

# Pembrolizumab (biliäres Karzinom)

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

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

**DOSSIERBEWERTUNG**

Projekt: A24-03

Version: 1.0

Stand: 27.03.2024

IQWiG-Berichte – Nr. 1753

DOI: 10.60584/A24-03

# Impressum

## Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

## Thema

Pembrolizumab (biliäres Karzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

## Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

## Datum des Auftrags

03.01.2024

## Interne Projektnummer

A24-03

## DOI-URL

<https://dx.doi.org/10.60584/A24-03>

## Anschrift des Herausgebers

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

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

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

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

**ISSN: 1864-2500**

### **Zitiervorschlag**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Pembrolizumab (biliäres Karzinom); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2024 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: <https://dx.doi.org/10.60584/A24-03>.

### **Schlagwörter**

Pembrolizumab, Gallenwegstumoren, Nutzenbewertung, NCT04003636, NCT04924062

### **Keywords**

Pembrolizumab, Biliary Tract Neoplasms, Benefit Assessment, NCT04003636, NCT04924062

### **Medizinisch-fachliche Beratung**

- Ingo Schmidt-Wolf, Universitätsklinikum Bonn

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

### **Beteiligung von Betroffenen**

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

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

- Raphaela Gorris
- Benjamin Becker
- Claudia Kapp
- Petra Kohlepp
- Philip Kranz
- Felix Schwarz
- Claudia Selbach
- Kathrin Wohlföhner

# Inhaltsverzeichnis

	<b>Seite</b>
<b>1</b>	<b>Hintergrund..... 1</b>
<b>1.1</b>	<b>Zugelassenes Anwendungsgebiet ..... 1</b>
<b>1.2</b>	<b>Verlauf des Projekts ..... 1</b>
<b>1.3</b>	<b>Verfahren der frühen Nutzenbewertung ..... 2</b>
<b>1.4</b>	<b>Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments..... 2</b>
<b>2</b>	<b>Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige) ..... 3</b>
<b>Teil I:</b>	<b>Nutzenbewertung ..... I.1</b>
<b>Teil II:</b>	<b>Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie..... II.1</b>

## **1 Hintergrund**

### **1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet**

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

Pembrolizumab ist in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin zur Erstlinienbehandlung des lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierenden biliären Karzinoms bei Erwachsenen angezeigt.

### **1.2 Verlauf des Projekts**

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

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

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

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

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

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

### 1.3 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

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

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

### 1.4 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

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

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

<b>Teil I – Nutzenbewertung</b>	
Kapitel I 1	▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Kapitel I 2 bis I 5	▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
<b>Teil II – Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie</b>	
Kapitel II 1 und II 2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dokuments des pU: ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
pU: pharmazeutischer Unternehmer	

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

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

## 2 Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

## Teil I: Nutzenbewertung

# I Inhaltsverzeichnis

	Seite
I Tabellenverzeichnis .....	I.3
I Abbildungsverzeichnis .....	I.5
I Abkürzungsverzeichnis .....	I.7
I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung .....	I.8
I 2 Fragestellung.....	I.16
I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool .....	I.17
I 3.1 Eingeschlossene Studien .....	I.17
I 3.2 Studiencharakteristika .....	I.17
I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen .....	I.32
I 4.1 Eingeschlossene Endpunkte .....	I.32
I 4.2 Verzerrungspotenzial .....	I.35
I 4.3 Ergebnisse .....	I.37
I 4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren.....	I.44
I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	I.45
I 5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene .....	I.45
I 5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen .....	I.50
I 6 Literatur .....	I.53
I Anhang A Suchstrategien.....	I.55
I Anhang B Kaplan-Meier-Kurven.....	I.56
I Anhang C Ergebnisse zu Nebenwirkungen.....	I.69
I Anhang D Ergänzende Darstellung von Ergebnissen zu Kategorien immunvermittelter UEs, immunvermittelter SUEs und immunvermittelter schwerer UEs (CTCAE-Grad $\geq 3$ ).....	I.84
I Anhang E Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	I.87

## I Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments .....	2
Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Pembrolizumab + Cisplatin + Gemcitabin.....	I.8
Tabelle 3: Pembrolizumab + Cisplatin + Gemcitabin – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	I.15
Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Pembrolizumab + Cisplatin + Gemcitabin.....	I.16
Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Cisplatin + Gemcitabin vs. Cisplatin + Gemcitabin .....	I.17
Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Cisplatin + Gemcitabin vs. Placebo + Cisplatin + Gemcitabin .....	I.18
Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Cisplatin + Gemcitabin vs. Placebo + Cisplatin + Gemcitabin.....	I.20
Tabelle 8: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Cisplatin + Gemcitabin vs. Placebo + Cisplatin + Gemcitabin .....	I.25
Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Cisplatin + Gemcitabin vs. Placebo + Cisplatin + Gemcitabin .....	I.26
Tabelle 10: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Cisplatin + Gemcitabin vs. Placebo + Cisplatin + Gemcitabin.....	I.28
Tabelle 11: Angaben zu onkologischen Folgetherapien ( $\geq 1$ % der Patientinnen und Patienten in $\geq 1$ Behandlungsarm) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Cisplatin + Gemcitabin vs. Placebo + Cisplatin + Gemcitabin (Studie KEYNOTE-966).....	I.30
Tabelle 12: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Cisplatin + Gemcitabin vs. Placebo + Cisplatin + Gemcitabin.....	I.31
Tabelle 13: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Cisplatin + Gemcitabin vs. Placebo + Cisplatin + Gemcitabin .....	I.33
Tabelle 14: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Cisplatin + Gemcitabin vs. Placebo + Cisplatin + Gemcitabin .....	I.36
Tabelle 15: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Cisplatin + Gemcitabin vs. Placebo + Cisplatin + Gemcitabin .....	I.38
Tabelle 16: Ergebnisse (Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Cisplatin + Gemcitabin vs. Placebo + Cisplatin + Gemcitabin.....	I.41
Tabelle 17: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Pembrolizumab + Cisplatin + Gemcitabin vs. Cisplatin + Gemcitabin .....	I.46

Tabelle 18: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Pembrolizumab + Cisplatin + Gemcitabin im Vergleich zu Cisplatin + Gemcitabin .....	I.51
Tabelle 19: Pembrolizumab + Cisplatin + Gemcitabin – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	I.52
Tabelle 20: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Cisplatin + Gemcitabin vs. Placebo + Cisplatin + Gemcitabin .....	I.70
Tabelle 21: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Cisplatin + Gemcitabin vs. Placebo + Cisplatin + Gemcitabin .....	I.75
Tabelle 22: Häufige schwere UEs (CTCAE Grad $\geq 3$ ) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Cisplatin + Gemcitabin vs. Placebo + Cisplatin + Gemcitabin .....	I.77
Tabelle 23: Abbruch wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Cisplatin + Gemcitabin vs. Placebo + Cisplatin + Gemcitabin .....	I.79
Tabelle 24: Kategorien immunvermittelter UEs – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Cisplatin + Gemcitabin vs. Placebo + Cisplatin + Gemcitabin.....	I.84
Tabelle 25: Kategorien immunvermittelter SUEs – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Cisplatin + Gemcitabin vs. Placebo + Cisplatin + Gemcitabin .....	I.85
Tabelle 26: Kategorien immunvermittelter schwere UEs (CTCAE Grad $\geq 3$ ) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Cisplatin + Gemcitabin vs. Placebo + Cisplatin + Gemcitabin.....	I.86

## I **Abbildungsverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesamtüberleben .....	I.56
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Fatigue (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur ersten Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte).....	I.57
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Übelkeit und Erbrechen (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur ersten Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte) .....	I.57
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Schmerz (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur ersten Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte).....	I.58
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Dyspnoe (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur ersten Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte).....	I.58
Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Schlaflosigkeit (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur ersten Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte) .....	I.59
Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Appetitverlust (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur ersten Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte) .....	I.59
Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Verstopfung (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur ersten Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte).....	I.60
Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Diarrhö (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur ersten Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte).....	I.60
Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Schmerzen (EORTC QLQ-BIL21 – Zeit bis zur ersten Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte) .....	I.61
Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Fatigue (EORTC QLQ-BIL21 – Zeit bis zur ersten Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte).....	I.61
Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Gelbsucht (EORTC QLQ-BIL21 – Zeit bis zur ersten Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte).....	I.62
Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Schwierigkeiten bei der Nahrungsaufnahme (EORTC QLQ-BIL21 – Zeit bis zur ersten Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte).....	I.62
Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Nebenwirkungen der Behandlung (EORTC QLQ-BIL21 – Zeit bis zur ersten Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte) .....	I.63
Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Schwierigkeiten mit der Drainage (EORTC QLQ-BIL21 – Zeit bis zur ersten Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte) .....	I.63
Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS – Zeit bis zur ersten Verschlechterung $\geq 15$ Punkte).....	I.64
Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt globaler Gesundheitsstatus (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur ersten Verschlechterung $\geq 10$ Punkte) .....	I.64
Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt körperliche Funktion (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur ersten Verschlechterung $\geq 10$ Punkte).....	I.65

