Zugriff am: 12.11.2023]
100. WHO International Clinical Trial Registry Platform (ICTRP). 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. EUCTR2015-000972-88-LT. 2021. Verfügbar unter: <https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-000972-88-LT>. [Zugriff am: 12.11.2023]
101. WHO International Clinical Trial Registry Platform (ICTRP). 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. EUCTR2015-000972-88-LV. 2019. Verfügbar unter: <https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-000972-88-LV>. [Zugriff am: 12.11.2023]
102. MSD Sharp & Dohme GmbH. Modul 4A - Pembrolizumab (KEYTRUDA®). Erstlinienbehandlung des lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierenden Ösophaguskarzinoms oder des HER2-negativen Adenokarzinoms des gastroösophagealen Übergangs bei Erwachsenen mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS  $\geq$  10). 2021. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5204/2021\\_11\\_12\\_Modul4A\\_Pembrolizumab.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5204/2021_11_12_Modul4A_Pembrolizumab.pdf). [Zugriff am: 29.11.2023]
103. MSD Sharp & Dohme GmbH. Anhang 4-G - Pembrolizumab (KEYTRUDA®). Erstlinienbehandlung des lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder

- metastasierenden Ösophaguskarzinoms oder des HER2- negativen Adenokarzinoms des gastroösophagealen Übergangs bei Erwachsenen mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS  $\geq$  10). 2021. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5205/2021\\_11\\_12\\_Modul4A\\_Pembrolizumab\\_Anhang4G.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5205/2021_11_12_Modul4A_Pembrolizumab_Anhang4G.pdf). [Zugriff am: 29.11.2023]
104. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Pembrolizumab (Karzinom des Ösophagus oder gastroösophagealen Übergangs) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Dossierbewertung. IQWiG-Berichte – Nr. 1292. 2022.
  105. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Pembrolizumab (Karzinom des Ösophagus oder gastroösophagealen Übergangs) – Addendum zum Auftrag A21-144. IQWiG-Berichte – Nr. 1334. 2022.
  106. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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.
  107. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Zusammenfassende Dokumentation über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V): Pembrolizumab. 2022.
  108. Merck & Co. Inc., Kenilworth NJ, USA. Studienbericht KEYNOTE 859: 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). 2023.
  109. Merck & Co. Inc., Kenilworth NJ, USA. Studienbericht KEYNOTE 590: 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. 2021.
  110. Merck & Co. Inc., Kenilworth NJ, USA. Studienbericht KEYNOTE 062: 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. 2019.
  111. 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 (3<sup>rd</sup> Edition). Publiziert durch: European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC). 2001.

**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):

<b>Datenbankname</b>	EMBASE	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	07.11.2016	
<b>Zeitsegment</b>	1974 to 2016 November 04	
<b>Suchfilter</b>	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle <sup>22</sup> ] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
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

<sup>22</sup> 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**

<b>Datenbankname</b>	Embase Classic+Embase 1947 to 2023 November 10 [emczd];	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	12.11.2023	
<b>Zeitsegment</b>	1947 to 2023 November 10	
<b>Suchfilter</b>	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
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

<b>Datenbankname</b>	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];	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	12.11.2023	
<b>Zeitsegment</b>	1946 to November 10, 2023	
<b>Suchfilter</b>	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	exp Stomach Neoplasms/ or exp Esophageal Neoplasms/ or exp Esophagogastric Junction/ or exp Adenocarcinoma/	581113
2	(Gastric* or Stomach* or Gastro?esophageal* or Esophagogastri* or Oesophagogastri* 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

#	Suchbegriffe	Ergebnis
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

<b>Datenbankname</b>	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];
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid
<b>Datum der Suche</b>	12.11.2023
<b>Zeitsegment</b>	October 2023; 2005 to November 8, 2023; 1st Quarter 2016; 4th Quarter 2016; 1st Quarter 2016
<b>Suchfilter</b>	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), 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:

<b>Studienregister/ Studienergebnisdatenbank</b>	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a>
<b>Datum der Suche</b>	07.11.2016
<b>Eingabeoberfläche</b>	Standard Search
<b>Suchstrategie</b>	linagliptin OR BI 1356
<b>Treffer</b>	169

**Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**

<b>Studienregister</b>	ClinicalTrials.gov	
<b>Internetadresse</b>	<a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced">https://clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced</a>	
<b>Datum der Suche</b>	12.11.2023	
<b>Eingabeoberfläche</b>	Advanced Search	
<b>Suchstrategie</b>	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	
<b>Treffer</b>	<b>157</b>	

<b>Studienregister</b>	EU Clinical Trials Register
<b>Internetadresse</b>	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search</a>
<b>Datum der Suche</b>	12.11.2023
<b>Suchstrategie</b>	(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)
<b>Treffer</b>	<b>35</b>

<b>Studienregister</b>	WHO International Clinical Trial Registry Platform	
<b>Internetadresse</b>	<a href="https://trialsearch.who.int/AdvSearch.aspx">https://trialsearch.who.int/AdvSearch.aspx</a>	
<b>Datum der Suche</b>	12.11.2023	
<b>Eingabeoberfläche</b>	Advanced Search	
<b>Suchstrategie</b>	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
<b>Treffer</b>	<b>147</b>	

**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.	Kato K. Shah MA. Enzinger PC. Bennouna J. Shen L. Adenis A. Sun J-M. Cho BC. Ozguroglu M. Kojima T. Kostorov V. Hierro C. Zhu Y. Shah S. Bhagia P. Doi T, (et al.), 2018, Phase III KEYNOTE-590 study of chemotherapy + pembrolizumab versus chemotherapy + placebo as first-line therapy for patients (Pts) with advanced esophageal or esophagogastric junction (E/EGJ) cancer, Annals of oncology : official journal of the european society for medical oncology. Vol.29, pp.viii268-viii269, 2018. United Kingdom NLM, (Medline)	A7 anderer Publikationstyp
2.	Kato K, Shah M, Enzinger P, Bennouna J, Shen L, Adenis A, Sun J, Cho B, Ozguroglu M, Kojima T, Kostorov V, Hierro C, Zhu Y, Shah S, Bhagia P, Doi T, (et al.), 2018, A phase 3 study of chemotherapy + pembrolizumab versus chemotherapy + placebo as first-line therapy for patients with advanced esophageal or esophagogastric junction (E/EGJ) cancer: KEYNOTE-590 - Trial in progress, Annals of Oncology, 29(Supplement 5)	A7 anderer Publikationstyp
3.	Kato K, Shah M.A, Enzinger P, Bennouna J, Shen L, Adenis A, Sun J.-M, Cho B.C, Ozguroglu M, Kojima T, Kostorov V, Hierro C, Zhu Y, McLean L.A, Shah S, Doi T, (et al.), 2019, KEYNOTE-590: Phase III study of first-line chemotherapy with or without pembrolizumab for advanced esophageal cancer, Future Oncology, 15(10) (pp 1057-1066)	A7 anderer Publikationstyp
4.	Tabernero J, Bang Y.-J, Van Cutsem E, Fuchs C.S, Janjigian Y.Y, Bhagia P, Li K, Adelberg D, Qin S.K, (et al.), 2021, KEYNOTE-859: A Phase III study of pembrolizumab plus chemotherapy in gastric/gastroesophageal junction adenocarcinoma, Future Oncology, 17(22) (pp 2847-2855)	A7 anderer Publikationstyp

#### 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	154 (Nr. 1 – 154)	3
EU-CTR	35	32 (Nr. 155 – 186)	3
ICTRP	147	141 (Nr. 187 – 327)	6
Summe	339	327	12

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
<b>ClinicalTrials.gov (CT.gov)</b>			
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: 12.11.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02013154">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02013154</a>	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: 12.11.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02178722">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02178722</a>	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: 12.11.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02268825">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02268825</a>	A7 anderer Publikationstyp
4.	NCT02318901	A Phase Ib/II Study of Pembrolizumab and Monoclonal Antibody Therapy in Patients With Advanced Cancer (PembroMab. ClinicalTrials.gov. 2014. [Zugriffsdatum:	A2 andere Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		12.11.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02318901">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02318901</a>	
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: 12.11.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02335411">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02335411</a>	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: 12.11.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02346955">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02346955</a>	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: 12.11.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02370498">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02370498</a>	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: 12.11.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02393248">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02393248</a>	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: 12.11.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02443324">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02443324</a>	A2 andere Intervention
10.	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: 12.11.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02559687">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02559687</a>	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
11.	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: 12.11.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02563548">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02563548</a>	A1 andere Population
12.	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: 12.11.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02564263">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02564263</a>	A1 andere Population
13.	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: 12.11.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02589496">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02589496</a>	A1 andere Population
14.	NCT02599324	A Phase 1b/2 Study of Ibrutinib Combination Therapy in Selected Advanced Gastrointestinal and Genitourinary Tumors. ClinicalTrials.gov. 2015. [Zugriffsdatum: 12.11.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02599324">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02599324</a>	A2 andere Intervention
15.	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: 12.11.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02635672">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02635672</a>	A2 andere Intervention
16.	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: 12.11.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02689284">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02689284</a>	A2 andere Intervention
17.	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: 12.11.2023]. Verfügbar unter:	A1 andere Population

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

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		<a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02730546">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02730546</a>	
18.	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: 12.11.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02757391">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02757391</a>	A2 andere Intervention
19.	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: 12.11.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02830594">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02830594</a>	A2 andere Intervention
20.	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: 12.11.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02901301">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02901301</a>	A6 anderer Studientyp
21.	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: 12.11.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02903914">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02903914</a>	A2 andere Intervention
22.	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: 12.11.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02918162">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02918162</a>	A1 andere Population
23.	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: 12.11.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02943603">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02943603</a>	A1 andere Population
24.	NCT02952989	A Phase 1, Multicenter, Open-label, Dose-escalation Study of SGN-2FF in Patients With Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2017. [Zugriffsdatum: 12.11.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02952989">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02952989</a>	A2 andere Intervention
25.	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.	A6 anderer Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		ClinicalTrials.gov. 2016. [Zugriffsdatum: 12.11.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02954536">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02954536</a>	
26.	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: 12.11.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03019588">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03019588</a>	A1 andere Population
27.	NCT03043664	Phase Ib/II Study of Pembrolizumab With Lanreotide Depot for Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors. ClinicalTrials.gov. 2017. [Zugriffsdatum: 12.11.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03043664">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03043664</a>	A1 andere Population
28.	NCT03064490	Pembrolizumab, Radiotherapy, and Chemotherapy in Neoadjuvant Treatment of Malignant Esophago-gastric Diseases (PROCEED). ClinicalTrials.gov. 2017. [Zugriffsdatum: 12.11.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03064490">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03064490</a>	A1 andere Population
29.	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: 12.11.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03122548">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03122548</a>	A2 andere Intervention
30.	NCT03196232	Phase 2 Study of Epacadostat (INCB024360) With Pembrolizumab (MK3475) in Metastatic or Unresectable Gastroesophageal Junction and Gastric Adenocarcinoma Requiring Paired Biopsies. ClinicalTrials.gov. 2017. [Zugriffsdatum: 12.11.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03196232">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03196232</a>	A2 andere Intervention
31.	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: 12.11.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03221426">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03221426</a>	A1 andere Population
32.	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: 12.11.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03228667">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03228667</a>	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
33.	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: 12.11.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03236935">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03236935</a>	A2 andere Intervention
34.	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: 12.11.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03257163">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03257163</a>	A1 andere Population
35.	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: 12.11.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03277352">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03277352</a>	A2 andere Intervention
36.	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. [Zugriffsdatum: 12.11.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03321630">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03321630</a>	A1 andere Population
37.	NCT03329950	A Phase 1 Study of CDX-1140 as Monotherapy or in Combination in Patients With Advanced Malignancies. ClinicalTrials.gov. 2017. [Zugriffsdatum: 12.11.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03329950">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03329950</a>	A2 andere Intervention
38.	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: 12.11.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03342937">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03342937</a>	A6 anderer Studientyp
39.	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: 12.11.2023].	A2 andere Intervention



Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03382600">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03382600</a>	
40.	NCT03395847	A Pilot Study of Pembrolizumab Monotherapy in Patients With Previously Treated Advanced Gastroesophageal Adenocarcinoma. ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 12.11.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03395847">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03395847</a>	A2 andere Intervention
41.	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: 12.11.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03407976">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03407976</a>	A1 andere Population
42.	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: 12.11.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03488667">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03488667</a>	A1 andere Population
43.	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. ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 12.11.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03505320">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03505320</a>	A2 andere Intervention
44.	NCT03511222	A Phase IB Trial of Vorolanib (X-82) Combined With Checkpoint Inhibitors in Patients With Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 12.11.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03511222">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03511222</a>	A2 andere Intervention
45.	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: 12.11.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03544723">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03544723</a>	A2 andere Intervention
46.	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	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		Neoadjuvant Chemoradiation: A Window-Of-Opportunity Study. ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 12.11.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03592407">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03592407</a>	
47.	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: 12.11.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03609359">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03609359</a>	A2 andere Intervention
48.	NCT03615326	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). ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 12.11.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03615326">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03615326</a>	A1 andere Population
49.	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: 12.11.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04662710">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04662710</a>	A1 andere Population
50.	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: 12.11.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03621982">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03621982</a>	A2 andere Intervention
51.	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: 12.11.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03724851">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03724851</a>	A2 andere Intervention
52.	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: 12.11.2023]. Verfügbar unter:	A2 andere Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		<a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03735290">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03735290</a>	
53.	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: 12.11.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03775850">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03775850</a>	A2 andere Intervention
54.	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: 12.11.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03797326">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03797326</a>	A1 andere Population
55.	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: 12.11.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03809624">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03809624</a>	A2 andere Intervention
56.	NCT03841110	FT500 as Monotherapy and in Combination With Immune Checkpoint Inhibitors in Subjects With Advanced Solid Tumors (Phase 1). ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 12.11.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03841110">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03841110</a>	A2 andere Intervention
57.	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: 12.11.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03849469">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03849469</a>	A2 andere Intervention
58.	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: 12.11.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03861793">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03861793</a>	A2 andere Intervention
59.	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: 12.11.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03872947">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03872947</a>	A2 andere Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
60.	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: 12.11.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03918499">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03918499</a>	A2 andere Intervention
61.	NCT03921021	Phase 2 Study of Telomelysin (OBP-301) in Combination With Pembrolizumab in Esophagogastric Adenocarcinoma. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 12.11.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03921021">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03921021</a>	A2 andere Intervention
62.	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: 12.11.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03933449">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03933449</a>	A1 andere Population
63.	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: 12.11.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03997448">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03997448</a>	A2 andere Intervention
64.	NCT04007744	Phase I Trial of Sonidegib and Pembrolizumab in Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 12.11.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04007744">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04007744</a>	A2 andere Intervention
65.	NCT04032704	Open-Label Phase 2 Study of Ladiratuzumab Vedotin (LV) for Unresectable Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 12.11.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04032704">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04032704</a>	A2 andere Intervention
66.	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: 12.11.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04044859">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04044859</a>	A2 andere Intervention
67.	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	A2 andere Intervention

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

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		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: 12.11.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04060342">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04060342</a>	
68.	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: 12.11.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04069273">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04069273</a>	A2 andere Intervention
69.	NCT04089904	A Phase II Trial of Neoadjuvant Pembrolizumab for Resectable Early Stage Gastroesophageal Adenocarcinoma. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 12.11.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04089904">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04089904</a>	A1 andere Population
70.	NCT04099277	A Phase 1a/1b Study of LY3435151 Administered to Patients With Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 12.11.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04099277">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04099277</a>	A2 andere Intervention
71.	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. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 12.11.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04099641">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04099641</a>	A2 andere Intervention
72.	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: 12.11.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04114136">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04114136</a>	A2 andere Intervention
73.	NCT04116320	Pilot Evaluation of Focused Ultrasound Ablation and Focused Ultrasound Ablation Plus PD-1 Antibody Blockade in Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 12.11.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04116320">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04116320</a>	A2 andere Intervention
74.	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: 12.11.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04130516">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04130516</a>	A6 anderer Studientyp
75.	NCT04140526	Safety, Pharmacokinetics (PK), and Efficacy of ONC-392 as a Single Agent and in Combination With	A2 andere