Abbildung 19: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Rollenfunktion (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur ersten Verschlechterung $\geq 10$ Punkte).....	I.65
Abbildung 20: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt emotionale Funktion (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur ersten Verschlechterung $\geq 10$ Punkte).....	I.66
Abbildung 21: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt kognitive Funktion (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur ersten Verschlechterung $\geq 10$ Punkte).....	I.66
Abbildung 22: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt soziale Funktion (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur ersten Verschlechterung $\geq 10$ Punkte).....	I.67
Abbildung 23: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Angst (EORTC QLQ-BIL21 – Zeit bis zur ersten Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte).....	I.67
Abbildung 24: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Sorge um Gewichtsverlust (EORTC QLQ-BIL21 – Zeit bis zur ersten Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte) .....	I.68

## I Abkürzungsverzeichnis

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status
EORTC	European Organization for Research and Treatment of Cancer
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MedDRA	Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung
PT	Preferred Term (bevorzugter Begriff)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
QLQ-BIL21	Quality of Life Questionnaire – Cholangiocarcinoma and Gall Bladder specific Module 21
QLQ-C30	Quality of Life Questionnaire – Core 30
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	Systemorganklasse
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis
VAS	visuelle Analogskala

## I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

### Hintergrund

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

### Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin und Gemcitabin (im Folgenden Pembrolizumab + Cisplatin + Gemcitabin) im Vergleich mit Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin (im Folgenden Cisplatin + Gemcitabin) als zweckmäßiger Vergleichstherapie zur Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem nicht resezierbarem oder metastasierendem biliären Karzinom.

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

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Pembrolizumab + Cisplatin + Gemcitabin

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>
Erstlinienbehandlung des lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierenden biliären Karzinoms bei Erwachsenen <sup>b</sup>	Cisplatin + Gemcitabin (vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie) <sup>c, d</sup>
a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Vor dem Hintergrund der im Interventionsarm durchgeführten Therapie wird davon ausgegangen, dass die Patientinnen und Patienten hinsichtlich etwaiger Komorbidität und dem Allgemeinzustand für eine intensive Kombinationschemotherapie geeignet sind. c. Notwendige Maßnahmen zur Beseitigung von Stenosen (insbesondere Drainage der Gallenwege) in den Studienarmen bleiben unberührt. d. Eine Strahlentherapie ist nicht Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie; der Einsatz als patientenindividuelle Therapieoption bleibt davon unberührt. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss	

Der pU benennt Cisplatin + Gemcitabin als zweckmäßige Vergleichstherapie und folgt damit der Festlegung des G-BA.

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

## Studienpool und Studiendesign

In die Nutzenbewertung von Pembrolizumab + Cisplatin + Gemcitabin wird die Studie KEYNOTE-966 eingeschlossen.

Die Studie KEYNOTE-966 ist eine laufende doppelblinde RCT zum Vergleich von Pembrolizumab + Cisplatin + Gemcitabin mit Placebo + Cisplatin + Gemcitabin in der Erstlinientherapie des lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren und / oder metastasierenden biliären Karzinoms bei erwachsenen Patientinnen und Patienten. In die Studie wurden Patientinnen und Patienten eingeschlossen, die bislang keine Vortherapie gegen das aktuelle Krankheitsstadium erhalten hatten. Patientinnen und Patienten, die nach einer neoadjuvanten oder adjuvanten Behandlung eines früheren Krankheitsstadiums mehr als 6 Monate nach Abschluss dieser Therapie ein Rezidiv erlitten hatten, konnten in die Studie eingeschlossen werden. Der Allgemeinzustand der Patientinnen und Patienten musste einem Eastern Cooperative Group-Performance Status (ECOG-PS) von 0 oder 1 entsprechen. Patientinnen und Patienten mit Hirnmetastasen waren von der Studie ausgeschlossen. Aufgrund dieser Kriterien liegen aus der Studie KEYNOTE-966 keine Daten für Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS > 1 oder mit Hirnmetastasen vor.

Die Studie KEYNOTE-966 besteht aus 2 Kohorten: einer globalen Kohorte sowie einer chinesischen Extensionskohorte. In die globale Kohorte der Studie wurden insgesamt 1069 Patientinnen und Patienten eingeschlossen und in einer 1:1-Randomisierung den Behandlungsarmen zugeteilt. Die chinesische Extensionskohorte umfasst 112 bereits im Rahmen der globalen Kohorte randomisierten chinesischen Patientinnen und Patienten. Hinzu kommen weitere 46 Patientinnen und Patienten, die nach Abschluss des Einschlusses von Patientinnen und Patienten in die globale Kohorte zusätzlich in China ausschließlich für die Extensionskohorte eingeschlossen wurden. Somit besteht die chinesische Extensionskohorte insgesamt aus 158 Patientinnen und Patienten.

Die Patientinnen und Patienten erhielten in beiden Armen eine Chemotherapie bestehend aus Cisplatin + Gemcitabin in einem 3-wöchigen Zyklus jeweils an Tag 1 und Tag 8. Im Interventionsarm wurde zusätzlich an Tag 1 des Zyklus Pembrolizumab gegeben, im Vergleichsarm Placebo. Behandlungsmaßnahmen zur Beseitigung von Stenosen, insbesondere Drainagen der Gallenwege, waren in der Studie nicht eingeschränkt. Die Bestrahlung von symptomatischen Läsionen oder des Gehirns war erlaubt.

Die Behandlung der Patientinnen und Patienten erfolgte in der Studie KEYNOTE-966 bis zur Krankheitsprogression oder inakzeptablen Toxizität. Über diese Kriterien hinaus war die Dauer der Behandlung mit Pembrolizumab auf maximal 35 Behandlungszyklen (ca. 2 Jahre) eingeschränkt, die der Behandlung mit Cisplatin auf maximal 8 Behandlungszyklen. Die

Behandlungsdauer für Gemcitabin war in der Studie hingegen über die Kriterien Krankheitsprogression und inakzeptable Toxizität hinaus zeitlich nicht eingeschränkt.

Primärer Endpunkt der Studie war das Gesamtüberleben. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte wurden in den Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen erhoben.

Für die vorliegende Nutzenbewertung werden die Ergebnisse des finalen Datenschnitts der Studie zum 15.12.2022 herangezogen.

### ***Relevanz der Kohorten der Studie KEYNOTE-966***

Die beiden Kohorten der Studie KEYNOTE-966 wurden unter identischem Studienprotokoll durchgeführt. Die 46 Patientinnen und Patienten der chinesischen Extensionskohorte der Studie KEYNOTE-966, die nicht bereits von der globalen Kohorte umfasst sind, machen nur einen Anteil von etwa 4 % der Gesamtpopulation der Studie aus. Daher wird davon ausgegangen, dass die Nichtberücksichtigung der 46 zusätzlichen chinesischen Patientinnen und Patienten die Ergebnisse nicht relevant beeinflusst. Somit wird die globale Kohorte als hinreichende Annäherung an die Gesamtpopulation der Studie für die Nutzenbewertung herangezogen. Im Folgenden beziehen sich alle Angaben zur Studie KEYNOTE 966 auf die globale Kohorte der Studie KEYNOTE-966.

### ***Dauer der Behandlung mit der Studienmedikation***

Die Behandlung mit Pembrolizumab erfolgte in der Studie KEYNOTE-966 weitgehend gemäß den Vorgaben der Fachinformation. Gemäß Fachinformation soll die Behandlung mit Pembrolizumab bis zum Fortschreiten der Erkrankung oder bis zum Auftreten unzumutbarer Toxizität erfolgen. Abweichend davon war zusätzlich zu diesen Abbruchkriterien in der Studie KEYNOTE 966 die Behandlung mit Pembrolizumab auf eine maximale Behandlungsdauer von 35 Zyklen (ca. 2 Jahre) beschränkt. Zum finalen Datenschnitt hatten jedoch nur 13 (2,5 %) Patientinnen und Patienten 35 Behandlungszyklen mit Pembrolizumab abgeschlossen, sodass die Abweichung der Vorgaben zur Behandlungsdauer zwischen Fachinformation und Studienprotokoll der Studie KEYNOTE-966 vernachlässigbar ist.

In der Studie KEYNOTE-966 erfolgte die Behandlung mit Cisplatin für maximal 8 Zyklen. Die Behandlungsdauer mit Gemcitabin war in der Studie KEYNOTE-966 nicht über die Abbruchkriterien Krankheitsprogression oder unzumutbare Toxizität hinaus eingeschränkt. Die Behandlung mit Cisplatin + Gemcitabin soll entsprechend der zweckmäßigen Vergleichstherapie gemäß den Angaben der Fachinformationen sowie der Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie (Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten) erfolgen. Während in den Fachinformationen von Cisplatin und Gemcitabin das Anwendungsgebiet biliäres Karzinom nicht aufgeführt wird, beschreibt die Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie, dass die Behandlung bei

Tumorprogress oder inakzeptabler Toxizität abgebrochen werden soll, die Dauer der Behandlung mit Cisplatin + Gemcitabin jedoch für maximal 8 Zyklen bzw. 24 Wochen geprüft ist. Ob die Behandlung mit Cisplatin + Gemcitabin nach 8 Zyklen einzustellen ist, wird nicht beschrieben. Die Leitlinien zur Diagnose und Behandlung des biliären Karzinoms machen keine Angaben zur Behandlungsdauer für Cisplatin + Gemcitabin. Es wird jedoch beschrieben, dass aktuell keine ausreichende Evidenz vorliegt, um eine Behandlung mit Cisplatin + Gemcitabin über 8 Zyklen hinaus allgemein zu empfehlen. Zusammenfassend liegen aktuell keine allgemeinen Empfehlungen zur Dauer der Behandlung mit Cisplatin und / oder Gemcitabin über die geprüfte Dauer von 8 Behandlungszyklen hinaus vor. Eine Weiterbehandlung wird jedoch auch nicht explizit ausgeschlossen. Für die vorliegende Nutzenbewertung bleibt die uneingeschränkte Behandlungsdauer mit Gemcitabin in der Studie KEYNOTE-966 daher ohne Konsequenz.

### **Verzerrungspotenzial und Aussagesicherheit der Ergebnisse**

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie KEYNOTE-966 als niedrig eingestuft. Auch das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse des Endpunkts Gesamtüberleben wird als niedrig bewertet. Das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der Endpunkte Symptomatik (erhoben mit dem European Organisation for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire – Core 30 [EORTC QLQ-C30] sowie dem EORTC – Quality of Life Questionnaire – Cholangiocarcinoma and Gall Bladder specific Module 21 [EORTC QLQ-BIL21]), Gesundheitszustand (erhoben mit der visuellen Analogskala [VAS] des EQ-5D) und gesundheitsbezogene Lebensqualität (erhoben mit dem EORTC QLQ-C30 sowie dem EORTC QLQ-BIL21) sowie für die Ergebnisse zu den Endpunkten schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs), schwere unerwünschte Ereignisse (UEs), immunvermittelte SUEs / schwere UEs sowie zu weiteren spezifischen UEs wird jeweils als hoch eingestuft. Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs ist trotz eines niedrigen Verzerrungspotenzials die Ergebnissicherheit eingeschränkt.

Auf Basis der verfügbaren Informationen können für den Endpunkt Gesamtüberleben maximal ein Hinweis und für alle anderen Endpunkte aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials bzw. der eingeschränkten Ergebnissicherheit maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden.

## **Ergebnisse**

### ***Mortalität***

#### *Gesamtüberleben*

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Pembrolizumab + Cisplatin + Gemcitabin im Vergleich zu Placebo + Cisplatin + Gemcitabin. Daraus ergibt sich ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Pembrolizumab + Cisplatin + Gemcitabin im Vergleich zu Cisplatin + Gemcitabin.

## **Morbidität**

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

#### Appetitverlust

Für den Endpunkt Appetitverlust zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Pembrolizumab + Cisplatin + Gemcitabin im Vergleich zu Placebo + Cisplatin + Gemcitabin. Das Ausmaß des Effekts ist allerdings für diesen Endpunkt der Kategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome nicht mehr als geringfügig. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen von Pembrolizumab + Cisplatin + Gemcitabin im Vergleich zu Cisplatin + Gemcitabin, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

#### Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Schmerz, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Verstopfung, Diarrhö

Für die Endpunkte Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Schmerz, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Verstopfung und Diarrhö zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab + Cisplatin + Gemcitabin im Vergleich zu Cisplatin + Gemcitabin, ein Zusatznutzen ist damit jeweils nicht belegt.

### *Symptomatik (EORTC QLQ-BIL21)*

#### Fatigue, Gelbsucht, Nebenwirkungen der Behandlung

Für die Endpunkte Fatigue, Gelbsucht sowie Nebenwirkungen der Behandlung zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Pembrolizumab + Cisplatin + Gemcitabin im Vergleich zu Placebo + Cisplatin + Gemcitabin. Das Ausmaß des Effekts ist allerdings für diese Endpunkte der Kategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome jeweils nicht mehr als geringfügig. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen von Pembrolizumab + Cisplatin + Gemcitabin im Vergleich zu Cisplatin + Gemcitabin, ein Zusatznutzen ist damit jeweils nicht belegt.

#### Schmerzen, Schwierigkeiten bei der Nahrungsaufnahme, Schwierigkeiten mit der Drainage

Für die Endpunkte Schmerzen, Schwierigkeiten bei der Nahrungsaufnahme sowie Schwierigkeiten mit der Drainage zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab + Cisplatin + Gemcitabin im Vergleich zu Cisplatin + Gemcitabin, ein Zusatznutzen ist damit jeweils nicht belegt.

### *Gesundheitszustand*

Für den Endpunkt Gesundheitszustand zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab + Cisplatin + Gemcitabin im Vergleich zu Cisplatin + Gemcitabin, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

### ***Gesundheitsbezogene Lebensqualität***

#### *EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BIL21*

Für die Endpunkte der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Er ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab + Cisplatin + Gemcitabin im Vergleich zu Cisplatin + Gemcitabin, ein Zusatznutzen ist damit jeweils nicht belegt.

### ***Nebenwirkungen***

#### *SUEs, schwere UEs, Abbrüche wegen UEs*

Für die Endpunkte SUEs, schwere UEs und Abbrüche wegen UEs zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Pembrolizumab + Cisplatin + Gemcitabin im Vergleich zu Cisplatin + Gemcitabin, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit jeweils nicht belegt.

#### *Immunvermittelte schwere UEs*

Für den Endpunkt immunvermittelte schwere UEs zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Pembrolizumab + Cisplatin + Gemcitabin im Vergleich zu Placebo + Cisplatin + Gemcitabin. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Pembrolizumab + Cisplatin + Gemcitabin im Vergleich zu Cisplatin + Gemcitabin.

#### *Immunvermittelte SUEs*

Für den Endpunkt immunvermittelte SUEs zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Pembrolizumab + Cisplatin + Gemcitabin im Vergleich zu Cisplatin + Gemcitabin, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

#### *Spezifische UEs*

#### *Ausschlag (UEs), Herzerkrankungen (SUEs), Fieber (SUEs), Neutrophilenzahl erniedrigt (SUEs)*

Für die Endpunkte Ausschlag (UEs), Herzerkrankungen (SUEs), Fieber (SUEs) und Neutrophilenzahl erniedrigt (SUEs) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Pembrolizumab + Cisplatin + Gemcitabin im Vergleich zu Placebo + Cisplatin + Gemcitabin. Daraus ergibt sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Pembrolizumab + Cisplatin + Gemcitabin im Vergleich zu Cisplatin + Gemcitabin.

#### *Leberabszess (schwere UEs)*

Für den Endpunkt Leberabszess (schwere UEs) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Pembrolizumab + Cisplatin + Gemcitabin im Vergleich zu Placebo

+ Cisplatin + Gemcitabin. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Pembrolizumab + Cisplatin + Gemcitabin im Vergleich zu Cisplatin + Gemcitabin.

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

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens des Wirkstoffs Pembrolizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

Zusammenfassend zeigen sich sowohl positive als auch negative Effekte für Pembrolizumab + Cisplatin + Gemcitabin im Vergleich zu Cisplatin + Gemcitabin. Nur beim Gesamtüberleben beziehen sich die beobachteten Effekte auf den gesamten Beobachtungszeitraum. Für die Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und die Nebenwirkungen beziehen sie sich hingegen ausschließlich auf den verkürzten Zeitraum (bis 30 bzw. 90 Tage nach der letzten Gabe der Studienmedikation).

Auf der Seite der positiven Effekte zeigt sich für den Endpunkt Gesamtüberleben ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen. Des Weiteren zeigt sich für den Endpunkt Leberabszess (schwere UEs) ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden mit dem Ausmaß gering. Auf der Seite der negativen Effekte zeigt sich für immunvermittelte schwere UEs ein Anhaltspunkt für einen geringen Schaden sowie für die spezifischen UEs Herzerkrankungen (SUE), Fieber (SUE), Neutrophilenzahl erniedrigt (SUE) und Ausschlag (UE) jeweils ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Schaden. Insgesamt stellen die negativen Effekte den Zusatznutzen beim Endpunkt Gesamtüberleben nicht infrage.