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		Pembrolizumab in Advanced Solid Tumors and NSCLC: An Open Label Phase IA/IB Study. Preserve CTLA4 Checkpoint Function (PRESERVE-001). ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 12.11.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04140526">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04140526</a>	Intervention
76.	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: 12.11.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04150640">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04150640</a>	A2 andere Intervention
77.	NCT04157985	Evaluating Length of Treatment With PD-1/PD-L1 Inhibitor in Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 12.11.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04157985">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04157985</a>	A2 andere Intervention
78.	NCT04164979	Phase 2 Study of Cabozantinib Combined With Pembrolizumab in Metastatic or Recurrent Gastric and Gastroesophageal Adenocarcinoma (mGC). ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 12.11.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04164979">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04164979</a>	A2 andere Intervention
79.	NCT04187872	Recurrent Brain Metastasis Immune Effects and RespOnse to Laser Interstitial ThermoTherapy (LITT) and Pembrolizumab in Combination (TORCH). ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 12.11.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04187872">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04187872</a>	A2 andere Intervention
80.	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: 12.11.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04198766">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04198766</a>	A2 andere Intervention
81.	NCT04209686	Phase 2 Study of Paclitaxel, Pembrolizumab and Olaparib in Previously Treated Advanced Gastric Adenocarcinoma. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 12.11.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04209686">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04209686</a>	A1 andere Population
82.	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: 12.11.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04210115">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04210115</a>	A2 andere Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
83.	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: 12.11.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04225117">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04225117</a>	A2 andere Intervention
84.	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: 12.11.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04234113">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04234113</a>	A2 andere Intervention
85.	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: 12.11.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04249739">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04249739</a>	A6 anderer Studientyp
86.	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: 12.11.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04306900">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04306900</a>	A2 andere Intervention
87.	NCT04336098	A Phase 1 Study of SRF617 in Patients With Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 12.11.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04336098">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04336098</a>	A2 andere Intervention
88.	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: 12.11.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04344795">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04344795</a>	A2 andere Intervention
89.	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: 12.11.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04379596">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04379596</a>	A2 andere Intervention
90.	NCT04383938	Study of APR-246 in Combination With Pembrolizumab in Subjects With Solid Tumor Malignancies. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 12.11.2023].	A2 andere Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04383938">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04383938</a>	
91.	NCT04389632	A Phase 1 Study of SGN-B6A in Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 12.11.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04389632">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04389632</a>	A6 anderer Studientyp
92.	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: 12.11.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04430738">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04430738</a>	A2 andere Intervention
93.	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: 12.11.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04460456">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04460456</a>	A2 andere Intervention
94.	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: 12.11.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04485013">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04485013</a>	A2 andere Intervention
95.	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: 12.11.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04508140">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04508140</a>	A2 andere Intervention
96.	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: 12.11.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04510285">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04510285</a>	A1 andere Population
97.	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: 12.11.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04519151">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04519151</a>	A1 andere Population



Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
98.	NCT04522336	A Pilot Trial of Pembrolizumab Plus Chemoradiotherapy in Participants With Unresectable Gastroesophageal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 12.11.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04522336">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04522336</a>	A6 anderer Studientyp
99.	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: 12.11.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04592211">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04592211</a>	A1 andere Population
100.	NCT04631731	Risk Factors of Immune-Checkpoint Inhibitors Mediated Liver, Gastrointestinal, Endocrine and Skin Toxicity. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 12.11.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04631731">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04631731</a>	A4 andere Endpunkte
101.	NCT04632459	Phase II Study of Pembrolizumab Plus Ramucirumab in Metastatic Gastric or GEJ Adenocarcinoma as Salvage Treatment. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 12.11.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04632459">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04632459</a>	A2 andere Intervention
102.	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: 12.11.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04660929">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04660929</a>	A6 anderer Studientyp
103.	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: 12.11.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04682431">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04682431</a>	A2 andere Intervention
104.	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: 12.11.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04727151">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04727151</a>	A2 andere Intervention
105.	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: 12.11.2023].	A1 andere Population

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

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04745988">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04745988</a>	
106.	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: 12.11.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04768686">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04768686</a>	A2 andere Intervention
107.	NCT04795661	Immunotherapy in MSI/dMMR Tumors in Perioperative Setting. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 12.11.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04795661">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04795661</a>	A6 anderer Studientyp
108.	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: 12.11.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04798781">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04798781</a>	A2 andere Intervention
109.	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: 12.11.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04813523">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04813523</a>	A1 andere Population
110.	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: 12.11.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04847466">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04847466</a>	A2 andere Intervention
111.	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: 12.11.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04882241">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04882241</a>	A1 andere Population
112.	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: 12.11.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04913337">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04913337</a>	A2 andere Intervention
113.	NCT04929392	A Phase 2 Trial of Neoadjuvant Chemoradiation With Pembrolizumab Followed by Pembrolizumab With Lenvatinib in Esophageal/Gastroesophageal Junction	A2 andere Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		Squamous Cell and Adenocarcinomas. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 12.11.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04929392">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04929392</a>	
114.	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: 12.11.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04997837">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04997837</a>	A1 andere Population
115.	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: 12.11.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05007106">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05007106</a>	A2 andere Intervention
116.	NCT05041153	A Pilot Study of Pembrolizumab and Lenvatinib Combination Therapy in Patients With Previously Treated Advanced Gastroesophageal Adenocarcinoma. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 12.11.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05041153">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05041153</a>	A2 andere Intervention
117.	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: 12.11.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05069935">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05069935</a>	A2 andere Intervention
118.	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: 12.11.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05070247">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05070247</a>	A2 andere Intervention
119.	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: 12.11.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05086692">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05086692</a>	A2 andere Intervention
120.	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	A2 andere Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 12.11.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05098132">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05098132</a>	
121.	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: 12.11.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05104567">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05104567</a>	A2 andere Intervention
122.	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: 12.11.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05128487">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05128487</a>	A2 andere Intervention
123.	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: 12.11.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05166577">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05166577</a>	A2 andere Intervention
124.	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: 12.11.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05187182">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05187182</a>	A2 andere Intervention
125.	NCT05187338	Triplex CTLA4/PD1/PDL1 Checkpoint Inhibitors Combination Therapy for Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 12.11.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05187338">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05187338</a>	A2 andere Intervention
126.	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: 12.11.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05207722">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05207722</a>	A6 anderer Studientyp
127.	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: 12.11.2023]. Verfügbar unter:	A2 andere Intervention

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

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		<a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05215574">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05215574</a>	
128.	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: 12.11.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05268510">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05268510</a>	A2 andere Intervention
129.	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: 12.11.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05269381">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05269381</a>	A2 andere Intervention
130.	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: 12.11.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05311176">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05311176</a>	A2 andere Intervention
131.	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: 12.11.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05311618">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05311618</a>	A2 andere Intervention
132.	NCT05379972	Study of Induction SBRT and Olaparib Followed by Combination Pembrolizumab/Olaparib in Gastric and Gastroesophageal Junction (GEJ) Cancers. ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 12.11.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05379972">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05379972</a>	A2 andere Intervention
133.	NCT05385900	An Exploratory Study of Pembrolizumab Combined With Anlotinib and Chemotherapy Neoadjuvant Therapy of Locally Advanced Gastric Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 12.11.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05385900">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05385900</a>	A2 andere Intervention
134.	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: 12.11.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05395052">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05395052</a>	A2 andere Intervention
135.	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: 12.11.2023]. Verfügbar unter:	A2 andere Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		<a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05438420">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05438420</a>	
136.	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: 12.11.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05438459">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05438459</a>	A2 andere Intervention
137.	NCT05504720	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 -. ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 12.11.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05504720">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05504720</a>	A2 andere Intervention
138.	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: 12.11.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05508737">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05508737</a>	A2 andere Intervention
139.	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: 12.11.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05512182">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05512182</a>	A2 andere Intervention
140.	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: 12.11.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05540145">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05540145</a>	A2 andere Intervention
141.	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: 12.11.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05572684">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05572684</a>	A2 andere Intervention
142.	NCT05614102	An Open-label, Phase 1, First-in-human, Dose Escalation and Expansion Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Maximum Tolerated or Administered Dose,	A2 andere Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		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: 12.11.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05614102">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05614102</a>	
143.	NCT05651594	A Phase 2 Trial of Chemotherapy, Pembrolizumab, and Propranolol in Advanced Esophageal/Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma Patients. ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 12.11.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05651594">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05651594</a>	A6 anderer Studientyp
144.	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: 12.11.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05708950">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05708950</a>	A2 andere Intervention
145.	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: 12.11.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05714553">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05714553</a>	A6 anderer Studientyp
146.	NCT05733689	Response Adapted Neoadjuvant Therapy in Gastroesophageal Cancers (RANT-GC Trial) - a Phase Ib Feasibility Trial. ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 12.11.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05733689">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05733689</a>	A6 anderer Studientyp
147.	NCT05745233	The Effect of Intraperitoneal Immune Checkpoint Inhibitor on Malignant Ascites of Patients With Gastric, Pancreatic or Biliary Tract Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 12.11.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05745233">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05745233</a>	A6 anderer Studientyp
148.	NCT05993234	A Prospective Non-interventional Study (NIS) of Trastuzumab DeRuxtecán (T-DXd) for Adult Patients With Advanced HER2-positive Gastric or Gastroesophageal Junction (GEJ) Adenocarcinoma Who Have Received a Prior 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: 12.11.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05993234">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05993234</a>	A2 andere Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
149.	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: 12.11.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06036745">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06036745</a>	A6 anderer Studientyp
150.	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: 12.11.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06047379">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06047379</a>	A6 anderer Studientyp
151.	NCT06109467	A Phase II Study Of Neratinib In Combination With Chemotherapy/Trastuzumab/Pembrolizumab In HER2 Overexpressing Gastroesophageal Cancers. ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 12.11.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06109467">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06109467</a>	A5 andere Studiendauer
152.	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: 12.11.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06116136">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06116136</a>	A5 andere Studiendauer
153.	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: 12.11.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06121700">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06121700</a>	A5 andere Studiendauer
154.	NCT06123338	A Single-Arm, Multicenter Phase 2 Study of Neoadjuvant Pembrolizumab With Trastuzumab and Chemotherapy in Resectable HER2+ Esophagogastric Tumors. ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 12.11.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06123338">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06123338</a>	A5 andere Studiendauer
<b>EU-Clinical Trials Register (EU-CTR)</b>			
155.	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: 12.11.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-</a>	A7 anderer Publikationstyp



Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2014-003574-16">search/search?query=2014-003574-16</a>	
156.	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: 12.11.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2014-005241-45">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2014-005241-45</a>	A2 andere Intervention
157.	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: 12.11.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2015-002427-26">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2015-002427-26</a>	A1 andere Population
158.	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: 12.11.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2016-004408-76">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2016-004408-76</a>	A1 andere Population
159.	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: 12.11.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-001990-53">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-001990-53</a>	A1 andere Population
160.	2018-000224-34	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). EU-CTR. 2018. [Zugriffsdatum: 12.11.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-000224-34">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-000224-34</a>	A1 andere Population
161.	2018-003747-37	A Multicenter, Open-label Phase 2 Study of Lenvatinib (E7080/MK-7902) Plus Pembrolizumab (MK-3475) in Previously Treated Subjects with Selected Solid Tumors	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		(LEAP-005). EU-CTR. 2018. [Zugriffsdatum: 12.11.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-003747-37">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-003747-37</a>	
162.	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: 12.11.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-002013-20">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-002013-20</a>	A2 andere Intervention
163.	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: 12.11.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-001879-37">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-001879-37</a>	A2 andere Intervention
164.	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: 12.11.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-000949-13">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-000949-13</a>	A2 andere Intervention
165.	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: 12.11.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-004483-22">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-004483-22</a>	A2 andere Intervention
166.	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: 12.11.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-004624-38">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-004624-38</a>	A2 andere Intervention
167.	2021-001009-56	A Multicenter, Open-label, Phase 2 Basket Study of MK-7684A, a Coformation of Vibostolimab (MK-7684) with	A2 andere Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		Pembrolizumab (MK-3475), With or Without Other Anticancer Therapies in Participants with Selected Solid Tumors. EU-CTR. 2021. [Zugriffsdatum: 12.11.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-001009-56">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-001009-56</a>	
168.	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: 12.11.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-002181-41">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-002181-41</a>	A2 andere Intervention
169.	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: 12.11.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-006512-87">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-006512-87</a>	A2 andere Intervention
170.	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: 12.11.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2015-000681-55">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2015-000681-55</a>	A1 andere Population
171.	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: 12.11.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2016-003984-20">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2016-003984-20</a>	A2 andere Intervention
172.	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: 12.11.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-003323-30">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-003323-30</a>	A1 andere Population
173.	2018-000187-28	Pembrolizumab in Marginal Zone Lymphoma - a multicenter open label single-arm phase II study. EU-CTR. 2020. [Zugriffsdatum: 12.11.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-000187-28">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-000187-28</a>	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-000187-28">search/search?query=2018-000187-28</a>	
174.	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: 12.11.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-000995-14">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-000995-14</a>	A1 andere Population
175.	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: 12.11.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-004003-39">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-004003-39</a>	A1 andere Population
176.	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: 12.11.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-003296-19">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-003296-19</a>	A2 andere Intervention
177.	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 (EVICION Study). EU-CTR. 2019. [Zugriffsdatum: 12.11.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-003847-31">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-003847-31</a>	A2 andere Intervention
178.	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 Indications. EU-CTR. 2020. [Zugriffsdatum: 12.11.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-004706-10">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-004706-10</a>	A2 andere Intervention
179.	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: 12.11.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-005007-40">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-005007-40</a>	A2 andere Intervention
180.	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	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		of Platinum-resistant Recurrent Ovarian Cancer (KEYNOTE-B96 / ENGOT-ov65). EU-CTR. 2021. [Zugriffsdatum: 12.11.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-005027-37">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-005027-37</a>	
181.	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: 12.11.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-000150-26">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-000150-26</a>	A2 andere Intervention
182.	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: 12.11.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-001309-60">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-001309-60</a>	A1 andere Population
183.	2021-005731-23	Pembrolizumab for locally advanced, irresectable, non-metastatic dMMR colorectal cancers. The PUMA study. EU-CTR. 2022. [Zugriffsdatum: 12.11.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-005731-23">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-005731-23</a>	A1 andere Population
184.	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: 12.11.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-006331-26">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-006331-26</a>	A1 andere Population
185.	2022-001077-30	Efficacy of PErioperative PEmbrolizumab treatment in patients with resectable metastases from kidney cancer. The PE-PE study. EU-CTR. 2022. [Zugriffsdatum: 12.11.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2022-001077-30">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2022-001077-30</a>	A1 andere Population
186.	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: 12.11.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2022-003662-21">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2022-003662-21</a>	A2 andere Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		<a href="https://search/search?query=2022-003662-21">search/search?query=2022-003662-21</a>	
<b>WHO International Clinical Trial Registry Platform (ICTRP)</b>			
187.	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: 12.11.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02013154">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02013154</a>	A2 andere Intervention
188.	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: 12.11.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02178722">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02178722</a>	A2 andere Intervention
189.	NCT02318901	A Phase Ib/II Study of Pembrolizumab and Monoclonal Antibody Therapy in Patients With Advanced Cancer (PembroMab. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 12.11.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02318901">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02318901</a>	A2 andere Intervention
190.	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: 12.11.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02335411">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02335411</a>	A7 anderer Publikationstyp
191.	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: 12.11.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02346955">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02346955</a>	A2 andere Intervention
192.	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: 12.11.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-005241-45-FI">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-005241-45-FI</a>	A2 andere Intervention