Zusammenfassend gibt es für erwachsene Patientinnen und Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierenden biliären Karzinom in der Erstlinientherapie einen Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen von Pembrolizumab + Cisplatin + Gemcitabin im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Cisplatin + Gemcitabin.

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

Tabelle 3: Pembrolizumab + Cisplatin + Gemcitabin – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Erstlinienbehandlung des lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierenden biliären Karzinoms bei Erwachsenen <sup>b, c</sup>	Cisplatin + Gemcitabin (vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie) <sup>d, e</sup>	Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. In der Studie KEYNOTE-966 wurden nur Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS von 0 oder 1 eingeschlossen. Es bleibt unklar, ob die beobachteten Effekte auf Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS <math>\geq 2</math> übertragen werden können.</p> <p>c. Vor dem Hintergrund der im Interventionsarm durchgeführten Therapie wird davon ausgegangen, dass die Patientinnen und Patienten hinsichtlich etwaiger Komorbidität und dem Allgemeinzustand für eine intensive Kombinationschemotherapie geeignet sind.</p> <p>d. Notwendige Maßnahmen zur Beseitigung von Stenosen (insbesondere Drainage der Gallenwege) in den Studienarmen bleiben unberührt.</p> <p>e. Eine Strahlentherapie ist nicht Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie; der Einsatz als patientenindividuelle Therapieoption bleibt davon unberührt.</p> <p>ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss;</p>		

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

## I 2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin und Gemcitabin (im Folgenden Pembrolizumab + Cisplatin + Gemcitabin) im Vergleich mit Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin (im Folgenden Cisplatin + Gemcitabin) als zweckmäßiger Vergleichstherapie zur Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem nicht resezierbarem oder metastasierendem biliären Karzinom.

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

Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Pembrolizumab + Cisplatin + Gemcitabin

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>
Erstlinienbehandlung des lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierenden biliären Karzinoms bei Erwachsenen <sup>b</sup>	Cisplatin + Gemcitabin (vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie) <sup>c, d</sup>
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Vor dem Hintergrund der im Interventionsarm durchgeführten Therapie wird davon ausgegangen, dass die Patientinnen und Patienten hinsichtlich etwaiger Komorbidität und dem Allgemeinzustand für eine intensive Kombinationschemotherapie geeignet sind.</p> <p>c. Notwendige Maßnahmen zur Beseitigung von Stenosen (insbesondere Drainage der Gallenwege) in den Studienarmen bleiben unberührt.</p> <p>d. Eine Strahlentherapie ist nicht Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie; der Einsatz als patientenindividuelle Therapieoption bleibt davon unberührt.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss</p>	

Der pU benennt Cisplatin + Gemcitabin als zweckmäßige Vergleichstherapie und folgt damit der Festlegung des G-BA.

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

### I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Pembrolizumab (Stand zum 02.11.2023)
- bibliografische Recherche zu Pembrolizumab (letzte Suche am 02.11.2023)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Pembrolizumab (letzte Suche am 13.11.2023)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Pembrolizumab (letzte Suche am 13.11.2023)

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools erfolgte durch:

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

Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

#### I 3.1 Eingeschlossene Studien

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

Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Cisplatin + Gemcitabin vs. Cisplatin + Gemcitabin

Studie	Studienkategorie			Verfügbare Quellen		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	Gesponserte Studie <sup>a</sup> (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)	Studienbericht (ja / nein [Zitat])	Register-einträge <sup>b</sup> (ja / nein [Zitat])	Publikation (ja / nein [Zitat])
KEYNOTE-966	ja	ja	nein	Ja [2,3]	Ja [4-6]	Ja [7]
<p>a. Studie, für die der pU Sponsor war  b. Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und / oder -ergebnisse  G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>						

Der Studienpool stimmt mit dem des pU überein.

#### I 3.2 Studiencharakteristika

Tabelle 6 und Tabelle 7 beschreiben die Studie zur Nutzenbewertung.

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

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte <sup>a</sup>
KEYNOTE-966	RCT, doppelblind, parallel	<ul style="list-style-type: none"> <li>erwachsene Patientinnen und Patienten (<math>\geq 18</math> Jahre) mit metastasierendem und / oder nicht resezierbarem biliären Karzinom<sup>b</sup> ohne Vortherapie gegen das aktuelle Krankheitsstadium oder mit einem Rezidiv (<math>\geq 6</math> Monate) nach einer neoadjuvanten / adjuvanten Therapie<sup>c</sup></li> <li>ECOG-PS <math>\leq 1</math></li> </ul>	<p><u>globale Kohorte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Pembrolizumab + Cisplatin + Gemcitabin (N = 533)</li> <li>Placebo + Cisplatin + Gemcitabin (N = 536)</li> </ul> <p><u>chinesische Extensionskohorte<sup>d</sup>:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Pembrolizumab + Cisplatin + Gemcitabin (N = 75)</li> <li>Placebo + Cisplatin + Gemcitabin (N = 83)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Screening: bis zu 28 Tage</li> <li>Behandlung: <ul style="list-style-type: none"> <li>Pembrolizumab: bis zur Krankheitsprogression oder inakzeptablen Toxizität, maximal 35 Zyklen<sup>e</sup> (ca. 2 Jahre)</li> <li>Cisplatin: maximal 8 Zyklen</li> <li>Gemcitabin: bis zur Krankheitsprogression oder inakzeptablen Toxizität<sup>e</sup></li> </ul> </li> <li>Beobachtung<sup>f</sup>: endpunktspezifisch, maximal bis zum Tod, Abbruch der Studienteilnahme oder Ende der Studie</li> </ul>	<p>185 Zentren in Argentinien, Australien, Belgien, Brasilien, Chile, China, Deutschland, Frankreich, Hongkong, Irland, Israel, Italien, Japan, Kanada, Malaysia, Niederlande, Neuseeland, Spanien, Südkorea, Taiwan, Thailand, Türkei, USA, Vereinigtes Königreich</p> <p>09/2019–laufend</p> <p>Datenschnitte globale Kohorte:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Interimsanalyse I<sup>g</sup>: 15.12.2021</li> <li>Interimsanalyse II<sup>g</sup>: 25.05.2022</li> <li>finale Analyse<sup>h</sup>: 15.12.2022</li> <li>Safety Update<sup>i</sup>: 13.04.2023</li> </ul>	<p>primär: Gesamtüberleben</p> <p>sekundär: Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs</p>

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

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte <sup>a</sup>
						<p>a. Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.</p> <p>b. intra- oder extrahepatisch oder Gallenblasenkarzinom; Patientinnen und Patienten mit Ampullenkarzinom waren von der Studie ausgeschlossen</p> <p>c. ohne Gemcitabin und / oder Cisplatin</p> <p>d. Die chinesische Extensionskohorte umfasst neben 112 in der globalen Kohorte enthaltenen chinesischen Patientinnen und Patienten weitere 46 Patientinnen und Patienten, die nach Abschluss der Randomisierung der globalen Kohorte in China randomisiert wurden, um chinesische Zulassungsbedingungen zu erfüllen. Die Nutzenbewertung basiert auf Ergebnissen der globalen Kohorte (siehe Abschnitt I 3.2), die chinesische Extensionskohorte wird in den nächsten Tabellen nicht mehr dargestellt.</p> <p>e. Patientinnen und Patienten, die ein bestätigtes komplettes Ansprechen gemäß RECIST 1.1 nach mindestens 8 Behandlungszyklen mit Pembrolizumab erreicht und mindestens 2 weitere Behandlungszyklen mit Pembrolizumab nach komplettem Ansprechen erhalten haben, durften die Studienbehandlung unterbrechen. Im Falle einer späteren bestätigten Krankheitsprogression konnte die Behandlung mit Pembrolizumab für bis zu 17 weitere Zyklen fortgesetzt werden („second course phase“). Die Entscheidung über die Fortführung der Therapie mit Gemcitabin während der „second course phase“ lag im Ermessen der Prüferin oder des Prüfers.</p> <p>Darüber hinaus durften Patientinnen und Patienten mit einer stabilen Erkrankung, einem kompletten oder partiellen Ansprechen nach Beendigung der vollständigen Behandlung mit Pembrolizumab über 35 Zyklen im Falle einer späteren bestätigten Krankheitsprogression die Behandlung mit bis zu 17 weiteren Zyklen Pembrolizumab aufnehmen, wenn sie bis dahin keine andere Folgetherapie erhalten haben. Die Entscheidung über die Fortführung der Therapie mit Gemcitabin während der „second course phase“ lag im Ermessen der Prüferin oder des Prüfers.</p> <p>Zum finalen Datenschnitt hatten 2 Patientinnen oder Patienten eine Wiederbehandlung im Rahmen der „second course phase“ gestartet, diese jedoch aufgrund von Krankheitsprogression abgebrochen.</p> <p>f. Endpunktspezifische Angaben werden in Tabelle 8 beschrieben.</p> <p>g. präspezifizierte Interimsanalysen nach ca. 585 Todesfällen und 26 Monaten bzw. 695 Todesfällen und 32 Monaten</p> <p>h. präspezifiziert nach ca. 818 Todesfällen und 38 Monaten</p> <p>i. nicht präspezifizierter Datenschnitt im Rahmen regelmäßiger Safety Updates.</p> <p>ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis</p>

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Cisplatin + Gemcitabin vs. Placebo + Cisplatin + Gemcitabin (mehrseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich
KEYNOTE-966	<p><u>3-Wochen-Zyklen</u> mit</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Pembrolizumab 200 mg i. v. an Tag 1 (für maximal 35 Zyklen)</li> <li>+</li> <li>▪ Cisplatin 25 mg/m<sup>2</sup> KOF i. v. an Tag 1 und Tag 8 (für maximal 8 Zyklen)</li> <li>+</li> <li>▪ Gemcitabin 1000 mg/m<sup>2</sup> KOF i. v. an Tag 1 und Tag 8</li> </ul>	<p><u>3-Wochen-Zyklen</u> mit</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Placebo i. v. an Tag 1 (für maximal 35 Zyklen)</li> <li>+</li> <li>▪ Cisplatin 25 mg/m<sup>2</sup> KOF i. v. an Tag 1 und Tag 8 (für maximal 8 Zyklen)</li> <li>+</li> <li>▪ Gemcitabin 1000 mg/m<sup>2</sup> KOF i. v. an Tag 1 und Tag 8</li> </ul>
<p><b>Therapieanpassung</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Jeder neue Zyklus konnte verzögert starten, um eine Erholung zwischen den Therapiezyklen zu gewährleisten.</li> <li>▪ <u>Dosisreduktionen<sup>a</sup></u> <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ Pembrolizumab oder Placebo: nicht erlaubt</li> <li>▫ Cisplatin oder Gemcitabin: gemäß Fachinformation</li> </ul> </li> <li>▪ <u>Therapieunterbrechung aufgrund von Toxizität<sup>a</sup></u> <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ Pembrolizumab oder Placebo: für bis zu 12 Wochen nach der letzten Dosis</li> <li>▫ Cisplatin oder Gemcitabin: für bis zu 6 Wochen nach der letzten Dosis</li> </ul> </li> </ul>		
<p><b>Nicht erlaubte Vorbehandlung</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Therapie mit einem anti-PD-1-, anti-PD-L1- oder anti-PD-L2- Wirkstoff oder mit einem Wirkstoff gegen einen anderen stimulierenden oder co-inhibierenden T-Zell-Rezeptor</li> <li>▪ systemische Krebstherapie einschließlich Prüfpräparaten gegen das aktuelle Krankheitsstadium innerhalb von 4 Wochen vor Beginn der Studienbehandlung Strahlentherapie innerhalb von 2 Wochen vor Beginn der Studienbehandlung</li> </ul>		
<p><b>Erlaubte Begleitbehandlung</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Jegliche Behandlung im Ermessen der Prüffärztin / des Prüfarztes nach lokalem Standard, die für das Wohlbefinden der Patientinnen und Patienten notwendig ist.</li> </ul>		
<p><b>Nicht erlaubte Begleitbehandlung</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ antineoplastische systemische Chemotherapie oder biologische Therapie</li> <li>▪ andere Immuntherapie oder Chemotherapie als die definierte Studientherapie</li> <li>▪ jegliche Wirkstoffe, die gemäß Fachinformation für die Kombination mit Cisplatin und Gemcitabin nicht erlaubt sind</li> <li>▪ Strahlentherapie<sup>b</sup></li> <li>▪ Lebendimpfstoffe 30 Tage vor der ersten Studienmedikation sowie während der Studie</li> <li>▪ Dauerhafte immunsuppressive Therapie außer zur Behandlung von Nebenwirkungen immunologischen Ursprungs<sup>c</sup></li> </ul>		
<p>a. Jeder Wirkstoff der Kombinationstherapie durfte unabhängig von den anderen Wirkstoffen unterbrochen, reduziert (ausgenommen Pembrolizumab) oder abgebrochen werden, wenn die Prüffärztin bzw. der Prüfarzt die Toxizität eindeutig einer Komponente zugordnen konnte.</p> <p>b. Die Bestrahlung einer symptomatischen Läsion oder des Gehirns war nach ärztlicher Einschätzung erlaubt.</p> <p>c. systemische Glukokortikoide waren für folgenden Einsatz erlaubt: Behandlung von Symptomen immunologischen Ursprungs, Prophylaxe von Erbrechen oder Kontrastmittelallergien, kurzer Einsatz (bei Dosen &gt; 10 mg/Tag Prednison-Äquivalent) bei chronisch obstruktiver Lungenerkrankung, dauerhafte systemische Ersatztherapie (≤ 10 mg/Tag Prednison-Äquivalent) sowie topische, okuläre, intraartikuläre und inhalative Anwendung</p>		

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Cisplatin + Gemcitabin vs. Placebo + Cisplatin + Gemcitabin (mehrseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich
i. v.: intravenös; KOF: Körperoberfläche; PD: Programmed Cell Death; PD-L1 / 2: Programmed Cell Death-Ligand 1 / 2; RCT: randomisierte kontrollierte Studie		

Die Studie KEYNOTE-966 ist eine laufende doppelblinde RCT zum Vergleich von Pembrolizumab + Cisplatin + Gemcitabin mit Placebo + Cisplatin + Gemcitabin in der Erstlinientherapie des lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren und / oder metastasierenden biliären Karzinoms bei erwachsenen Patientinnen und Patienten. In die Studie wurden Patientinnen und Patienten eingeschlossen, die bislang keine Vortherapie gegen das aktuelle Krankheitsstadium erhalten hatten. Patientinnen und Patienten, die nach einer neoadjuvanten oder adjuvanten Behandlung eines früheren Krankheitsstadiums mehr als 6 Monate nach Abschluss dieser Therapie ein Rezidiv erlitten hatten, konnten in die Studie eingeschlossen werden. Der Allgemeinzustand der Patientinnen und Patienten musste einem Eastern Cooperative Group-Performance Status (ECOG-PS) von 0 oder 1 entsprechen. Patientinnen und Patienten mit Hirnmetastasen waren von der Studie ausgeschlossen. Aufgrund dieser Kriterien liegen aus der Studie KEYNOTE-966 keine Daten für Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS > 1 oder mit Hirnmetastasen vor.

Die Studie KEYNOTE-966 besteht aus 2 Kohorten: einer globalen Kohorte sowie einer chinesischen Extensionskohorte. In die globale Kohorte der Studie wurden insgesamt 1069 Patientinnen und Patienten eingeschlossen und im Verhältnis 1:1 zufällig den Behandlungsarmen zugeteilt. 533 Patientinnen und Patienten wurden dem Interventionsarm, 536 Patientinnen und Patienten dem Vergleichsarm zugeteilt. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach den Faktoren Region (Asien oder nicht Asien), Krankheitsstatus (lokal fortgeschritten oder metastasierend) und Entstehungsort (extrahepatisch, Gallenblase oder intrahepatisch). Die chinesische Extensionskohorte umfasst 112 bereits im Rahmen der globalen Kohorte randomisierten chinesischen Patientinnen und Patienten. Hinzu kommen weitere 46 Patientinnen und Patienten, die nach Abschluss des Einschlusses von Patientinnen und Patienten in die globale Kohorte zusätzlich in China ausschließlich für die chinesische Extensionskohorte eingeschlossen wurden, um Auflagen der chinesischen Zulassungsbehörden zu erfüllen. Somit besteht die chinesische Extensionskohorte insgesamt aus 158 Patientinnen und Patienten, 75 Patientinnen und Patienten im Interventionsarm sowie 83 Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm.

Die Patientinnen und Patienten erhielten in beiden Armen eine Chemotherapie bestehend aus Cisplatin + Gemcitabin in einem 3-wöchigen Zyklus jeweils an Tag 1 und Tag 8. Im Interventionsarm wurde zusätzlich an Tag 1 des Zyklus Pembrolizumab gegeben, im Vergleichsarm Placebo. Behandlungsmaßnahmen zur Beseitigung von Stenosen,

insbesondere Drainagen der Gallenwege, waren in der Studie nicht eingeschränkt. Die Bestrahlung von symptomatischen Läsionen oder des Gehirns war erlaubt.