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

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
193.	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: 12.11.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02393248">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02393248</a>	A2 andere Intervention
194.	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: 12.11.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02559687">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02559687</a>	A1 andere Population
195.	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: 12.11.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02563548">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02563548</a>	A1 andere Population
196.	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: 12.11.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02564263">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02564263</a>	A1 andere Population
197.	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: 12.11.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02589496">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02589496</a>	A1 andere Population
198.	NCT02599324	A Phase 1b/2 Study of Ibrutinib Combination Therapy in Selected Advanced Gastrointestinal And Genitourinary Tumors. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 12.11.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02599324">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02599324</a>	A2 andere Intervention
199.	NCT02689284	A Phase 1b/2, Open Label, Dose Escalation Study of Margetuximab in Combination With Pembrolizumab in Patients With Relapsed/Refractory Advanced HER2+	A2 andere Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		Gastroesophageal Junction or Gastric Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 12.11.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02689284">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02689284</a>	
200.	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: 12.11.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02730546">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02730546</a>	A1 andere Population
201.	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: 12.11.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02757391">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02757391</a>	A2 andere Intervention
202.	NCT02830594	Combining Pembrolizumab and Palliative Radiotherapy in Gastroesophageal Cancer to Enhance Anti-Tumor T Cell Response and Augment the Abscopal Effect. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 12.11.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02830594">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02830594</a>	A2 andere Intervention
203.	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: 12.11.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02901301">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02901301</a>	A6 anderer Studientyp
204.	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: 12.11.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02903914">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02903914</a>	A2 andere Intervention
205.	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. [Zugriffsdatum: 12.11.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02918162">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02918162</a>	A1 andere Population



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

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
206.	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: 12.11.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02943603">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02943603</a>	A1 andere Population
207.	NCT02952989	A Phase 1, Multicenter, Open-label, Dose-escalation Study of SGN-2FF in Patients With Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 12.11.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02952989">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02952989</a>	A2 andere Intervention
208.	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: 12.11.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02954536">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02954536</a>	A6 anderer Studientyp
209.	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: 12.11.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03019588">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03019588</a>	A1 andere Population
210.	NCT03043664	Phase Ib/II Study of Pembrolizumab With Lanreotide Depot for Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 12.11.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03043664">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03043664</a>	A1 andere Population
211.	NCT03064490	Pembrolizumab, Radiotherapy, and Chemotherapy in Neoadjuvant Treatment of Malignant Esophago-gastric Diseases (PROCEED). ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 12.11.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03064490">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03064490</a>	A1 andere Population
212.	NCT03122548	A Phase 2, Open-label Evaluation of CRS-207 and Pembrolizumab in Adults With Recurrent or Metastatic Gastric, Gastroesophageal Junction, or Esophageal Adenocarcinomas. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 12.11.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03122548">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03122548</a>	A2 andere Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
213.	NCT03196232	Phase 2 Study of Epcadostat (INCB024360) With Pembrolizumab (MK3475) in Metastatic or Unresectable Gastroesophageal Junction and Gastric Adenocarcinoma Requiring Paired Biopsies. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 12.11.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03196232">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03196232</a>	A2 andere Intervention
214.	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: 12.11.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03221426">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03221426</a>	A1 andere Population
215.	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: 12.11.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-004408-76-DE">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-004408-76-DE</a>	A1 andere Population
216.	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: 12.11.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03228667">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03228667</a>	A1 andere Population
217.	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: 12.11.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03257163">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03257163</a>	A1 andere Population
218.	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: 12.11.2023]. Verfügbar unter:	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		<a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03321630">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03321630</a>	
219.	NCT03329950	A Phase 1 Study of CDX-1140 as Monotherapy or in Combination in Patients With Advanced Malignancies. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 12.11.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03329950">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03329950</a>	A2 andere Intervention
220.	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: 12.11.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03342937">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03342937</a>	A6 anderer Studientyp
221.	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: 12.11.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03382600">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03382600</a>	A2 andere Intervention
222.	NCT03395847	A Pilot Study of Pembrolizumab Monotherapy in Patients With Previously Treated Advanced Gastroesophageal Adenocarcinoma. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 12.11.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03395847">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03395847</a>	A2 andere Intervention
223.	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: 12.11.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03407976">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03407976</a>	A1 andere Population
224.	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). ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 12.11.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03488667">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03488667</a>	A1 andere Population
225.	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	A2 andere Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		Advanced Unresectable Gastric or Gastroesophageal Junction (GEJ) Adenocarcinoma Whose Tumors Have High or Intermediate Claudin (CLDN) 18.2 Expression. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 12.11.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03505320">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03505320</a>	
226.	NCT03511222	A Phase IB Trial of Vorolanib (X-82) Combined With Checkpoint Inhibitors in Patients With Solid Tumors. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 12.11.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03511222">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03511222</a>	A2 andere Intervention
227.	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: 12.11.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03592407">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03592407</a>	A1 andere Population
228.	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: 12.11.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03609359">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03609359</a>	A2 andere Intervention
229.	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: 12.11.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-001990-53-FR">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-001990-53-FR</a>	A1 andere Population
230.	EUCTR2018-000224-34-DE	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). ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 12.11.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-000224-34-DE">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-000224-34-DE</a>	A1 andere Population
231.	EUCTR2018-000224-34-ES	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	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		Gastric or Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma (KEYNOTE 811). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 12.11.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-000224-34-ES">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-000224-34-ES</a>	
232.	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: 12.11.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03621982">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03621982</a>	A2 andere Intervention
233.	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: 12.11.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03735290">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03735290</a>	A2 andere Intervention
234.	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: 12.11.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03775850">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03775850</a>	A2 andere Intervention
235.	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: 12.11.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03797326">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03797326</a>	A1 andere Population
236.	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: 12.11.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-003747-37-DE">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-003747-37-DE</a>	A1 andere Population
237.	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.	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		[Zugriffsdatum: 12.11.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-003747-37-FR">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-003747-37-FR</a>	
238.	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: 12.11.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03809624">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03809624</a>	A2 andere Intervention
239.	NCT03841110	FT500 as Monotherapy and in Combination With Immune Checkpoint Inhibitors in Subjects With Advanced Solid Tumors (Phase 1). ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 12.11.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03841110">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03841110</a>	A2 andere Intervention
240.	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: 12.11.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03849469">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03849469</a>	A2 andere Intervention
241.	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: 12.11.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-002013-20-GB">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-002013-20-GB</a>	A2 andere Intervention
242.	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. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 12.11.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03872947">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03872947</a>	A2 andere Intervention
243.	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: 12.11.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03918499">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03918499</a>	A2 andere Intervention
244.	NCT03933449	A Phase III Randomized Open-Label Study of Single Agent Pembrolizumab vs Physicians' Choice of Single	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		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: 12.11.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03933449">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03933449</a>	
245.	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: 12.11.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03997448">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03997448</a>	A2 andere Intervention
246.	NCT04007744	Phase I Trial of Sonidegib and Pembrolizumab in Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 12.11.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04007744">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04007744</a>	A2 andere Intervention
247.	NCT04032704	Open-Label Phase 2 Study of Ladiratuzumab Vedotin (LV) for Unresectable Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 12.11.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04032704">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04032704</a>	A2 andere Intervention
248.	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: 12.11.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04044859">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04044859</a>	A2 andere Intervention
249.	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: 12.11.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04069273">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04069273</a>	A2 andere Intervention
250.	NCT04089904	A Phase II Trial of Neoadjuvant Pembrolizumab for Resectable Early Stage Gastroesophageal Adenocarcinoma. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 12.11.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04089904">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04089904</a>	A1 andere Population
251.	NCT04099277	A Phase 1a/1b Study of LY3435151 Administered to Patients With Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2020.	A2 andere Intervention

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

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		[Zugriffsdatum: 12.11.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04099277">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04099277</a>	
252.	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: 12.11.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04099641">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04099641</a>	A2 andere Intervention
253.	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: 12.11.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04114136">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04114136</a>	A2 andere Intervention
254.	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: 12.11.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04140526">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04140526</a>	A2 andere Intervention
255.	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: 12.11.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04150640">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04150640</a>	A2 andere Intervention
256.	NCT04164979	Phase 2 Study of Cabozantinib Combined With Pembrolizumab in Metastatic or Recurrent Gastric and Gastroesophageal Adenocarcinoma (mGC). ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 12.11.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04164979">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04164979</a>	A2 andere Intervention
257.	NCT04187872	Recurrent Brain Metastasis Immune Effects and RespOnse to Laser Interstitial TherMotHerapy (LITT) and Pembrolizumab in Combination (TORCH). ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 12.11.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04187872">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04187872</a>	A2 andere Intervention
258.	NCT04198766	An Open-Label, Multicenter, First-in-Human, Dose-Escalation, Multicohort, Phase 1/2 Study of INBRX-106	A2 andere Intervention



Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		and INBRX-106 in Combination With Pembrolizumab in Subjects With Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 12.11.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04198766">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04198766</a>	
259.	NCT04209686	Phase 2 Study of Paclitaxel, Pembrolizumab and Olaparib in Previously Treated Advanced Gastric Adenocarcinoma. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 12.11.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04209686">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04209686</a>	A1 andere Population
260.	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: 12.11.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04210115">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04210115</a>	A2 andere Intervention
261.	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: 12.11.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04234113">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04234113</a>	A2 andere Intervention
262.	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: 12.11.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04249739">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04249739</a>	A6 anderer Studientyp
263.	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: 12.11.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04344795">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04344795</a>	A2 andere Intervention
264.	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: 12.11.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04379596">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04379596</a>	A2 andere Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
265.	NCT04383938	Study of APR-246 in Combination With Pembrolizumab in Subjects With Solid Tumor Malignancies. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 12.11.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04383938">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04383938</a>	A2 andere Intervention
266.	NCT04389632	A Phase 1 Study of SGN-B6A in Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 12.11.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04389632">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04389632</a>	A6 anderer Studientyp
267.	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: 12.11.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04430738">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04430738</a>	A2 andere Intervention
268.	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: 12.11.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04508140">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04508140</a>	A2 andere Intervention
269.	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: 12.11.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04510285">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04510285</a>	A1 andere Population
270.	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: 12.11.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04519151">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04519151</a>	A1 andere Population
271.	NCT04522336	A Pilot Trial of Pembrolizumab Plus Chemoradiotherapy in Participants With Unresectable Gastroesophageal Cancer. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 12.11.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04522336">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04522336</a>	A6 anderer Studientyp
272.	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	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		Gastro-esophageal Junction(GEJ) Cancer With Homologous Recombination Repair (HRR) Mutation and Microsatellite Stable (MSS). ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 12.11.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04592211">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04592211</a>	
273.	NCT04632459	Phase II Study of Pembrolizumab Plus Ramucirumab in Metastatic Gastric or GEJ Adenocarcinoma as Salvage Treatment. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 12.11.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04632459">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04632459</a>	A2 andere Intervention
274.	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: 12.11.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04660929">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04660929</a>	A6 anderer Studientyp
275.	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: 12.11.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04682431">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04682431</a>	A2 andere Intervention
276.	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. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 12.11.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04727151">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04727151</a>	A2 andere Intervention
277.	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: 12.11.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04745988">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04745988</a>	A1 andere Population
278.	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: 12.11.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04768686">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04768686</a>	A2 andere Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
279.	NCT04795661	Immunotherapy in MSI/dMMR Tumors in Perioperative Setting. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 12.11.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04795661">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04795661</a>	A6 anderer Studientyp
280.	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: 12.11.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04798781">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04798781</a>	A2 andere Intervention
281.	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: 12.11.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04813523">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04813523</a>	A1 andere Population
282.	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: 12.11.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04847466">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04847466</a>	A2 andere Intervention
283.	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: 12.11.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04882241">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04882241</a>	A1 andere Population
284.	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: 12.11.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04913337">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04913337</a>	A2 andere Intervention
285.	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: 12.11.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04929392">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04929392</a>	A2 andere Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		<a href="#">4929392</a>	
286.	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: 12.11.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-001009-56-PL">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-001009-56-PL</a>	A2 andere Intervention
287.	NCT05041153	A Pilot Study of Pembrolizumab and Lenvatinib Combination Therapy in Patients With Previously Treated Advanced Gastroesophageal Adenocarcinoma. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 12.11.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05041153">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05041153</a>	A2 andere Intervention
288.	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: 12.11.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05070247">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05070247</a>	A2 andere Intervention
289.	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: 12.11.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05086692">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05086692</a>	A2 andere Intervention
290.	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: 12.11.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05098132">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05098132</a>	A2 andere Intervention
291.	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: 12.11.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05104567">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05104567</a>	A2 andere Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
292.	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: 12.11.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-002181-41-DE">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-002181-41-DE</a>	A2 andere Intervention
293.	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: 12.11.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-002181-41-IT">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-002181-41-IT</a>	A2 andere Intervention
294.	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: 12.11.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05166577">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05166577</a>	A2 andere Intervention
295.	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: 12.11.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05187182">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05187182</a>	A2 andere Intervention
296.	NCT05187338	Triplex CTLA4/PD1/PDL1 Checkpoint Inhibitors Combination Therapy for Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 12.11.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05187338">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05187338</a>	A2 andere Intervention
297.	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: 12.11.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05207722">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05207722</a>	A6 anderer Studientyp
298.	NCT05215574	A Phase 1/1b Dose Escalation/Expansion Study of NGM831 as Monotherapy and in Combination With	A2 andere

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		Pembrolizumab in Advanced or Metastatic Solid Tumors. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 12.11.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05215574">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05215574</a>	Intervention
299.	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: 12.11.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05268510">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05268510</a>	A2 andere Intervention
300.	NCT05269381	A Phase I Pilot Study of Personalized Neoantigen Peptide-Based Vaccine in Combination With Pembrolizumab in Advanced Solid Tumors (PNeoVCA). ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 12.11.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05269381">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05269381</a>	A2 andere Intervention
301.	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. 2023. [Zugriffsdatum: 12.11.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05311176">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05311176</a>	A2 andere Intervention
302.	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: 12.11.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05311618">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05311618</a>	A2 andere Intervention
303.	NCT05379972	Study of Induction SBRT and Olaparib Followed by Combination Pembrolizumab/Olaparib in Gastric and Gastroesophageal Junction (GEJ) Cancers. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 12.11.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05379972">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05379972</a>	A2 andere Intervention
304.	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: 12.11.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05395052">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05395052</a>	A2 andere Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
305.	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: 12.11.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05438420">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05438420</a>	A2 andere Intervention
306.	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: 12.11.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-006512-87-DE">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-006512-87-DE</a>	A2 andere Intervention
307.	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: 12.11.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05572684">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05572684</a>	A2 andere Intervention
308.	NCT05651594	A Phase 2 Trial of Chemotherapy, Pembrolizumab, and Propranolol in Advanced Esophageal/Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma Patients. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 12.11.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05651594">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05651594</a>	A6 anderer Studientyp
309.	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: 12.11.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05708950">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05708950</a>	A2 andere Intervention
310.	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: 12.11.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05714553">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05714553</a>	A6 anderer Studientyp
311.	NCT05733689	Response Adapted Neoadjuvant Therapy in Gastroesophageal Cancers (RANT-GC Trial) - a Phase Ib Feasibility Trial. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 12.11.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05733689">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05733689</a>	A6 anderer Studientyp



Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		<a href="#">5733689</a>	
312.	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: 12.11.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT06036745">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT06036745</a>	A6 anderer Studientyp
313.	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: 12.11.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT06047379">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT06047379</a>	A6 anderer Studientyp
314.	NCT06109467	A Phase II Study Of Neratinib In Combination With Chemotherapy/Trastuzumab/Pembrolizumab In HER2 Overexpressing Gastroesophageal Cancers. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 12.11.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT06109467">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT06109467</a>	A5 andere Studiendauer
315.	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: 12.11.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT06116136">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT06116136</a>	A5 andere Studiendauer
316.	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: 12.11.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-000150-26-DE">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-000150-26-DE</a>	A2 andere Intervention
317.	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: 12.11.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2031210174">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2031210174</a>	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
318.	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: 12.11.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2051210120">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2051210120</a>	A2 andere Intervention
319.	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 trial. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 12.11.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2073220017">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2073220017</a>	A2 andere Intervention
320.	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: 12.11.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2080223773">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2080223773</a>	A6 anderer Studientyp
321.	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: 12.11.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02452424">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02452424</a>	A2 andere Intervention
322.	NCT03291054	A Phase II Study of Epacadostat and Pembrolizumab in Patients With Imatinib Refractory Advanced Gastrointestinal Stromal Tumors. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 12.11.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03291054">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03291054</a>	A2 andere Intervention
323.	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: 12.11.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03412877">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03412877</a>	A2 andere Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
324.	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: 12.11.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03413397">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03413397</a>	A2 andere Intervention
325.	NCT03519997	A Phase II Study of Pembrolizumab and Bavituximab in Patients With Advanced Hepatocellular Carcinoma. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 12.11.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03519997">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03519997</a>	A1 andere Population
326.	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: 12.11.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-017-15">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-017-15</a>	A6 anderer Studientyp
327.	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: 12.11.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-089-20">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-089-20</a>	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 4-149 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 4-149 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-149 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie KEYNOTE 859

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>Studienziel</b>		
<b>2b</b>	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Die <b>primären Studienziele</b> der Studie sind der Vergleich des Gesamtüberlebens (OS) sowie des Progressionsfreien Überlebens (PFS) bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem nicht resezierbarem oder metastasierendem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des GEJ, die mit Pembrolizumab behandelt wurden, gegenüber denen, die Placebo erhielten, jeweils in Kombination mit einer Chemotherapie.
<b>Methoden</b>		
<b>3</b>	Studiendesign	
<b>3a</b>	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte, multizentrische Phase-III Studie Geeignete Patienten wurden im Zuteilungsverhältnis 1:1 in folgende Behandlungsgruppen randomisiert <ul style="list-style-type: none"> <li>• Interventionsarm: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Pembrolizumab + entweder Cisplatin plus 5-FU (FP) oder Oxaliplatin plus Capecitabine (CAPOX)</li> </ul> </li> <li>• Kontrollarm: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Placebo plus FP oder CAPOX</li> </ul> </li> </ul>
<b>3b</b>	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	
<b>4</b>	Probanden/Patient:innen	
<b>4a</b>	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden/Patient:innen	<u>Einschlusskriterien (Key-Kriterien):</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Histologisch oder zytologisch bestätigte Diagnose eines zuvor unbehandelten, lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierenden Adenokarzinom des Magens oder GEJ mit bekanntem PD-L1-Status</li> <li>• HER2-negativer Krebs, definiert als entweder IHC (0 oder 1+) oder FISH negativ</li> </ul>

		<p>(HER2:CEP17 Rae &lt;2 mit einem durchschnittlichen HER2 Kopienzahl &lt;4,0 Signal/Zelle)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Messbare Erkrankung gemäß der Definition von RECIST 1.1</li> <li>• ECOG-PS von 0 oder 1 durchgeführt innerhalb von 3 Tagen vor Beginn der Behandlung</li> <li>• Patient ist über 18 und gibt eine schriftliche Einwilligung in die Studie ab</li> <li>• Archivierte Tumorgewebeprobe oder eine neu gewonnene Kern,- Schnitt- oder Exzisionsbiopsie einer nicht bestrahlten Tumoraläsion</li> <li>• Tumorgewebeprobe, die adäquat für die PD-L1 Biomarker Analyse ist</li> <li>• Tumorgewebeprobe für MSI-Biomarker Analyse</li> </ul> <p><u>Ausschlusskriterien (Key-Kriterien):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Plattenepithelkarzinom oder undifferenziertes Magenkarzinom</li> <li>• Größere Operation, offene Biopsie oder signifikante traumatische Verletzung innerhalb von 28 Tagen oder ein größerer chirurgischer Eingriff oder die Notwendigkeit eines größeren chirurgischen Eingriffs im Verlauf der Studie ist absehbar ist.</li> <li>• Vorhandene periphere Neuropathien <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vorhergehende Therapie für lokal fortgeschrittenes nicht resezierbares oder metastasierendes Adenokarzinom des Magens oder GEJ</li> </ul> </li> <li>• Vorangegangene Therapie mit einem Anti-PD-1-, Anti-PD-L1- oder Anti-PD-L2-Mittel oder mit einem Wirkstoff, der gegen einen anderen stimulierenden oder ko-inhibierenden T-Zell-Rezeptor gerichtet ist (z. B. CTLA-4, OX 40, CD137). Vorangegangene Therapie mit einem Anti-PD-1-, Anti-PD-L1- oder Anti-PD-L2-Mittel oder mit einem Wirkstoff, der gegen einen anderen stimulierenden oder ko-inhibierenden T-Zell-Rezeptor gerichtet ist (z. B. CTLA-4, OX 40, CD137).</li> </ul>
--	--	--

<b>4b</b>	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Die Studie wurde in 215 Zentren in 33 Ländern durchgeführt: USA, Kanada, Argentinien, Brasilien, Chile, Kolumbien, Guatemala, Mexiko, Peru, Frankreich, Deutschland, Irland, Großbritannien, Israel, Italien, Polen, Russland, Süd-Afrika, Spanien, Schweiz, Türkei, Ukraine, Australien, China, Hong Kong, Japan, Neuseeland, Süd-Korea, Taiwan, Costa Rica, Tschechische Republik, Dänemark, Ungarn
<b>5</b>	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<b>Arm 1:</b> Pembrolizumab und FP oder CAPOX (Pembrolizumab Q3W max. 35 Zyklen + Cisplatin Q3W und 5-FU Q3W an Tag 1 bis 5 oder Oxaliplatin Q3W und Capecitabin [BID] Q3W an Tag 1 bis 14) <b>Arm 2:</b> Placebo und FP oder CAPOX (Placebo Q3W, max. 35 Zyklen + Cisplatin Q3W und 5-FU Q3W an Tag 1 bis 5 oder Oxaliplatin Q3W und Capecitabin [BID] Q3W an Tag 1 bis 14)
<b>6</b>	Zielkriterien	
<b>6a</b>	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	<b>Primäre Endpunkte:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gesamtüberleben (OS)</li> </ul> <b>Sekundäre Endpunkte:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Progressionsfreies Überleben (PFS)</li> <li>• Objektive Ansprechrate (ORR)</li> <li>• Zeit bis zum ersten Ansprechen (CR oder PR) bis zum weiteren Fortschreiten der Krankheit oder Tod</li> <li>• Sicherheit</li> <li>• EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-STO22 and EuroQoL-5D (EQ-5D)</li> </ul>
<b>6b</b>	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Siehe Item 3b
<b>7</b>	Fallzahl	
<b>7a</b>	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	In der Studie werden etwa 780 Patienten in einem Verhältnis von 1:1 randomisiert. Die Berechnung der Fallzahl basiert auf folgenden Annahmen: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Der Aufnahmezeitraum beträgt 23 Monate</li> <li>• Die Dauer des OS folgt einer exponentiellen Verteilung</li> <li>• Median des OS im Kontrollarm ist 10,8 Monate</li> </ul> <u>OS</u> Mit einem $\alpha$ von 0,009% (einseitig) und einer Anzahl von ~649 Toden hat H1 eine Power von ~90% um ein HR von 0,75 (Pembrolizumab vs. Placebo) zu entdecken Mit einem $\alpha$ von 0,014% (einseitig) und einer Anzahl von ~386 Toden in CPS1-Patienten hat H2 eine Power

		<p>von ~90% um ein HR von 0,7 (Pembrolizumab vs. Placebo) zu entdecken</p> <p><u>PFS</u></p> <p>Mit einem <math>\alpha</math> von 0,001% (einseitig) und einer Anzahl von ~661 PFS-Ereignissen hat H3 eine Power von ~93% um hinsichtlich des PFS ein HR von 0,7 (Pembrolizumab vs. Placebo) zu entdecken</p> <p>Mit einem <math>\alpha</math> von 0,001% (einseitig) und einer Anzahl von ~394 PFS-Ereignissen hat H4 eine Power von ~89% um hinsichtlich des PFS ein HR von 0,65 (Pembrolizumab vs. Placebo) zu entdecken</p>
<b>7b</b>	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<p>Es wird eine Interim-Analyse (IA) durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>IA1: ~11 Monate nach dem ersten randomisierten Patienten, ca. 539 Patienten, Follow-Up ca. 8,5 Monate (OS, PFS und ORR Analyse für alle und in CPS1-Patienten)</li> </ul>
<b>8</b>	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
<b>8a</b>	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierung wird zentral über ein interaktives Responsesystem (IRT) erfolgen.
<b>8b</b>	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	<p>Die Randomisierung wurde nach den folgenden Faktoren stratifiziert:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Geografische Region (nur globale Kohorte) <ul style="list-style-type: none"> <li>Europa/Israel/Nordamerika/Australien</li> <li>Asien</li> <li>Rest der Welt</li> </ul> </li> <li>PD-L1-Status (<math>CPS &lt; 1, CPS \geq 1</math>)</li> <li>Chemotherapie Regime (FP vs. CAPOX)</li> </ul>
<b>9</b>	<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 IRT im Zuteilungsverhältnis 1 : 1 in die Behandlungsarme.
<b>10</b>	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patient:innen in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patient:innen den Gruppen zu?	Der Sponsor generiert die randomisierte Zuteilungssequenz für die Zuordnung der Behandlung. Die Randomisierung wird mit IRT durchgeführt.
<b>11</b>	Verblindung	
<b>11a</b>	Waren a) die Probanden/Patient:innen und/oder b) diejenigen, die die Intervention/Behandlung durchführten,	<p>a) ja</p> <p>b) ja</p> <p>c) ja</p>



	und/oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	
<b>11b</b>	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Pembrolizumab und Placebo werden von unverblindeten Pharmazeuten oder qualifizierten Mitarbeiter des Zentrums zubereitet und weitergegeben. Die Patienten und die Prüfarzte, die an der Behandlung oder klinischen Bewertung der Patienten beteiligt sind, kennen die Gruppenzuordnung nicht.
<b>12</b>	Statistische Methoden	
<b>12a</b>	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>Wirksamkeitsanalysen basieren auf der ITT-Population, die alle randomisierten Teilnehmer umfasst. Die Teilnehmer werden in die Behandlungsgruppe zugeordnet, in die sie randomisiert worden waren.</p> <p>Die nichtparametrische 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 werden das HR und sein 95%-KI aus dem Cox-Modell mit der Efron-Methode und einer Kovariablen für Behandlung präsentiert.</p> <p>Patienten, die zum Zeitpunkt der Analyse nicht verstorben sind, werden zensiert zum Zeitpunkt des letzten Kontakts.</p> <p>Die stratifizierte Methode von Miettinen und Nurminen mit Gewichtung nach Stichprobengröße wurde für den Vergleich der ORR-Raten zwischen den beiden Behandlungsarmen verwendet.</p>
<b>12b</b>	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Subgruppenanalysen wurden für die folgenden Variablen durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Alter (&lt; 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)</li> <li>• Geschlecht (weiblich vs. männlich)</li> <li>• Rasse (asiatisch vs. nicht-asiatisch)</li> <li>• Region (Europa/Israel/Nordamerika/Australien vs. Asien vs. Rest der Welt)</li> <li>• PD-L1: CPS &lt; 1 vs. CPS ≥ 1</li> <li>• Chemotherapie Kombination: FP vs. CAPOX</li> <li>• MSI Status: MSI-H vs. non-MSI-H</li> <li>• Primäre Lokalisation: Magen vs. GEJ</li> </ul>

		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Histologischer Subtyp: diffus vs. intestinal vs. unbestimmt</li> <li>• Krankheitsstatus: lokal fortgeschritten vs. metastasierend</li> </ul>
<b>Resultate</b>		
<b>13</b>	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
<b>13a</b>	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	Pembrolizumab + SOC vs. SOC a) 790 vs. 789 b) 785 vs. 787 c) 790 vs. 789
<b>13b</b>	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patient:innen nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe Flow-Chart
<b>14</b>	Aufnahme/Rekrutierung	
<b>14a</b>	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden/Patient:innen und der Nachbeobachtung	Erste Visite des ersten Patienten: 08. November 2018 Letzte Visite des letzten Patienten: Laufende Studie
<b>14b</b>	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Laufende Studie
<b>a: nach CONSORT 2010.</b>		

*Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.*

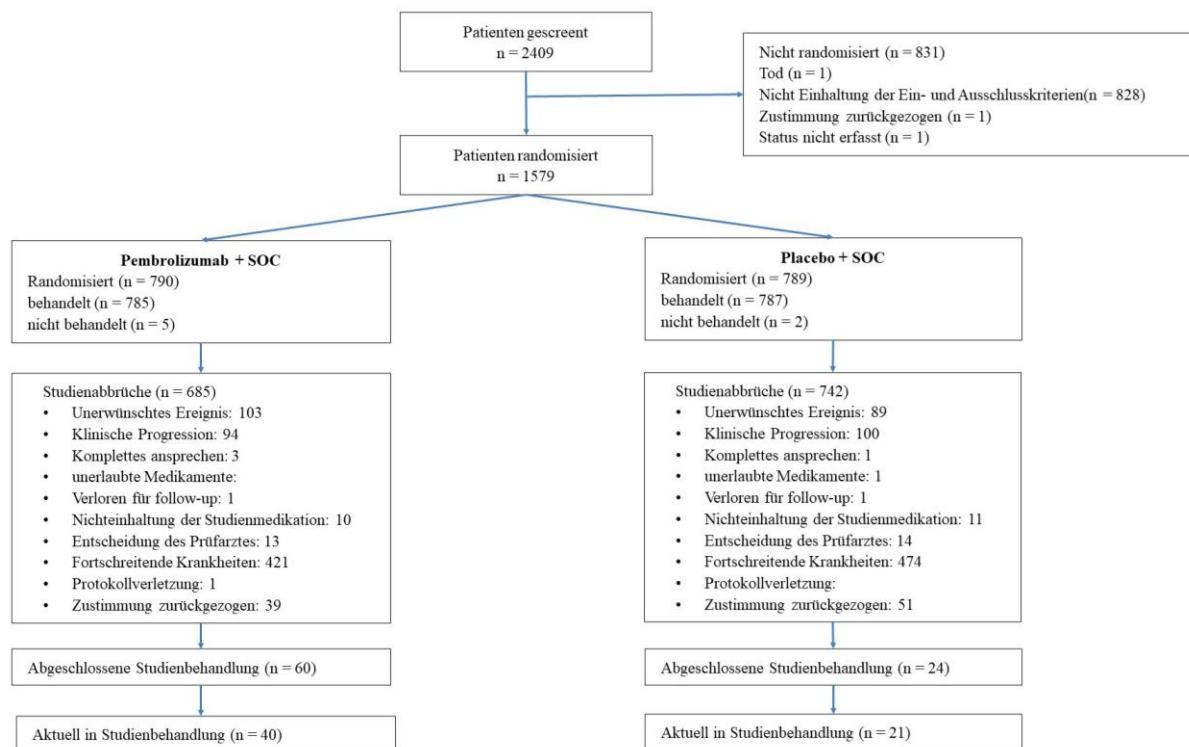


Abbildung 211: Flow-Chart der Studie KEYNOTE 859

CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; SOC: Standard of care

Tabelle 4-150 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie KEYNOTE 590