Die Behandlung der Patientinnen und Patienten erfolgte in der Studie KEYNOTE-966 bis zur Krankheitsprogression oder inakzeptablen Toxizität. Über diese Kriterien hinaus war die Dauer der Behandlung mit Pembrolizumab [8] auf maximal 35 Behandlungszyklen (ca. 2 Jahre) eingeschränkt, die der Behandlung mit Cisplatin auf maximal 8 Behandlungszyklen. Die Behandlungsdauer für Gemcitabin war in der Studie hingegen über die Kriterien Krankheitsprogression und inakzeptable Toxizität hinaus zeitlich nicht eingeschränkt. Die Abweichungen der Vorgaben zur Behandlungsdauer der Studie KEYNOTE-966 von den Angaben der jeweiligen Fachinformationen [8-10] sowie der Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie (Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten [11]) werden weiter unten diskutiert.

Primärer Endpunkt der Studie war das Gesamtüberleben. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte wurden in den Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen erhoben.

### **Relevanz der Kohorten der Studie KEYNOTE-966**

Der pU zieht ausschließlich die Daten der globalen Kohorte der Studie KEYNOTE-966 für seine Nutzenbewertung heran. Die Ergebnisse der chinesischen Extensionskohorte berücksichtigt er nicht und begründet dies mit dem vergleichsweise kleinen Patientenkollektiv gegenüber der globalen Kohorte der Studie sowie einer fraglichen Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Ferner weist er darauf hin, dass die Ergebnisse der chinesischen Extensionskohorte durchgehend konsistent mit denjenigen der globalen Kohorte seien und ein Einbeziehen in die Ableitung eines Zusatznutzens keinen Einfluss habe. Der pU stellt die Daten der chinesischen Extensionskohorte in Modul 4 A nicht separat dar, legt jedoch einen entsprechenden Studienbericht zum Datum des finalen Datenschnitts vom 15.12.2022 vor.

Die beiden Kohorten der Studie KEYNOTE-966 wurden unter identischem Studienprotokoll durchgeführt. Die Ausnahme bildet ein separater statistischer Analyseplan für die chinesische Extensionskohorte. Somit sind beide Kohorten insgesamt als 1 Studie zu betrachten und die Ergebnisse für die gesamte Studienpopulation wären grundsätzlich als Grundlage für die Nutzenbewertung heranzuziehen. Die 46 Patientinnen und Patienten der chinesischen Extensionskohorte der Studie KEYNOTE-966, die nicht bereits von der globalen Kohorte umfasst sind, machen jedoch nur einen Anteil von etwa 4 % der Gesamtpopulation der Studie aus. Daher wird davon ausgegangen, dass die Nichtberücksichtigung der 46 zusätzlichen chinesischen Patientinnen und Patienten die Ergebnisse nicht relevant beeinflusst. Somit wird die globale Kohorte als hinreichende Annäherung an die Gesamtpopulation der Studie für die

Nutzenbewertung herangezogen. Im Folgenden beziehen sich alle Angaben zur Studie KEYNOTE-966 auf die globale Kohorte der Studie KEYNOTE-966.

### **Dauer der Behandlung mit der Studienmedikation**

Die Behandlung mit Pembrolizumab erfolgte in der Studie KEYNOTE-966 weitgehend gemäß den Vorgaben der Fachinformation [8]. Gemäß Fachinformation soll die Behandlung mit Pembrolizumab bis zum Fortschreiten der Erkrankung oder bis zum Auftreten unzumutbarer Toxizität erfolgen. Abweichend davon war zusätzlich zu diesen Abbruchkriterien in der Studie KEYNOTE-966 die Behandlung mit Pembrolizumab auf eine maximale Behandlungsdauer von 35 Zyklen (ca. 2 Jahre) beschränkt. Zum finalen Datenschnitt hatten jedoch nur 13 (2,5 %) Patientinnen und Patienten 35 Behandlungszyklen mit Pembrolizumab abgeschlossen, sodass die Abweichung der Vorgaben zur Behandlungsdauer zwischen Fachinformation und Studienprotokoll der Studie KEYNOTE-966 vernachlässigbar ist.

In der Studie KEYNOTE-966 erfolgte die Behandlung mit Cisplatin für maximal 8 Zyklen. Die Behandlungsdauer mit Gemcitabin war in der Studie KEYNOTE-966 nicht über die Abbruchkriterien Krankheitsprogression oder unzumutbare Toxizität hinaus eingeschränkt. 229 (43,3 %) Patientinnen und Patienten im Interventionsarm sowie 209 (39,1 %) Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm wurden für mehr als 8 Zyklen mit Gemcitabin behandelt. Für 5 (0,9 %) Patientinnen und Patienten aus dem Interventionsarm bzw. 3 (0,6 %) Patientinnen und Patienten in Vergleichsarm erfolgte die Behandlung mit Gemcitabin über die 35 Behandlungszyklen mit Pembrolizumab hinaus.

Die Behandlung mit Cisplatin + Gemcitabin soll entsprechend der zweckmäßigen Vergleichstherapie gemäß den Angaben der Fachinformationen [9,10] sowie der Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie (Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten [11]) erfolgen. Während in den Fachinformationen von Cisplatin und Gemcitabin das Anwendungsgebiet biliäres Karzinom nicht aufgeführt wird, beschreibt die Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie, dass die Behandlung bei Tumorprogress oder inakzeptabler Toxizität abgebrochen werden soll, die Dauer der Behandlung mit Cisplatin + Gemcitabin jedoch für maximal 8 Zyklen bzw. 24 Wochen geprüft ist. Ob die Behandlung mit Cisplatin + Gemcitabin nach 8 Zyklen einzustellen ist, wird nicht beschrieben. Die Leitlinien zur Diagnose und Behandlung des biliären Karzinoms [12,13] machen keine Angaben zur Behandlungsdauer für Cisplatin + Gemcitabin. Es wird jedoch beschrieben, dass aktuell keine ausreichende Evidenz vorliegt, um eine Behandlung mit Cisplatin + Gemcitabin über 8 Zyklen hinaus allgemein zu empfehlen [13]. Die Entscheidung über eine Weiterbehandlung soll patientenindividuell unter Berücksichtigung der Wirksamkeit und Verträglichkeit getroffen werden [13].

Zusammenfassend liegen aktuell keine allgemeinen Empfehlungen zur Dauer der Behandlung mit Cisplatin und / oder Gemcitabin über die geprüfte Dauer von 8 Behandlungszyklen hinaus vor. Eine Weiterbehandlung wird jedoch auch nicht explizit ausgeschlossen. Für die vorliegende Nutzenbewertung bleibt die uneingeschränkte Behandlungsdauer mit Gemcitabin in der Studie KEYNOTE-966 daher ohne Konsequenz.

### **Datenschnitte**

In der Studie KEYNOTE-966 waren folgende Datenschnitte geplant:

- Datenschnitt vom 15.12.2021: Interimsanalyse zur Erhebung von Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten nach ca. 585 Todesfällen und 26 Monaten,
- Datenschnitt vom 25.05.2022: Interimsanalyse zur Erhebung von Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten nach 695 Todesfällen und 32 Monaten,
- Datenschnitt vom 15.12.2022: finale Analyse aller Endpunkte zur Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Nebenwirkungen nach dem Auftreten von ca. 818 Todesfällen und etwa 38 Monate nach Beginn der Randomisierung.

Da sich in beiden Interimsanalysen keine Überlegenheit im primären Endpunkt Gesamtüberleben zeigte, erfolgte keine Entblindung und es wurden keine weiteren Endpunkte ausgewertet. Zu diesen beiden Datenschnitten liegen im Dossier keine Auswertungen vor. In der vorliegenden Nutzenbewertung werden für alle Endpunkte die vom pU vorgelegten Ergebnisse zum finalen Datenschnitt der Studie KEYNOTE-966 bewertet.

### **Geplante Dauer der Nachbeobachtung**

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

Tabelle 8: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Cisplatin + Gemcitabin vs. Placebo + Cisplatin + Gemcitabin

Studie	Geplante Nachbeobachtung
Endpunktkategorie	
Endpunkt	
<b>KEYNOTE-966</b>	
Mortalität	
Gesamtüberleben	▪ bis zum Tod, Rückzug der Einwilligungserklärung oder Studienende
Morbidität	
Symptomatik (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-BIL21)	▪ bis zu 30 Tage nach der letzten Gabe der Studienmedikation
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	
gesundheitsbezogene Lebensqualität	
EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-BIL21	▪ bis zu 30 Tage nach der letzten Gabe der Studienmedikation
Nebenwirkungen	
UEs / schwere UEs <sup>a</sup>	▪ bis zu 30 Tage nach der letzten Gabe der Studienmedikation
SUEs	▪ bis zu 90 Tage nach der letzten Gabe der Studienmedikation bzw. bis zu 30 Tage nach der letzten Gabe der Studienmedikation bei Beginn einer Folgetherapie
a. operationalisiert als CTCAE-Grad $\geq 3$	
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; QLQ-BIL21: Quality of Life Questionnaire – Cholangiocarcinoma and Gall Bladder specific Module 21; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – Core 30; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala	

Die Beobachtungszeiten für die Endpunkte Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen sind systematisch verkürzt, da sie lediglich für den Zeitraum der Behandlung mit der Studienmedikation (zuzüglich 30 bzw. 90 Tage) erhoben wurden. Um eine verlässliche Aussage über den gesamten Studienzeitraum bzw. die Zeit bis zum Versterben der Patientinnen und Patienten machen zu können, wäre es hingegen erforderlich, dass auch diese Endpunkte – wie das Überleben – über den gesamten Zeitraum erhoben werden.

Tabelle 9 zeigt die Charakteristika der Patientinnen und Patienten in der eingeschlossenen Studie.

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Cisplatin + Gemcitabin vs. Placebo + Cisplatin + Gemcitabin (mehrseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Pembrolizumab + Cisplatin + Gemcitabin N <sup>a</sup> = 533	Placebo + Cisplatin + Gemcitabin N <sup>a</sup> = 536
<b>KEYNOTE-966</b>		
Alter [Jahre], MW (SD)	63 (10)	62 (11)
Geschlecht [w / m], %	47 / 53	49 / 51
Region (nach Stratifizierungsfaktor) <sup>b</sup> , n (%)		
Asien	242 (45)	244 (45)
nicht Asien	291 (55)	292 (55)
Region <sup>c</sup> , n (%)		
Nordamerika	45 (8)	40 (8)
Rest der Welt	337 (63)	345 (64)
Westeuropa	151 (28)	151 (28)
ECOG-PS, n (%)		
0	258 (48)	228 (43)
1	274 (51)	308 (58)
≥ 2	1 (< 1)	0 (0)
Vorheriger chirurgischer Eingriff, n (%)		
ja	157 (29)	162 (30)
nein	376 (71)	374 (70)
Vorangegangene Chemotherapie, n (%)		
ja	50 (9)	48 (9)
nein	483 (91)	488 (91)
PD-L1 Status (CPS ≥ 1), n (%)		
CPS ≥ 1	363 (68)	365 (68)
CPS < 1	113 (21)	110 (21)
nicht determinierbar	57 (11)	61 (11)
MSI Status, n (%)		
MSI-H	6 (1)	4 (< 1)
MSS	433 (81)	422 (79)
nicht determinierbar	94 (18)	110 (21)
Krankheitsstatus, n (%)		
lokal fortgeschritten	60 (11)	66 (12)
metastasierend	473 (89)	470 (88)
Entstehungsort, n (%)		
extrahepatisch	98 (18)	105 (20)
Gallenblase	115 (22)	118 (22)
intrahepatisch	320 (60)	313 (58)

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Cisplatin + Gemcitabin vs. Placebo + Cisplatin + Gemcitabin (mehrseitige Tabelle)

<b>Studie Charakteristikum Kategorie</b>	<b>Pembrolizumab + Cisplatin + Gemcitabin N<sup>a</sup> = 533</b>	<b>Placebo + Cisplatin + Gemcitabin N<sup>a</sup> = 536</b>
Therapieabbruch, n (%) <sup>b</sup>	489 (92)	504 (94)
Studienabbruch, n (%) <sup>c</sup>	414 (78)	446 (83)
a. Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten b. Häufige Gründe für den Therapieabbruch im Interventions- vs. Kontrollarm waren: Krankheitsprogression nach RECIST 1.1 (61,2 % vs. 66,3 %), UEs (12,7 % vs. 11,4 %), klinische Progression (6,6 % vs. 8,1 %) sowie Entscheidung der Prüferin bzw. des Prüfers (6,0 % vs. 3,0 %) c. Häufigster Grund für den Studienabbruch im Interventions- vs. Kontrollarm war das Versterben der Patientinnen und Patienten (76,7 % vs. 82,6 %)		
CPS: Combined Positive Score; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; m: männlich; MSI: Mikrosatelliten-Instabilität; MSI-H: hochfrequente Mikrosatelliten-Instabilität; MSS: stabile Mikrosatelliten; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RECIST: Response-Evaluation-Criteria-In-Solid-Tumors; SD: Standardabweichung; UE: unerwünschtes Ereignis; w: weiblich		

Die Patientencharakteristika der Studie KEYNOTE-966 sind zwischen den beiden Behandlungsarmen vergleichbar. Die Patientinnen und Patienten waren im Mittel im Interventionsarm 63 Jahre und im Vergleichsarm 62 Jahre alt, etwas mehr als die Hälfte kam in beiden Armen aus nicht asiatischen Regionen. Die meisten Patientinnen und Patienten hatten ein metastasierendes Karzinom (89 versus 88 %). Der Entstehungsort lag jeweils bei über der Hälfte der Patientinnen und Patienten innerhalb der Leber, bei 22 % der Patientinnen und Patienten in der Gallenblase und bei 18 % im Interventionsarm bzw. 20 % im Vergleichsarm außerhalb der Leber. Der Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer vorangegangenen Chemotherapie lag in beiden Armen bei unter 10 %.

Tabelle 10 zeigt die mittlere und mediane Behandlungsdauer der Patientinnen und Patienten und die mittlere und mediane Beobachtungszeit für einzelne Endpunkte.

Tabelle 10: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Cisplatin + Gemcitabin vs. Placebo + Cisplatin + Gemcitabin (mehreseitige Tabelle)

Studie Dauer Studienphase Endpunktkategorie	Pembrolizumab + Cisplatin + Gemcitabin	Placebo + Cisplatin + Gemcitabin
<b>KEYNOTE-966</b>		
Behandlungsdauer <sup>a</sup> [Monate]	N = 529	N = 534
Median [Q1; Q3]	6,4 [2,8; 10,8]	5,5 [2,5; 9,7]
Mittelwert (SD)	8,0 (6,9)	7,3 (6,3)
Beobachtungsdauer [Monate]		
Gesamtüberleben <sup>b, c</sup>	N = 533	N = 536
Median [Q1; Q3]	12,7 [6,8; 20,3]	10,8 [5,7; 18,6]
Mittelwert (SD)	14,0 (8,6)	12,7 (8,4)
Morbidität		
EORTC QLQ-C30, EQ-5D VAS <sup>d</sup>	N = 520	N = 517
Median [Q1; Q3]	7,0 [3,3; 11,3]	6,1 [3,0; 10,2]
Mittelwert (SD)	7,8 (5,8)	7,3 (5,6)
EORTC QLQ-BIL21 <sup>d</sup>	N = 520	N = 516
Median [Q1; Q3]	7,0 [3,3; 11,3]	6,1 [3,0; 10,2]
Mittelwert (SD)	7,8 (5,8)	7,4 (5,6)
gesundheitsbezogene Lebensqualität		
EORTC QLQ-C30 <sup>d</sup>	N = 520	N = 517
Median [Q1; Q3]	7,0 [3,3; 11,3]	6,1 [3,0; 10,2]
Mittelwert (SD)	7,8 (5,8)	7,3 (5,6)
EORTC QLQ-BIL21 <sup>d</sup>	N = 520	N = 516
Median [Q1; Q3]	7,0 [3,3; 11,3]	6,1 [3,0; 10,2]
Mittelwert (SD)	7,8 (5,8)	7,4 (5,6)
Nebenwirkungen <sup>e</sup>		
UEs, schwere UEs <sup>f</sup>	N = 529	N = 534
Median [Q1; Q3]	7,4 [3,8; 11,8]	6,5 [3,4; 10,7]
Mittelwert (SD)	9,0 (6,9)	8,2 (6,3)
SUEs	N = 529	N = 534
Median [Q1; Q3]	8,7 [5,3; 13,6]	8,3 [4,8; 12,4]
Mittelwert (SD)	10,4 (6,9)	9,6 (6,4)
<p>a. berechnet ab dem Datum der ersten Dosis jeglicher Studienmedikation bis zum Datum der letzten Dosis jeglicher Studienmedikation; Angaben beziehen sich auf Patientinnen und Patienten, die mindestens 1 Dosis der Studienmedikation erhalten haben</p> <p>b. Die Beobachtungsdauer wird auf Basis der beobachteten Zeit bis Ereignis/ Zensierung / finalelem Datenschnitt aller (verstorben und nicht verstorben) Patienten berechnet.</p> <p>c. Angaben beziehen sich auf alle randomisierten Patientinnen und Patienten</p> <p>d. Angaben beziehen sich auf alle randomisierten Patientinnen und Patienten, die mindestens 1 Dosis der Studienmedikation erhalten haben und für die mindestens eine Erhebung patientenberichteter Endpunkte vorliegt.</p>		

Tabelle 10: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Cisplatin + Gemcitabin vs. Placebo + Cisplatin + Gemcitabin (mehrseitige Tabelle)

Studie	Pembrolizumab + Cisplatin + Gemcitabin	Placebo + Cisplatin + Gemitabin
<b>Dauer Studienphase</b> <b>Endpunktkategorie</b>		
e. Angaben beziehen sich auf Patientinnen und Patienten, die mindestens 1 Dosis der Studienmedikation erhalten haben f. schwere UEs sind operationalisiert als CTCAE-Grad $\geq 3$ CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten der jeweiligen Population; Q1: 1. Quartil; Q3: 3. Quartil; QLQ-BIL21: Quality of Life Questionnaire – Cholangiocarcinoma and Gall Bladder specific Module 21; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – Core 30; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala		

In der Studie KEYNOTE-966 ist die mediane Behandlungsdauer in beiden Behandlungsarmen ähnlich, im Interventionsarm etwa 1 Monat länger als im Vergleichsarm (6,4 vs. 5,5 Monate).