aus dem Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>Studienziel</b>		
<b>2 b</b>	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit von Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-FU im Vergleich zu Placebo in Kombination mit Cisplatin und 5-FU als 1L-Behandlung bei Teilnehmern mit lokal fortgeschrittenem nicht resezierbarem oder metastasierendem EAC oder ESCC oder fortgeschrittenem/metastasierendem Siewert Typ 1 Adenokarzinom des GEJ.
<b>Methoden</b>		
<b>3</b>	Studiendesign	
<b>3a</b>	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Randomisierte, multizentrische, globale, doppelblind, kontrollierte Phase-III Studie mit Zuteilungsverhältnis 1:1 <u>Arm 1:</u> Pembrolizumab + Cisplatin + 5-FU <u>Arm 2:</u> Placebo + Cisplatin + 5-FU
<b>3b</b>	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/	Es gab folgende Änderungen: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Basierend auf den Ergebnissen der KN181 Studie wurden 3 primäre Ziele hinzugefügt: OS in der</li> </ul>

aus dem Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
	Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Population der Plattenepithelkarzinome des Ösophagus (ESCC), OS in der Population der ESCC, deren Tumoren PD-L1-Biomarker-positiv sind (CPS <math>\geq</math> 10) und PFS in der ESCC Population. (Amendment 08)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Die sekundären Ziele wurden in Bezug auf die Endpunkte ORR und DOR in den Populationen ESCC und ESCC - PD-L1 - CPS <math>\geq</math> 10 entsprechend aktualisiert. Explorative Ziele wurden für PFS pro irRECIST in den ESCC und ESCC - PD-L1 – CPS <math>\geq</math> 10 Populationen aktualisiert. (Amendment 08)</li> <li>• Aufgrund des kurzen Intervalls (~5 Monate) zwischen dem:der letzten Patient:in, der in die Globale Kohorte (n = 711) und in die China Erweiterungsstudie (n = 38) aufgenommen wurde, werden diese beiden Gruppen für die primären Analysen zu einer "Globalen Studie" zusammengefasst (N = 749). (Amendment 08)</li> <li>• Bewertung von DOR, QoL (C30) und QoL (OES18) in allen vordefinierten Populationen hinzugefügt. (Amendment 08)</li> <li>• Aufgrund einer höher als erwarteten Diskordanzrate bei der Beurteilung des Fortschreitens der Erkrankung zwischen dem BICR (verblindete unabhängige zentrale Überprüfung) und dem Prüfarzt wurde nach Eingabe der US-Zulassungsbehörde zum Plan der statistischen Analysen der Prüfplan wie folgt geändert (Amendment 09): <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Änderung des primären Endpunkts von PFS durch BICR auf die Bewertung durch den Prüfarzt.</li> <li>○ Streichung einer der beiden geplanten Wirksamkeitsinterimsanalysen.</li> </ul> </li> </ul>
<b>4</b>	Probanden/Patienten	
<b>4a</b>	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden/Patienten	<p><u>Einschlusskriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patient:innen mussten bereit und in der Lage sein, eine schriftliche Einverständniserklärung für die Studie abzugeben.</li> <li>• Am Tag der Unterzeichnung der Einverständniserklärung <math>\geq</math> 18 Jahre alt.</li> <li>• Histologisch oder zytologisch bestätigte Diagnose eines lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierenden Adenokarzinoms oder Plattenepithelkarzinoms des Ösophagus oder eines fortgeschrittenen/metastasierenden Siewert Typ 1 Adenokarzinoms des GEJ. <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Patient:innen mit direkter Invasion in benachbarte Organe wie die Aorta oder Trachea (T4b-Erkrankung) sollten vor der Rekrutierung</li> </ul> </li> </ul>

aus dem Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>engmaschig auf das Blutungsrisiko untersucht werden, und eine Beratung durch den Sponsor war vor der Rekrutierung erforderlich.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Patient:innen mit Siewert Typ 1 Adenokarzinom des GEJ mit bekannten humanen epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2/neu (HER2/neu)-positiven Tumoren waren nicht teilnahmeberechtigt. Wenn der HER2/neu-Status unbekannt war, sollte der Standort den lokalen Standards für HER-2/neu-Tests folgen.</li> <li>● Eine messbare Erkrankung gemäß der Definition von RECIST 1.1, die durch die Beurteilung des Prüfarztes bestimmt wurde. Tumorkläsionen, die sich in einem zuvor bestrahlten Gebiet befanden, wurden als messbar betrachtet, wenn in diesen Läsionen eine Progression nachgewiesen wurde. Dieselben Aufnahmen- und Verarbeitungsparameter sollten während der gesamten Studie verwendet werden.</li> <li>● Patient:innen mit Leistungsstatus von 0 bis 1 auf der ECOG-Leistungsskala.</li> <li>● Der Patient stellte entweder eine neu gewonnene oder eine archivierte Gewebeprobe für die PD-L1-Analyse mittels Immunhistochemie bereit. Neu gewonnenes Gewebe wurde bevorzugt. Formalin-fixierte, in Paraffin eingebettete Blockproben waren Objektträgern vorzuziehen. Wiederholungsproben waren erforderlich, wenn keine der eingereichten Proben (archivierte oder neu gewonnene) ausreichend ist. Für die Zwecke dieser Studie bezog sich neu gewonnenes Gewebe auf Gewebe, das zwischen der letzten Therapielinie und der ersten Dosis der Studienmedikation gesammelt wurde. <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Tumorproben, die die Mindestannahmekriterien erfüllten, mussten vor der Randomisierung des Patient:innen in die Studie an das PD-L1-Testlabor geschickt werden. Wenn mehrere Tumorproben eingereicht wurden, musste mindestens eine der Proben von einem Pathologen (entweder vor Ort oder vom Testlabor) als ausreichend bestätigt werden, bevor der Patient in die Studie aufgenommen wird.</li> <li>○ Bei Patient:innen, von denen keine neuen Proben gewonnen werden konnte (z. B. wegen Unzugänglichkeit oder Sicherheitsbedenken), kann eine Archivprobe eingereicht werden.</li> <li>○ Wenn neu gewonnenes Gewebe zur Verfügung gestellt wurde und eine archivierte</li> </ul> </li> </ul>

aus dem Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Gewebeprobe verfügbar war, sollte diese ebenfalls zur Verfügung gestellt werden, um die Bewertung des klinischen Nutzens der PD-L1-Analyse durch Immunhistochemie in neu gewonnenen vs. archivierten Gewebeproben zu unterstützen. Ein Patient wurde jedoch nicht von der Teilnahme an der Studie ausgeschlossen, wenn neu gewonnenes Gewebe zur Verfügung gestellt wurde und eine archivierte Gewebeprobe nicht verfügbar war oder aus anderen Gründen nicht für die Analyse ausreichte. So sind Tumormaterialien, die aus einer Läsion stammen, die eine Strahlentherapie erhalten hat, sind für die Biomarker-Analyse nicht akzeptabel. Wenn ein Patient zuvor eine Strahlentherapie erhalten hat, ist der Patient berechtigt, wenn entweder eine neu gewonnene Probe aus einer zuvor nicht bestrahlten Tumoraläsion oder eine Archivprobe, die vor einer Strahlentherapie erhalten wurde, bereitgestellt werden kann, an der Studie teilzunehmen.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Weibliche Patientinnen im gebärfähigen Alter sollten innerhalb von 72 Stunden vor der Randomisierung einen negativen Urin- oder Serumschwangerschaftstest aufweisen. Wenn der Urintest positiv war oder nicht als negativ bestätigt werden kann, ist ein Serumschwangerschaftstest erforderlich. Wenn die erste Dosis der Studienmedikation mehr als 72 Stunden nach der Randomisierung verabreicht wird, sollte der Schwangerschaftstest innerhalb von 72 Stunden nach der ersten Dosis wiederholt werden.</li> <li>• Patientinnen im gebärfähigen Alter mussten bereit sein, eine adäquate Methode der Empfängnisverhütung, für den Verlauf der Studie bis 120 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation und bis zu 180 Tage nach der letzten Cisplatin-Dosis anzuwenden. Dabei ist Abstinenz akzeptabel, wenn dies der übliche Lebensstil und die bevorzugte Empfängnisverhütung für die Patient:innen ist.</li> <li>• ANC <math>\geq 1.500/\mu\text{L}</math></li> <li>• Thrombozyten <math>\geq 100.000 / \mu\text{L}</math></li> <li>• Hämoglobin <math>\geq 9,0 \text{ g/dL}</math> oder <math>\geq 5,6 \text{ mmol/L}</math> ohne Transfusion oder EPO-Abhängigkeit innerhalb von 14 Tagen vor der Beurteilung</li> <li>• Kreatinin oder gemessene oder berechnete Kreatinin-Clearance <math>\leq 1,5 \times \text{ULN}</math> oder <math>\geq 60 \text{ mL/min}</math> bei</li> </ul>

aus dem Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Patient:innen mit Kreatininwerten &gt; 1,5 X institutioneller ULN</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gesamtbilirubin <math>\leq 1,5</math> x ULN, oder direktes Bilirubin <math>\leq</math> ULN bei Patient:innen mit Gesamtbilirubinwerten &gt; 1,5 x ULN</li> <li>• AST und ALT <math>\leq 2,5</math> x ULN (oder <math>\leq 5</math> x ULN bei Patient:innen mit Lebermetastasen)</li> <li>• INR oder Prothrombinzeit <math>\leq 1,5</math> X ULN, es sei denn, der Patient erhält eine gerinnungshemmende Therapie, solange PT oder PTT innerhalb des therapeutischen Bereichs der beabsichtigten Verwendung von Antikoagulanzen liegt.</li> <li>• aPTT <math>\leq 1,5</math> X ULN, es sei denn, der Patient erhält eine gerinnungshemmende Therapie, solange PT oder PTT im therapeutischen Bereich liegen innerhalb des therapeutischen Bereichs der beabsichtigten Verwendung von Antikoagulanzen liegt.</li> </ul> <p><u>Ausschlusskriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patient:innen mit lokal fortgeschrittenem Ösophaguskarzinom, das mit Strahlentherapie resezierbar oder potenziell heilbar ist (wie vom lokalen Prüfarzt bestimmt).</li> <li>• Patient hatte eine vorherige Therapie für ein fortgeschrittenes/metastasierendes Adenokarzinom oder Plattenepithelkarzinom des Ösophagus oder ein fortgeschrittenes/metastasierendes Siewert Typ 1 Adenokarzinom des GEJ. Die Patient:innen konnten eine vorherige neoadjuvante oder adjuvante Therapie erhalten haben, unter Berücksichtigung der folgenden Punkte: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Die Beurteilung der Krankheitsprogression sollte durch eine CT bestätigt werden. In bestimmten Situationen konnten klinische Hinweise auf ein Fortschreiten der Erkrankung, wie z. B. ein neuer oder sich verschlimmernder maligner Erguss (dokumentiert durch Ultraschall) und die Bestätigung durch pathologische Kriterien (Histologie und/oder Zytologie) für die Beurteilung akzeptabel sein.</li> <li>○ Eine Behandlung mit kurativer Absicht, einschließlich neoadjuvanter/adjuvanter Behandlung, die als Chemotherapie oder Radiochemotherapie unter Verwendung von Standardmedikamenten oder definitiver Radiochemotherapie verabreicht wird, zählte als eine Therapielinie, wenn die Krankheit während der Behandlung oder innerhalb von</li> </ul> </li> </ul>

aus dem Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>6 Monaten nach Beendigung der Behandlung fortschritt.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Eine Dosisreduktion und/oder ein Wechsel eines oder mehrerer Wirkstoffe aufgrund von Toxizität/Unverträglichkeit, wie vom Prüfarzt als klinisch angemessen erachtet, stellte keine neue Therapielinie dar.</li> <li>● Patient hatte innerhalb von 28 Tagen vor der Randomisierung einen größeren chirurgischen Eingriff, eine offene Biopsie oder eine signifikante traumatische Verletzung oder die Erwartung der Notwendigkeit eines größeren chirurgischen Eingriffs im Verlauf der Studienbehandlung.</li> <li>● Patient hatte eine bekannte zusätzliche bösartige Erkrankung, die fortschritt oder eine aktive Behandlung erforderte. Zu den Ausnahmen gehören Krebserkrankungen im Frühstadium (Carcinoma in situ oder Stadium 1), die mit kurativer Absicht behandelt wurden, Basalzellkarzinom der Haut, Plattenepithelkarzinom der Haut, In-situ-Gebärmutterhalskrebs, In-situ-Brustkrebs der einer potenziell kurativen Therapie unterzogen wurde und In-situ- oder intramukosaler Pharyngealkarzinom.</li> <li>● Bekannte aktive Metastasen des Zentralnervensystems und/oder karzinomatöse Meningitis. Patient:innen mit zuvor behandelten Hirnmetastasen konnten teilnehmen, sofern sie radiologisch stabil waren (d. h. ohne Anzeichen einer Progression für mindestens 4 Wochen durch wiederholte Bildgebung), klinisch stabil waren und für mindestens 14 Tage vor der ersten Dosis der Studienbehandlung keine Steroidbehandlung benötigten.</li> <li>● Patient hatte eine aktive Autoimmunerkrankung, die in den letzten 2 Jahren eine systemische Behandlung erfordert hat (d. h. mit krankheitsmodifizierenden Mitteln, Kortikosteroiden oder immunsuppressiven Medikamenten). Eine Ersatztherapie (z. B. Thyroxin, Insulin oder physiologische Kortikosteroid-Ersatztherapie bei Nebennieren- oder Hypophyseninsuffizienz) galt nicht als Form der systemischen Behandlung und war erlaubt. Die kurzzeitige (d. h. &lt; 7 Tage) Anwendung von systemischen Kortikosteroiden war erlaubt, wenn die Anwendung vom Prüfarzt als Standardbehandlung angesehen wurde.</li> <li>● Patient hatte eine Diagnose eines Immundefektes oder erhielt eine chronische systemische Steroidtherapie (in einer Dosierung von mehr als 10 mg Prednison-äquivalent pro Tag) oder eine andere Form der</li> </ul>



aus dem Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>immunsuppressiven Therapie innerhalb von 7 Tagen vor der ersten Dosis der Studienbehandlung oder hatte eine Vorgeschichte von Organtransplantation, einschließlich allogener Stammzelltransplantation.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patient hatte eine (nicht infektiöse) Pneumonitis in der Vorgeschichte, die Steroide erforderte, oder hat eine aktuelle Pneumonitis.</li> <li>• Patient hatte eine aktive Infektion, die eine systemische Therapie erforderte.</li> <li>• Es bestand eine Vorgeschichte oder ein aktueller Hinweis auf einen Zustand (z. B. bekannter Mangel des Enzyms Dihydropyrimidin-Dehydrogenase, Hörminderung usw.), eine Therapie oder eine Laboranomalie, die nach Ansicht des behandelnden Prüfarztes die Ergebnisse der Studie verfälschen oder die Teilnahme des Patient:innen für die gesamte Dauer der Studie beeinträchtigen konnte bzw. nicht im besten Interesse des Patient:innen lag (z. B. eine Kontraindikation für die Verwendung von Cisplatin oder 5-FU). Die französischen Zentren hatten eine systematische Suche nach Dihydropyrimidin-Dehydrogenase-Mangel bei Patient:innen durchführt, die naiv gegenüber 5-FU sind. Diese Untersuchung sollte vor jeder Verabreichung von 5-FU durchgeführt werden.</li> <li>• Patient hatte bekannte psychiatrische oder substanzmissbräuchliche Störungen, die die Kooperation mit den Anforderungen der Studie beeinträchtigen würden.</li> <li>• War schwanger oder stillte oder erwartete, innerhalb der geplanten Dauer der Studie schwanger zu werden oder Kinder zu zeugen, beginnend mit dem Screening bis 120 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation und bis zu 180 Tage nach der letzten Cisplatinosis.</li> <li>• Hatte eine vorherige Therapie mit einem Anti-PD-1, Anti-PD-L1 oder Anti-PD-L2 Wirkstoff oder mit einem Wirkstoff, der gegen einen anderen koinhibitorischen T-Zell-Rezeptor gerichtet ist (z. B. CTLA-4, OX-40, CD137) erhalten oder hat zuvor an einer klinischen Pembrolizumab (MK-3475) Studie teilgenommen.</li> <li>• Patient hatte eine schwere Überempfindlichkeit (<math>\geq</math> Grad 3) gegen eine der Studienbehandlungen (Pembrolizumab, Cisplatin oder 5-FU) und/oder einen der Hilfsstoffe.</li> <li>• Patient hatte eine bekannte Vorgeschichte von aktiver Tuberkulose (TB; Mycobacterium tuberculosis).</li> <li>• Patient hatte eine bekannte Vorgeschichte einer Infektion mit HIV. Ein HIV Test war nicht erforderlich,</li> </ul>

aus dem Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>es sei denn, er wurde von der örtlichen Gesundheitsbehörde vorgeschrieben.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patient hatte eine bekannte Vorgeschichte von Hepatitis B oder ist positiv für Hepatitis B (Hepatitis-B-Oberflächenantigen reaktiv) oder Hepatitis C (Hepatitis-C-Virus-RNA oder Hepatitis-C Antikörper wird nachgewiesen). Ein Hepatitis Test war nicht erforderlich, es sei denn, er wurde von der örtlichen Gesundheitsbehörde vorgeschrieben.</li> <li>• Patient nahm zurzeit oder innerhalb von 4 Wochen vor der ersten Dosis an einer Studie mit einem Prüfpräparat teil. Patient:innen, die in die Follow-up-Phase einer Untersuchungsstudie eingetreten sind, konnten teilnehmen, solange die letzte Dosis des vorherigen Prüfpräparats 4 Wochen zurücklag.</li> <li>• Patient hatte innerhalb von 30 Tagen vor der ersten Dosis des Studienmedikaments einen Lebendimpfstoff erhalten.</li> <li>• Patient hatte eine Strahlentherapie innerhalb von 14 Tagen vor der Randomisierung erhalten. Patient:innen, die eine Strahlentherapie &gt; 14 Tage vor der Randomisierung erhalten haben, mussten sich vollständig von allen Strahlentherapie-bezogenen UEs/Toxizitäten erholt haben. Dabei waren Patient:innen mit einer Neuropathie ≤ Grad 2 oder einer Alopezie ≤ Grad 2 eine Ausnahme von diesem Kriterium und konnten sich für die Studie qualifizieren.</li> </ul>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	168 Zentren in den folgenden 26 Ländern: Argentinien, Australien, Brasilien, Chile, China, Costa Rica, Deutschland, Dänemark, Frankreich, Großbritannien, Guatemala, Hongkong, Japan, Kanada, Kolumbien, Malaysia, Peru, Rumänien, Russland, Spanien, Südafrika, Südkorea, Taiwan, Thailand, Türkei und Vereinigte Staaten von Amerika.
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p><u>Arm 1:</u> Pembrolizumab 200 mg + Cisplatin 80 mg/m<sup>2</sup> + 5-FU* 800 mg/m<sup>2</sup> einmal alle 3 Wochen</p> <p><u>Arm 2:</u> Placebo + Cisplatin 80 mg/m<sup>2</sup> + 5-FU* 800 mg/m<sup>2</sup> einmal alle 3 Wochen</p> <p>*an jedem der Tage 1-5 alle 3 Wochen, jedoch insgesamt 4.000 mg/m<sup>2</sup> pro 3 Wochen Zyklus</p>
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der	<p><u>Primäre Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Gesamtüberleben</b>, Vergleich zwischen den Behandlungsarmen bei Teilnehmern mit ESCC, deren</li> </ul>

aus dem Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
	Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p>Tumor PD-L1 CPS <math>\geq 10</math> exprimieren, ESCC, PD-L1 CPS <math>\geq 10</math>, und bei allen Patient:innen.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Progressionsfreies Überleben</b>, Vergleich gemäß Response Evaluation Criteria in Solid Tumors Version 1.1 (RECIST 1.1), bestimmt durch die Beurteilung des Prüfarztes, zwischen den Behandlungsarmen bei Patient:innen mit ESCC, PD-L1 CPS <math>\geq 10</math>, und bei allen Patient:innen.</li> </ul> <p><u>Sekundäre Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bewertung der <b>ORR</b> gemäß RECIST 1.1, wie vom Prüfarzt bestimmt, zwischen den Behandlungsarmen bei allen Teilnehmern.</li> <li>• Bewertung der <b>ORR</b> gemäß RECIST 1.1, wie vom Prüfarzt bestimmt, zwischen den Behandlungsarmen bei Patient:innen mit ESCC, deren Tumoren PD-L1 Biomarker-positiv (CPS <math>\geq 10</math>) sind, bei Patient:innen mit ESCC und bei Patient:innen, deren Tumoren PD-L1 Biomarker-positiv (CPS <math>\geq 10</math>) sind.</li> <li>• Auswertung der vom Prüfarzt ermittelten <b>DOR</b> gemäß RECIST 1.1 zwischen den Behandlungsarmen bei Patient:innen mit ESCC, deren Tumoren PD-L1 Biomarker positiv (CPS <math>\geq 10</math>) sind, bei Patient:innen mit ESCC und bei Patient:innen, deren Tumoren PD-L1 Biomarker positiv (CPS <math>\geq 10</math>) sind.</li> <li>• Zur Beurteilung des Sicherheits- und Verträglichkeitsprofils, <b>UEs</b>.</li> <li>• Bewertung der Veränderungen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gegenüber dem Ausgangswert unter Verwendung des EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ OES18 und bei Patient:innen mit ESCC PD-L1 CPS <math>\geq 10</math>, ESCC und PD-L1 CPS <math>\geq 10</math>, die mit Pembrolizumab plus Chemotherapie im Vergleich zu Placebo plus Chemotherapie behandelt wurden</li> </ul>
<b>6b</b>	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	<p>Der PFS Endpunkt wurde von der BICR-Beurteilung auf die Beurteilung durch den Prüfarzt geändert.</p> <p>Es wurden 3 neuen primären Hypothesen für Patient:innen mit Plattenepithelkarzinom-Histologie (d. h. OS bei ESCC PD-L1 CPS <math>\geq 10</math> Patient:innen; OS und PFS bei ESCC Patient:innen) hinzugefügt.</p>
<b>7</b>	Fallzahl	
<b>7a</b>	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Die Berechnung der Stichprobengröße basierte auf den folgenden Annahmen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• das PFS folgt einer Exponentialverteilung mit einem Median von 6 Monaten im Kontrollarm,</li> </ul>

aus dem Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• das OS folgt einer Exponentialverteilung mit einem Median von 12 Monaten im Kontrollarm,</li> <li>• ein Rekrutierungszeitraum von 22 Monaten und</li> <li>• eine jährliche Dropout-Rate von 5 % (für PFS und OS).</li> </ul> <p>Für den Endpunkt PFS hat die Studie, basierend auf einer Zielzahl von 460 Ereignissen in ESCC bei IA2 (final für PFS), eine Power von ca. 82,8 %, um eine HR von 0,7 bei einem <math>\alpha</math>-Niveau von 0,002 (1-seitig) nachzuweisen.</p> <p>Für den OS Endpunkt, basierend auf einer Zielanzahl von 233 Ereignissen und eine Zwischenanalyse bei ca. 86% der Zielanzahl von Ereignissen, hat die Studie eine Power bei FA von ca. 84,5%, um eine HR von 0,65 bei einem Gesamt-<math>\alpha</math> Niveau von 0,011 (1-seitig) bei ESCC Patient:innen mit PD-L1 CPS <math>\geq</math> 10 zu erfassen und basierend auf einer Zielanzahl von 455 Ereignissen, hat die Studie eine Power bei FA von ca. 88,3%, um eine HR von 0,72 bei einem Gesamt-<math>\alpha</math> Niveau von 0,011 (1-seitig) bei ESCC-Patient:innen zu erfassen.</p>
<b>7b</b>	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Für den OS Endpunkt, basierend auf einer Zielanzahl von 233 Ereignissen ist eine Zwischenanalysen ( <b>Wirksamkeitsprüfung</b> ) geplant. Weiter ist das DMC verantwortlich für periodische Zwischenüberprüfungen der Sicherheit.
<b>8</b>	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
<b>8a</b>	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierung erfolgte zentral über ein interaktives Sprachdialogsystem/integriertes Web-Response-System (IVRS/IWRS).
<b>8b</b>	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Randomisierung wurde nach den folgenden Faktoren stratifiziert: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Geografische Region (Rest der Welt vs. Asien),</li> <li>• Histologie (Adenokarzinom vs. Plattenepithelkarzinom),</li> <li>• ECOG Status (0 vs. 1).</li> </ul>
<b>9</b>	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax/Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Es wurde eine Doppelblindmethode angewendet. Pembrolizumab und Placebo wurden in verblindeter Weise von einem nicht verblindeten Apotheker oder qualifiziertem Personal des Prüfzentrums zubereitet und/oder abgegeben. Der Patient und der Prüfarzt, der an der Behandlung oder klinischen Bewertung der Patient:innen beteiligt ist, waren über die Gruppenzuordnung nicht informiert. Die Behandlung mit Pembrolizumab oder Placebo war für den Patient:innen, das Personal des Prüfzentrums und das Personal des Sponsors verblindet.

aus dem Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>10</b>	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Das Randomisierungsschema wurde vorher durch einen unabhängigen Statistiker festgelegt. Die Randomisierung wird mittels IVRS/TWRS durchgeführt.
<b>11</b>	Verblindung	
<b>11a</b>	Waren a) die Probanden/Patienten und/oder b) diejenigen, die die Intervention/Behandlung durchführten, und/oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) Ja b) Ja c) Ja
<b>11b</b>	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Die Interventionen wurden alle in gleicher Form (IV) und gleichen Mengen verabreicht.
<b>12</b>	Statistische Methoden	
<b>12a</b>	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Wirksamkeitsanalysen wurden unter Verwendung der ITT Population durchgeführt. Alle Sicherheitsanalysen wurden unter Verwendung der Daten der APaT-Population durchgeführt, die mindestens eine Dosis der Studienbehandlung erhielten. Die Hypothesen für die <b>primären Zielkriterien</b> , PFS und OS, wurden durch den Vergleich der beiden Behandlungen mit einem stratifizierten Log-Rank-Test bewertet. Das HR wurde mithilfe eines stratifizierten Cox-Regressionsmodells geschätzt. Die ereignisfreien Raten über die Zeit wurden innerhalb jeder Behandlungsgruppe mit der Kaplan-Meier-Methode geschätzt. Die Hypothese für die ORR ( <b>sekundäre Zielkriterien</b> ) wurde unter Verwendung einer stratifizierten Miettinen- und Nurminen-Methode mit Stichprobengrößengewichtung ausgewertet. Die DOR wurde mittels der nicht-parametrischen Kaplan-Meier-Methode deskriptiv zusammengefasst. Stratifizierungsfaktoren (geografische Region, Histologie und ECOG-PS) wurden sowohl auf den stratifizierten Log-Rank-Test als auch auf das stratifizierte Cox-Modell angewendet. Um die Behandlungseffekte auf die Lebensqualität zu beurteilen, wurde ein eingeschränktes Modell zur Längsschnittanalyse der Daten verwendet. Die Zeit bis zur Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 globalen Gesundheitsstatus und der drei vordefinierten

aus dem Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		krankheitsbezogenen Symptomskalen wurden mit denselben Methoden analysiert, die für den primären Endpunkt, das PFS, verwendet wurden. Die Rate der Verbesserung für diese Endpunkte wurde mit der gleichen Methode analysiert, die für die ORR verwendet wurde. Die Sicherheitsparameter wurden mittels deskriptiver Statistik analysiert.
<b>12b</b>	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Subgruppenanalyse wurde folgenden Variablen durchgeführt: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Geografische Region (Rest der Welt vs. Asien),</li> <li>• Histologie (Adenokarzinom vs. Plattenepithelkarzinom),</li> <li>• ECOG Status (0 vs. 1),</li> <li>• Alterskategorie (<math>\leq 65</math> vs. <math>&gt; 65</math> Jahren),</li> <li>• Geschlecht (weiblich vs. männlich),</li> <li>• Krankheitsstatus (metastasierend vs. nicht-resektabel).</li> </ul>
<b>Resultate</b>		
<b>13</b>	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe Flow-Chart.
<b>13a</b>	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die <ul style="list-style-type: none"> <li>a) randomisiert wurden,</li> <li>b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben,</li> <li>c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden</li> </ul>	Siehe Flow-Chart.
<b>13b</b>	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe Flow-Chart.
<b>14</b>	Aufnahme/Rekrutierung	
<b>14a</b>	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden/Patienten und der Nachbeobachtung	25. Juli 2017: erster Patientenbesuch 10. Juli 2023: letzter Patientenbesuch
<b>14b</b>	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Studie endete regulär.

aus dem Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>a: nach CONSORT 2010.</b>		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

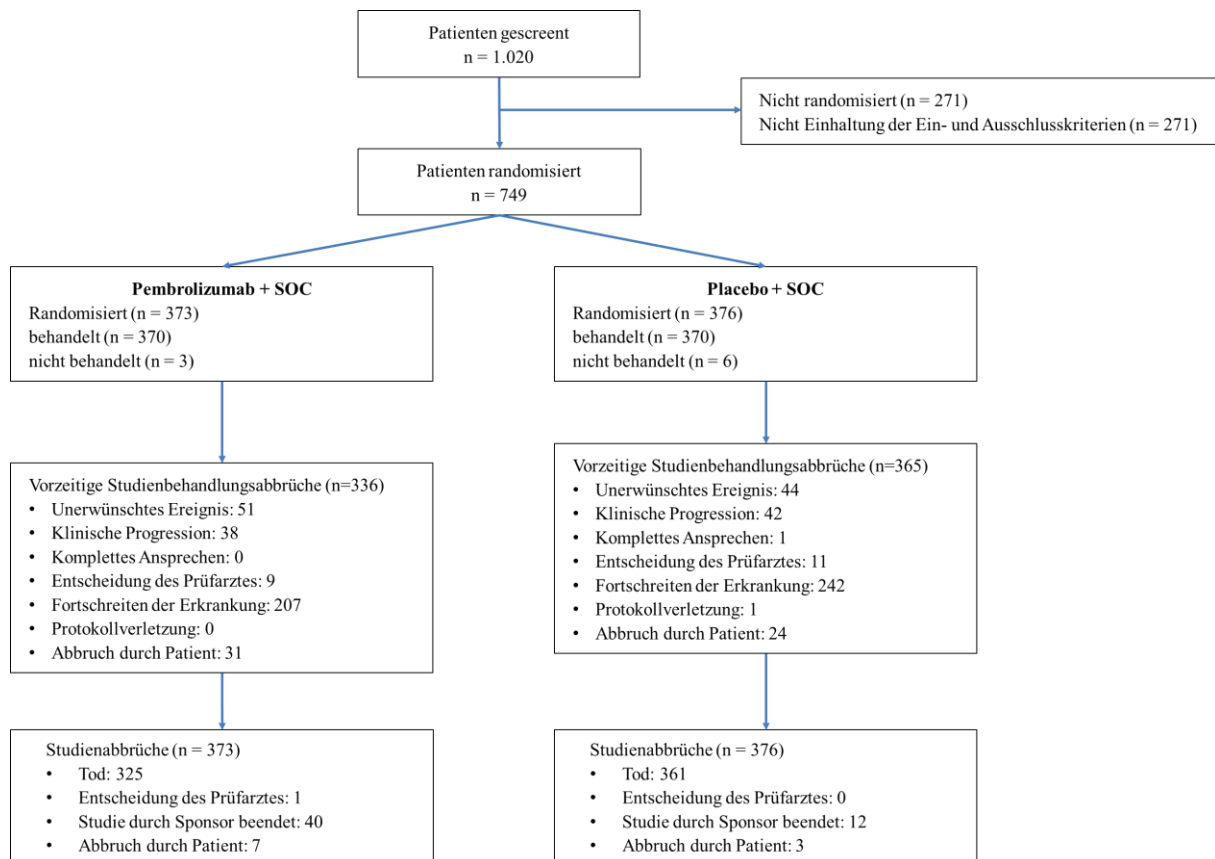


Abbildung 212: Flow-Chart der Studie KEYNOTE 590

CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials

Tabelle 4-151 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie KEYNOTE 062

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>Studienziel</b>		
<b>2 b</b>	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Beurteilung der Wirksamkeit und Verträglichkeit von Pembrolizumab mit oder ohne Platinbasierte Kombinationschemotherapie vs. Chemotherapie bei Patient:innen mit fortgeschrittenem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs.
<b>Methoden</b>		
<b>3</b>	Studiendesign	

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>3a</b>	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Randomisierte, multizentrische, globale, teilweise verblindete, kontrollierte Phase-III-Studie mit Zuteilungsverhältnis 1:1:1 <u>Arm 1:</u> Pembrolizumab <u>Arm 2:</u> Pembrolizumab + Cisplatin + 5-FU <u>Arm 3:</u> Placebo + Cisplatin + 5-FU
<b>3b</b>	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Folgende Änderungen wurden vorgenommen: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Einschlusskriterien: Klarstellen, dass Patient:innen mit lokal fortgeschrittenem Adenokarzinom nur eingeschlossen werden, wenn sie nicht resektabel sind. (Amendment 3)</li> <li>• Einschlusskriterien: ECOG wurde innerhalb von 10 Tagen auf innerhalb von 3 Tagen nach C1D1 geändert. (Amendment 5)</li> <li>• Hypothese zum Vergleich der ORR zwischen Pembrolizumab + Cisplatin + FU und SOC wurde hinzugefügt. (Amendment 6)</li> <li>• PRO Ziel wird als sekundäres Ziel gesehen, vorher explorativ. (Amendment 6)</li> <li>• Die primäre PFS Hypothese, die Pembrolizumab als Monotherapie mit SOC vergleicht, wurde entfernt. Die primäre OS Hypothese zur Bewertung der Nichtunterlegenheit der Pembrolizumab Monotherapie im Vergleich zur SOC wurde hinzugefügt. (Amendment 6)</li> <li>• Zeitpunkt der Zwischenanalyse und der endgültigen Analyse aktualisiert: bedingt durch die Nachbeobachtungszeit und die Anzahl der Ereignisse für OS in den Kombinations- und SOC-Armen. Eine zusätzliche Zwischenanalyse wurde hinzugefügt. Strategie für die Kontrolle des Typ-1-Fehlers wurde überarbeitet. (Amendment 8)</li> </ul>
<b>4</b>	Probanden Patienten	
<b>4a</b>	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden/Patienten	<u>Einschlusskriterien:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patient musste bereit und in der Lage sein, eine schriftliche Einverständniserklärung für die Studie abzugeben.</li> <li>• Am Tag der Unterzeichnung der Einverständniserklärung <math>\geq 18</math> Jahre alt (oder akzeptables Alter gemäß den lokalen Vorschriften, je nachdem, was älter ist).</li> <li>• Patient hatte einen Leistungsstatus von 0 oder 1 auf der ECOG-Leistungsskala innerhalb von 3 Tagen vor der ersten Dosis der Studienbehandlung.</li> <li>• Patient hatte eine histologisch oder zytologisch bestätigte Diagnose eines lokal fortgeschrittenen nicht-resezierbaren oder metastasierenden Adenokarzinoms des Magens oder des GEJ.</li> </ul>



Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Waren HER2/neu negativ und PD-L1 positiv.</li> <li>• Eine messbare Erkrankung gemäß der Definition von RECIST 1.1, die durch die Beurteilung des Prüfarztes bestimmt wurde. Tumorkläsionen, die sich in einem zuvor bestrahlten Gebiet befanden, wurden als messbar betrachtet, wenn in diesen Kläsionen eine Progression nachgewiesen wurde. Die Aufnahme- und Bearbeitungsparameter sollten während der gesamten Studie verwendet werden.</li> <li>• Patient hatte eine Tumorgewebeprobe zur Verfügung gestellt, die für die PD-L1-Biomarker-Analyse als geeignet angesehen wurde. <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Die Benachrichtigung über die Teilnahmeberechtigung musste vor der Randomisierung erfolgen.</li> <li>○ Zusätzliche Proben konnten erforderlich sein, wenn nicht genügend Gewebe vorhanden war.</li> </ul> </li> <li>• Weibliche Patientinnen im gebärfähigen Alter sollten bereit sein, zwei Methoden der Geburtenkontrolle anzuwenden oder chirurgisch sterilisiert sein, oder sich während des Studienverlaufs bis 120 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation von heterosexuellen Aktivitäten fernzuhalten. Als Patientinnen im gebärfähigen Alter gelten diejenigen, die nicht chirurgisch sterilisiert wurden oder seit &gt; 1 Jahr keine Menstruation mehr hatten.</li> <li>• Männliche Patienten sollten zustimmen, eine adäquate Methode der Empfängnisverhütung zu verwenden, beginnend mit der ersten Dosis der Studientherapie bis 120 Tage nach der letzten Dosis der Studientherapie.</li> <li>• Weibliche Patientinnen im gebärfähigen Alter sollten innerhalb von 72 Stunden vor der ersten Dosis der Studienmedikation einen negativen Urin- oder Serumschwangerschaftstest aufweisen. Wenn der Urintest positiv ist oder nicht als negativ bestätigt werden kann, ist ein Serumschwangerschaftstest erforderlich.</li> <li>• ANC ≥ 1.500/μL</li> <li>• Thrombozyten ≥ 100.000/μL</li> <li>• Hämoglobin ≥ 9 g/dL oder ≥ 5,6 mmol/L ohne Transfusion oder EPO-Abhängigkeit innerhalb von 7 Tagen vor der Beurteilung</li> <li>• Kreatinin oder gemessene oder berechnete Kreatinin-Clearance ≤ 1,5x ULN oder ≥ 60 mL/min bei Patient:innen mit Kreatininwerten &gt; 1,5 X institutioneller ULN</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Gesamtbilirubin <math>\leq 1,5 \times \text{ULN}</math>, oder direktes Bilirubin <math>\leq \text{ULN}</math> bei Patient:innen mit Gesamtbilirubinwerten <math>&gt; 1,5 \times \text{ULN}</math></li> <li>• AST und ALT <math>\leq 2,5 \times \text{ULN}</math> (oder <math>\leq 5 \times \text{ULN}</math> bei Patient:innen mit Lebermetastasen)</li> <li>• Albumin <math>\geq 2,5 \text{ mg/dL}</math></li> <li>• INR oder PT <math>\leq 1,5 \times \text{ULN}</math>, es sei denn, der Patient erhielt eine Therapie mit Antikoagulantien, solange PT oder PTT innerhalb des therapeutischen Bereichs der beabsichtigten Verwendung von Antikoagulantien lag.</li> <li>• aPTT <math>\leq 1,5 \times \text{ULN}</math>, es sei denn, der Patient erhielt eine Therapie mit Antikoagulantien, solange PT oder PTT innerhalb des therapeutischen Bereichs der beabsichtigten Verwendung von Antikoagulantien lag.</li> </ul> <p><u>Ausschlusskriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patient hatte ein Plattenepithelkarzinom oder undifferenziertes Magenkarzinom.</li> <li>• Patient hatte eine vorherige Therapie für lokal fortgeschrittenen, nicht-resezierbaren oder metastasierenden Magen-/GEJ Krebs. Teilnehmer können eine vorherige neoadjuvante oder adjuvante Therapie erhalten haben, solange diese mindestens 6 Monate vor der Randomisierung abgeschlossen war.</li> <li>• Patient hatte innerhalb von 28 Tagen vor der Randomisierung einen größeren chirurgischen Eingriff, eine offene Biopsie oder eine signifikante traumatische Verletzung oder die Erwartung der Notwendigkeit eines größeren chirurgischen Eingriffs im Verlauf der Studienbehandlung.</li> <li>• Patient:innen hatte eine Strahlentherapie innerhalb von 14 Tagen vor der Randomisierung erhalten. Patient:innen, die eine Strahlentherapie <math>&gt; 14</math> Tage vor der Randomisierung erhalten haben, müssen sich vollständig von allen mit der Strahlentherapie verbundenen UEs/Toxizitäten erholt haben.</li> <li>• Patient:innen, die eine bekannte zusätzliche bösartige Erkrankung hatten, die fortschreitet oder eine aktive Behandlung erfordert. Ausnahmen sind Basalzellkarzinom der Haut, Plattenepithelkarzinom der Haut, das einer potenziell kurativen Therapie unterzogen wurde, oder In-situ-Gebärmutterhalskrebs.</li> <li>• Patient hatte bekannte aktive Metastasen des zentralen Nervensystems und/oder karzinomatöse Meningitis. Patient:innen mit zuvor behandelten Hirnmetastasen konnten teilnehmen, sofern sie stabil waren (ohne Nachweis einer Progression durch Bildgebung mindestens vier Wochen vor der ersten Dosis der Studienbehandlung und neurologische Symptome auf</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Niveau der Baseline), keine Anzeichen für neue oder sich vergrößernde Hirnmetastasen aufwiesen und mindestens 7 Tage vor der Studienbehandlung keine Steroide einnahmen. Diese Ausnahme umfasste nicht die karzinomatöse Meningitis, die unabhängig von der klinischen Stabilität ausgeschlossen war.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patient hatte eine aktive Autoimmunerkrankung, die in den letzten 2 Jahren eine systemische Behandlung erforderte (d. h. mit Verwendung von krankheitsmodifizierenden Mitteln, Kortikosteroiden oder immunsuppressiven Medikamenten). Eine Substitutionstherapie (z. B. Thyroxin, Insulin oder physiologische Kortikosteroid-Ersatztherapie bei Nebennieren- oder Hypophyseninsuffizienz usw.) galt nicht als Form der systemischen Behandlung.</li> <li>• Patient hatte eine Diagnose eines Immundefekts oder erhielt eine chronische systemische Steroidtherapie (bei einer Dosierung von mehr als 10 mg Prednisonäquivalent täglich) oder eine andere Form der Immunsuppressiven Therapie innerhalb von 7 Tagen vor der ersten Dosis des Prüfpräparats. Patient hatte eine Vorgeschichte oder Anzeichen einer interstitiellen Lungenerkrankung oder einer aktiven, nicht infektiösen Pneumonitis.</li> <li>• Patient hatte eine aktive Infektion, die eine systemische Therapie erforderte.</li> <li>• Eine Vorgeschichte oder aktuelle Anzeichen einer Erkrankung (z. B. bekannter Mangel des Enzyms Dihydropyrimidin-Dehydrogenase), einer Therapie oder einer Laboranomalie, die die Ergebnisse der Studie verfälschen, die Teilnahme des Patient:innen für die gesamte Dauer der Studie beeinträchtigen konnte oder deren Teilnahme nach Meinung des behandelnden Prüfarztes nicht im besten Interesse des Patient:innen war.</li> <li>• Bekannte psychiatrische Störungen oder Substanzmissbrauch, die die Zusammenarbeit mit den Anforderungen der Studie beeinträchtigen würden.</li> <li>• Patient war schwanger oder stillte oder erwartete, innerhalb der geplanten Dauer der Studie, beginnend mit dem Screening bis 120 Tage nach der letzten Dosis der Studienbehandlung, schwanger zu werden oder Kinder zu zeugen.</li> <li>• Patient hatte eine vorherige Therapie mit einem Anti-PD-1, Anti-PD-L1 oder Anti-PD-L2 Wirkstoff erhalten.</li> <li>• Patient hatte eine bekannte Anamnese des Humanen Immundefizienz-Virus (HIV 1/2 Antikörper).</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Patient hatte eine bekannte aktive Hepatitis B (z. B. HBsAg reaktiv) oder Hepatitis C (z. B. HCVRNA [qualitativ] nachgewiesen) Infektion.</li> <li>• Teilnahme an einer Studientherapie oder an einer Studie mit einem Prüfpräparat innerhalb von 4 Wochen vor der ersten Dosis der Studienbehandlung.</li> <li>• Patient hatte innerhalb von 30 Tagen vor dem geplanten Beginn der Studientherapie einen Lebendimpfstoff erhalten.</li> </ul>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	201 Zentren in den folgenden 29 Ländern: Argentinien, Australien, Belgien, Brasilien, Chile, Deutschland, Großbritannien, Guatemala, Hongkong, Italien, Japan, Kolumbien, Lettland, Litauen, Mexiko, Neuseeland, Niederlande, Österreich, Polen, Puerto Rico, Russland, Schweiz, Spanien, Südafrika, Südkorea, Taiwan, Tschechische Republik, Ungarn und Vereinigte Staaten von Amerika.
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p><u>Arm 1:</u> Pembrolizumab 200 mg einmal alle 3 Wochen</p> <p><u>Arm 2:</u> Pembrolizumab 200 mg + Cisplatin 80 mg/m<sup>2</sup> + 5-FU* 800 mg/m<sup>2</sup> einmal alle 3 Wochen</p> <p><u>Arm 3:</u> Placebo + Cisplatin 80 mg/m<sup>2</sup> + 5-FU* 800 mg/m<sup>2</sup> einmal alle 3 Wochen</p> <p>* Obwohl die Verwendung einer 5-FU Infusion bevorzugt wird, kann Capecitabin 1.000 mg/m<sup>2</sup> einmal alle 3 Wochen entsprechend der lokalen Leitlinie erlaubt werden. Die Entscheidung des Prüfarztes über die Art des verwendeten Komparators (5-FU oder Capecitabin) sollte vor der Randomisierung in der Studie festgelegt werden. Weiter wurde 5-FU (wenn verabreicht) an jedem der Tage 1-5 alle 3 Wochen, jedoch insgesamt 4.000 mg/m<sup>2</sup> pro 3 Wochen Zyklus verabreicht.</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><u>Primäre Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Progressionsfreies Überleben</b> ist definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zur ersten dokumentierten Krankheitsprogression gemäß RECIST 1.1 basierend auf dem BICR oder dem Tod aus beliebiger Ursache, je nachdem, was zuerst eintritt.</li> <li>• <b>Gesamtüberleben</b> ist definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Tod aufgrund einer beliebigen Ursache. Patient:innen ohne dokumentierten Tod zum Zeitpunkt der endgültigen Analyse werden zum Zeitpunkt der letzten Nachuntersuchung zensiert.</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><u>Sekundäre Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Progressionsfreies Überleben</b> - RECIST 1.1 nach Einschätzung des Prüfarztes.</li> <li>• <b>Progressionsfreies Überleben</b> - irRECIST durch verblindete zentrale Radiologenprüfung.</li> <li>• <b>Gesamtansprechrare</b> ist definiert als der Anteil der Teilnehmer in der Analysepopulation, die eine CR oder PR haben.</li> <li>• <b>Dauer des Ansprechens</b>, bei Patient:innen, die eine CR oder PR gezeigt haben, ist die Ansprechdauer definiert als die Zeit vom ersten dokumentierten Nachweis einer CR oder PR bis zum Fortschreiten der Erkrankung oder zum Tod. Die Ansprechdauer von Patient:innen, die zum Zeitpunkt der Analyse nicht progredient oder verstorben sind, wird zum Zeitpunkt ihrer letzten Tumorbeurteilung zensiert.</li> </ul>
<b>6b</b>	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Es gab keine relevanten Änderungen.
<b>7</b>	Fallzahl	
<b>7a</b>	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>In der Studie werden ca. 750 Patient:innen in einem Verhältnis von 1:1:1 auf die drei Behandlungsarme randomisiert: Pembrolizumab als Monotherapie, Pembrolizumab in Kombination mit SOC und Placebo mit SOC. Die endgültige Analyse der Studie ist ereignisgesteuert (d. h. die Nachbeobachtungszeit kann sich ändern, die Anzahl der Ereignisse jedoch nicht) und wird abgeschlossen, nachdem mindestens 545 Todesfälle in den drei Behandlungsarmen beobachtet wurden. Es gibt ungefähr 626 PFS Ereignisse bei der endgültigen Analyse.</p> <p>Der primäre Endpunkt der Studie ist das PFS. Die Studie hat eine Power von ca. 98,6%, um eine Hazard Ratio von 0,65 (Pembrolizumab Monotherapie oder Pembrolizumab in Kombination mit SOC vs. SOC) bei alpha = 1,25% (einseitig) nachzuweisen. Die Berechnung der Stichprobengröße basiert auf den folgenden Annahmen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• das progressionsfreie Überleben folgt einer Exponentialverteilung mit einem Median von 6 Monaten im Kontrollarm,</li> <li>• ein Rekrutierungszeitraum von 20 Monaten und mindestens 15 Monate Follow-up und</li> <li>• eine jährliche Dropout-Rate von 5%.</li> </ul>
<b>7b</b>	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<p>Es wurden 3 Zwischenanalysen geplant:</p> <p>Die 1. Zwischenanalyse (<b>Sicherheitsanalyse</b>) fand statt, nachdem 10 Patient:innen in jedem Behandlungsarm einen Therapiezyklus abgeschlossen haben. Die zweite Zwischenanalyse (<b>Wirksamkeitsprüfung</b>) sollte durchgeführt</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		werden, wenn etwa 386 PFS Ereignisse beobachtet wurden. Die dritte Zwischenanalyse ( <b>Wirksamkeitsprüfung</b> ) sollte durchgeführt werden, wenn alle Patient:innen rekrutiert sind, ca. 386 PFS Ereignisse bei allen Patient:innen beobachtet und ca. 525 Patient:innen mindestens 6 Monate nachbeobachtet wurden. Bei Vorliegen von weniger als 298 OS Ereignisse, sollte die Analyse um bis zu zwei Monate oder bis Erreichte der Zielzahl der OS verschoben werden, je nachdem, was zuerst eintritt.
<b>8</b>	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
<b>8a</b>	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierung wird zentral über ein interaktives Sprachdialogsystem/integriertes Web-Response-System (IVRS/IWRS) erfolgen.
<b>8b</b>	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Randomisierung wurde nach den folgenden Faktoren stratifiziert: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Geografische Region (Europa [einschließlich Israel]/Nordamerika/Australien vs. Asien [einschließlich Ostasien, Südkorea, Hongkong, Taiwan, und Südostasien Malaysia, Thailand, Singapur, Japan] vs. Rest der Welt (einschließlich Südamerika)</li> <li>• Krankheitsstatus (metastasierend vs. nicht-resektabel)</li> <li>• Fluoropyrimidinbehandlung (5-FU vs. Capecitabin)</li> </ul>
<b>9</b>	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax/Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	<u>Arm 1:</u> Der Patient, das Personal der Prüfstelle, der Sponsor und/oder der Beauftragte sind gegenüber diesem Behandlungsarm nicht verblindet. <u>Arm 2 &amp; 3:</u> Die Arme sind in dieser Studie gegenüber dem Patient:innen, dem Standortpersonal und dem Sponsor verblindet.
<b>10</b>	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Das Randomisierungsschema wurde vorher durch einen unabhängigen Statistiker festgelegt. Die Randomisierung wurde mittels IVRS/IWRS durchgeführt.
<b>11</b>	Verblindung	
<b>11a</b>	Waren a) die Probanden/ Patienten und / oder b)	<u>Arm 1:</u> a) Nein

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
	diejenigen, die die Intervention/Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	<p>b) Nein c) Nein</p> <p><u>Arm 2 &amp; 3:</u></p> <p>a) Ja b) Ja c) Ja</p>
<b>11b</b>	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	<p>Die Interventionen wurden folgenden Formen verabreicht:</p> <p>Infusion:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pembrolizumab</li> <li>• Kochsalzlösung (Placebo)</li> <li>• Cisplatin</li> <li>• 5-FU</li> </ul> <p>Oral:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Capecitabin</li> </ul>
<b>12</b>	Statistische Methoden	
<b>12a</b>	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>Wirksamkeitsanalysen wurden unter Verwendung der Intent-to-Treat (ITT) Population durchgeführt. Die Sicherheitsanalysen wurden unter Verwendung der All Patients as Treated (APaT) Population durchgeführt. Die primäre Hypothese (<b>primären Zielkriterien</b>) für OS und PFS wurde mit einem stratifizierten Log-Rank-Test ausgewertet. Die Schätzung der Hazard Ratio erfolgte mittels eines stratifizierten Cox-Regressionsmodells. Die Ereignisraten im Zeitverlauf wurden innerhalb jeder Behandlungsgruppe mit der Kaplan-Meier-Methode geschätzt. Die Analyse der Sicherheitsergebnisse (<b>sekundären Zielkriterien</b>) folgte einem mehrstufigen Ansatz. Sicherheitsparameter oder unerwünschte Erfahrungen von besonderem Interesse, die a priori identifiziert wurden, bilden Tier 1, andere Sicherheitsparameter wurden als Tier 2 oder Tier 3 betrachtet.</p>
<b>12b</b>	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Subgruppenanalyse wurde folgenden Variablen durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Stratifizierungsfaktoren</li> <li>• Geografische Region (USA/EU/Australien vs. Asien vs. Rest der Welt)</li> <li>• Krankheitsstatus (metastasierend vs. nicht-resektabel)</li> <li>• Chemotherapie (5-FU vs. Capecitabine)</li> <li>• Alterskategorie (<math>\leq 65</math> vs. <math>&gt; 65</math> Jahre)</li> <li>• Geschlecht (weiblich vs. männlich)</li> <li>• ECOG Status (0 vs. 1)</li> <li>• Primäre Lage (Magen vs. GEJ)</li> <li>• Histologischer Subtyp (Diffus vs. intestinal vs. gemischt)</li> <li>• Tumorlast (Oberhalb Median vs. Unterhalb Median)</li> <li>• Anzahl der Metastasen (<math>\leq 2</math> vs. <math>\geq 3</math>)</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>Vorangegangene Gastrektomie (ja vs. nein)</li> </ul>
<b>Resultate</b>		
<b>13</b>	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe Flow-Chart.
<b>13a</b>	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	Siehe Flow-Chart.
<b>13b</b>	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe Flow-Chart.
<b>14</b>	Aufnahme/Rekrutierung	
<b>14a</b>	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden/Patienten und der Nachbeobachtung	26. Oktober 2015: erster Patientenbesuch 06. Juni 2022: letzter Patientenbesuch
<b>14b</b>	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Studie endete regulär.
<b>a: nach CONSORT 2010.</b>		



Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

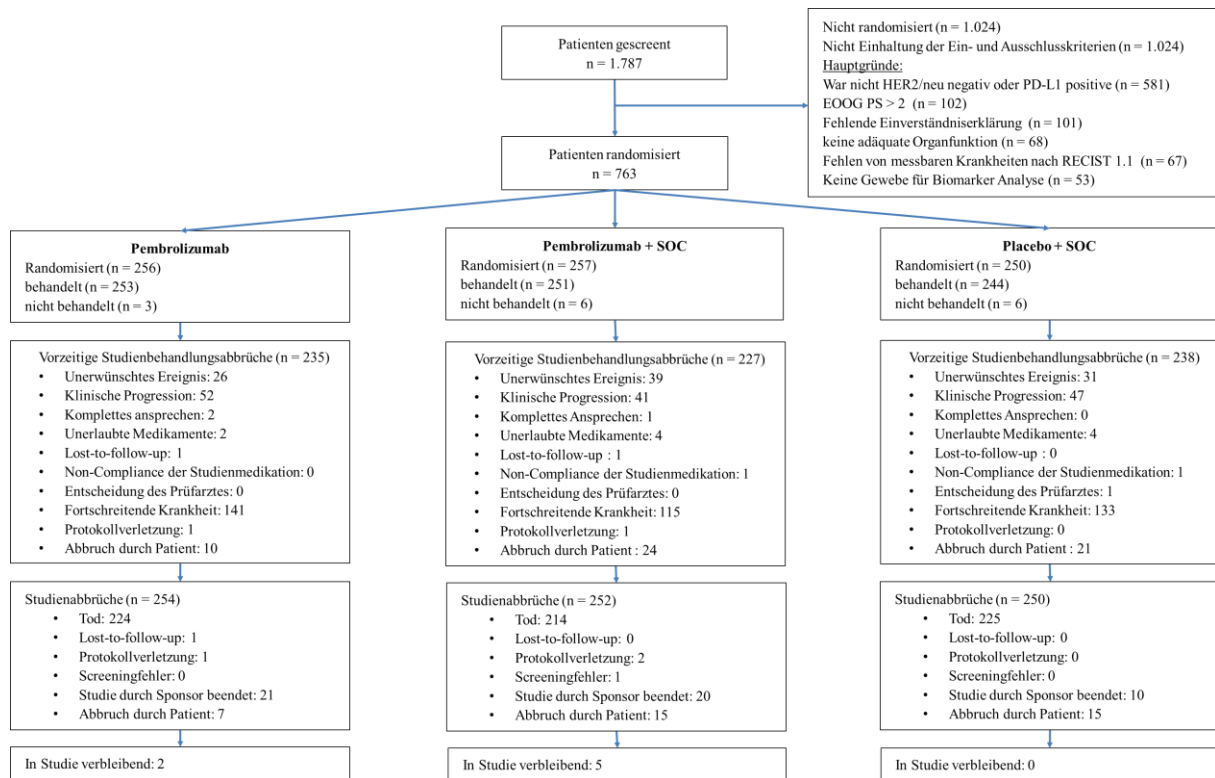


Abbildung 213: Flow-Chart der Studie KEYNOTE 062

CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials

**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 4-152 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie KEYNOTE 859

**Studie: KEYNOTE 859**

**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht KEYNOTE 859 (P859V01MK3475): 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	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**     **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**

**Patient:**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie.

---

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie.

---

**4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja     nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** **niedrig**       **hoch**

Begründung für die Einstufung:

---

Die Erzeugung der Randomisierungssequenz wurde in der Studie KEYNOTE 859 adäquat durchgeführt, die Gruppenzuteilung fand verdeckt statt. In der Studie KEYNOTE 859 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 859 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**       **nein**Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** **niedrig**                       **hoch**

Begründung für die Einstufung:

---

In der Studie KEYNOTE 859 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**                       **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:

Der Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie (oder Tod) wurde in der Studie KEYNOTE 859 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** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Einschätzung der Krankheitssymptomatik und des Gesundheitszustandes erfolgt durch den verblindeten Patienten.

**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:die verblindeten Patient:innen. Die Auswertung wurde in der FAS-Population PD-L1 CPS  $\geq 1$  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: Ergänzenden Morbiditätsendpunkte (Progressionsfreies Überleben, Objektive Ansprechrate, 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 entweder durch den:die verblindete:n Prüfarzt:Prüfärztin oder durch ein verblindetes, unabhängiges, zentrales Review-Komitee gemäß RECIST-Kriterien (Version 1.1). Die Endpunkterheber:innen waren somit für die Endpunkte Progressionsfreies Überleben, Objektive Ansprechrate, 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 859 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 verblindeten Patienten.

**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 859 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 859 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       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

**niedrig**                       **hoch**

Begründung für die Einstufung:

---

Der Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT) wurde in der Studie KEYNOTE 859 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**

**ja**             **unklar**             **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Aufgrund des doppelblinden Studiendesigns waren die Endpunkterheber 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**             **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** **niedrig**                       **hoch**

Begründung für die Einstufung:

---

Der Endpunkt Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI) wurde in der Studie KEYNOTE 859 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.

---

## Tabelle 4-153 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie KEYNOTE 590

Studie: KEYNOTE 590

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
MERCK & CO. INC., Kenilworth NJ, USA. Studienbericht KEYNOTE 590 (P590V01MK3475): 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	B

## 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     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

**für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)** ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**

**Patient:**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie.

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie.

**4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja     nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

**niedrig**       **hoch**

Begründung für die Einstufung:

---

Die Erzeugung der Randomisierungssequenz wurde in der Studie KEYNOTE 590 adäquat durchgeführt, die Gruppenzuteilung fand verdeckt statt. In der Studie KEYNOTE 590 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 590 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**       **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:



**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** **niedrig**                       **hoch**

Begründung für die Einstufung:

---

In der Studie KEYNOTE 590 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**                       **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**                       **nein**Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** **niedrig**                       **hoch**

Begründung für die Einstufung:

---

Der Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie (oder Tod) wurde in der Studie KEYNOTE 590 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** **ja**                       **unklar**                       **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Einschätzung der Krankheitssymptomatik und des Gesundheitszustandes erfolgt durch den verblindeten Patienten.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** **ja**                       **unklar**                       **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** **ja**                       **unklar**                       **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** **ja**                       **nein**Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** **niedrig**                       **hoch**

Begründung für die Einstufung:

---

Die Einschätzung der Krankheitssymptomatik und des Gesundheitszustandes erfolgte durch den:die verblindete:n Patient:innen. Die Auswertung wurde in der FAS-Population PD-L1 CPS  $\geq 1$  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**                       **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Bewertung erfolgte entweder durch den:die verblindete:n Prüfarzt: Prüfarztin oder 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**                       **nein**Angaben 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 590 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 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 590 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 590 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 590 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 590 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.

---



Tabelle 4-154 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie KEYNOTE 062

**Studie: KEYNOTE 062**

**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
MERCK & CO. INC., Kenilworth NJ, USA. Studienbericht KEYNOTE 062 (P062V01MK3475): 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	C

**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 Patienten und behandelnden Personen****Patient:** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es handelt sich um eine teilweise verblindete Studie, dabei waren die Studienarme von Interesse verblindet.

---

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es handelt sich um eine teilweise verblindete Studie. Die für die vorliegende Nutzenbewertung relevanten Behandlungsarme waren verblindet.

---

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 062 adäquat durchgeführt, die Gruppenzuteilung fand verdeckt statt. Bei den beiden Studienarmen von Interesse in der Studie KEYNOTE 062 waren Patient:innen und behandelnde Personen verblindet. Der weitere, dritte Studienarm mit Pembrolizumab als Monotherapie war nicht verblindet, ist aber für die vorliegende Nutzenbewertung nicht von Interesse und wird daher nicht näher betrachtet. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren wurden nicht identifiziert. Somit wird das Verzerrungspotenzial für die Studie KEYNOTE 062 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:

---

Bei den beiden Studienarmen von Interesse in der Studie KEYNOTE 062 waren Patient:innen und behandelnde Personen 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 062 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:

In der Studie KEYNOTE 062 waren die Patient:innen als auch das Prüfpersonal über den gesamten Behandlungsverlauf 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 062 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 verblindete 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 PD-L1 CPS  $\geq 1$  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: Ergänzenden 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 entweder durch den:die verblindete:n Prüfarzt:Prüfärztin oder 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       hochBegründung für die Einstufung:

---

In der Studie KEYNOTE 062 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 verblindete:n Patient:Patientin.

**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 062 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:

In der Studie KEYNOTE 062 waren die Patient:innen als auch das Prüfpersonal über den gesamten Behandlungsverlauf 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 062 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:

In der Studie KEYNOTE 062 waren die Patient:innen als auch das Prüfpersonal über den gesamten Behandlungsverlauf 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 062 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:

In der Studie KEYNOTE 062 waren die Patient:innen als auch das Prüfpersonal über den gesamten Behandlungsverlauf 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 062 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.

---

Tabelle 4-155 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie <Studienbezeichnung>

Studie: \_\_\_\_\_

**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel

**A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**

**Einstufung als randomisierte Studie**

**ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

**nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

1.

**für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

**ja**     **unklar**     **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

**für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen**

**ja**     **unklar**     **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

2.

**für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)**

**ja**     **unklar**     **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

**für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

### 3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

**Patient:**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

### 4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

### 5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

---

**B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**

Endpunkt: \_\_\_\_\_

**5. Verblindung der Endpunkterheber** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

**6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

**7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

**8. 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:

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

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: endpunkübergreifend; 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.