Die mediane Beobachtungsdauer für den Endpunkt Gesamtüberleben ist mit 12,7 Monaten im Interventionsarm etwas länger als mit 10,8 Monaten im Vergleichsarm.

Die Beobachtungsdauern für die Endpunkte zur Symptomatik, gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie zu Nebenwirkungen waren jeweils an das Behandlungsende gekoppelt (siehe Tabelle 8) und sind im Median jeweils mit 7 Monaten bzw. 8,7 Monate für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs) im Interventionsarm bis zu 1 Monat länger als im Vergleichsarm. Somit sind die Beobachtungsdauern insgesamt vergleichbar. Im Vergleich zum Gesamtüberleben liegen für diese Endpunkte jeweils nur Daten für einen verkürzten Beobachtungszeitraum vor.

Tabelle 11 zeigt, welche Folgetherapien Patientinnen und Patienten nach Absetzen der Studienmedikation erhalten haben.

Tabelle 11: Angaben zu onkologischen Folgetherapien ( $\geq 1\%$  der Patientinnen und Patienten in  $\geq 1$  Behandlungsarm) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Cisplatin + Gemcitabin vs. Placebo + Cisplatin + Gemcitabin (Studie KEYNOTE-966)

Studie Wirkstoffklasse Wirkstoff <sup>a</sup>	Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie n (%)	
	Pembrolizumab + Cisplatin + Gemcitabin N = 533	Placebo + Cisplatin + Gemcitabin N = 536
<b>KEYNOTE-966</b>		
Gesamt	253 (47,5)	261 (48,7)
Chemotherapie	230 (43,2)	230 (42,9)
Capecitabin	49 (9,2)	51 (9,5)
Carboplatin	6 (1,1)	4 (0,7)
Cisplatin	50 (9,4)	56 (10,4)
Fluorouracil	126 (23,6)	127 (23,7)
Gemcitabin	41 (7,7)	42 (7,8)
Gemcitabin hydrochlorid	9 (1,7)	8 (1,5)
Gimeracil / Oteracilkalium / Tegafur	37 (6,9)	33 (6,2)
Irinotecan	45 (8,4)	42 (7,8)
Irinotecan hydrochlorid	8 (1,5)	12 (2,2)
Oxaliplatin	109 (20,5)	111 (20,7)
Paclitaxel	7 (1,3)	5 (0,9)
Nab-Paclitaxel	14 (2,6)	15 (2,8)
Immun-Checkpoint-Inhibitoren	26 (4,9)	38 (7,1)
Nivolumab	8 (1,5)	18 (3,4)
zielgerichtete Therapie	6 (1,1)	18 (3,4)
Pemigatinib	2 (0,4)	8 (1,5)
Andere	43 (8,1)	50 (9,3)
Lenvatinib	5 (0,9)	8 (1,5)
Lenvatinib mesilat	7 (1,3)	4 (0,7)
a. Patientinnen und Patienten werden nur einmal in der Wirkstoffklasse der systemischen Therapie, in der eine Folgetherapie erfolgt ist, gewertet.		
n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie		

In der Studie KEYNOTE-966 war ein Wechsel vom Vergleichs- in den Interventionsarm nach Krankheitsprogression laut Studienprotokoll nicht erlaubt. Eine Folgetherapie war darüber hinaus in beiden Studienarmen ohne Einschränkung erlaubt. In beiden Studienarmen hat etwas weniger als die Hälfte der Patientinnen und Patienten eine Folgetherapie erhalten. Am häufigsten erhielten die Patientinnen und Patienten eine Chemotherapie als Folgetherapie, wobei Fluorouracil, Oxaliplatin, Cisplatin, Capecitabin und Irinotecan die am meisten eingesetzten Wirkstoffe waren. Die Anteile waren jeweils zwischen den Behandlungsarmen

vergleichbar. Die Patientinnen und Patienten des Vergleichsarms erhielten mit 7,1 % häufiger einen Immun-Checkpoint-Inhibitor als die Patientinnen und Patienten des Interventionsarms (4,9 %). Eine zielgerichtete Therapie erhielten die Patientinnen und Patienten in beiden Behandlungsarmen nur selten (1,1 % vs. 3,4 %).

Insgesamt entsprechen die im Anschluss an die Behandlung der Studie KEYNOTE-966 verabreichten Therapien weitgehend den in der S3-Leitlinie [12] dargestellten Therapieoptionen. Diese bestehen nach Versagen der Erstlinientherapie bei Patientinnen und Patienten mit gutem Allgemeinzustand aus einem Therapieregime mit Oxaliplatin oder Irinotecan bzw. aus einer zielgerichteten Therapie bei Vorliegen entsprechender molekulargenetischer Marker.

### Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene)

Tabelle 12 zeigt das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial (Verzerrungspotenzial auf Studienebene).

Tabelle 12: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Cisplatin + Gemcitabin vs. Placebo + Cisplatin + Gemcitabin

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patientinnen und Patienten	Behandelnde Personen			
KEYNOTE-966	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
RCT: randomisierte kontrollierte Studie							

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie KEYNOTE-966 als niedrig eingestuft.

### Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Die Ergebnisse der Studie KEYNOTE-966 lassen sich laut pU auf den deutschen Versorgungskontext übertragen. Der pU begründet dies mit den Charakteristika des untersuchten Patientenkollektivs, dem Studiendesign und der zulassungskonformen Anwendung von Pembrolizumab + Cisplatin + Gemcitabin.

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

## I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

### I 4.1 Eingeschlossene Endpunkte

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen:

- Mortalität
  - Gesamtüberleben
- Morbidität
  - Symptomatik, erhoben mit dem European Organisation for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire – Core 30 (EORTC QLQ-C30) sowie dem EORTC – Quality of Life Questionnaire – Cholangiocarcinoma and Gall Bladder specific Module 21 (EORTC QLQ-BIL21)
  - Gesundheitszustand erhoben mit der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
  - erhoben mit dem EORTC QLQ-C30 sowie dem EORTC QLQ-BIL21
- Nebenwirkungen
  - SUEs
  - schwere UEs (Common Terminology-Criteria-for-Adverse-Events-[CTCAE)Grad  $\geq 3$ )
  - Abbruch wegen UEs
  - immunvermittelte SUEs
  - immunvermittelte schwere UEs (CTCAE-Grad  $\geq 3$ )
  - gegebenenfalls weitere spezifische UEs

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

Tabelle 13 zeigt, für welche Endpunkte in der eingeschlossenen Studie Daten zur Verfügung stehen.

Tabelle 13: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Cisplatin + Gemcitabin vs. Placebo + Cisplatin + Gemcitabin

Studie	Endpunkte									
	Gesamtüberleben	Symptomatik (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BIL21)	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BIL21)	SUES	Schwere UEs <sup>a</sup>	Abbruch wegen UEs	Immunvermittelte SUEs <sup>b</sup>	Immunvermittelte schwere UEs <sup>a, b</sup>	Weitere spezifische UEs <sup>c</sup>
KEYNOTE-966	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja

a. Schwere UEs sind operationalisiert als CTCAE-Grad  $\geq 3$   
 b. Herangezogen wird jeweils die Operationalisierung einer vom pU vorgelegten spezifischen MedDRA PT-Sammlung aus dem Endpunkt AEOSI.  
 c. Betrachtet werden die folgenden Ereignisse (codiert nach MedDRA): Ausschlag (PT, UEs), Herzerkrankungen (SOC, SUEs), Fieber (PT, SUEs), Neutrophilenzahl erniedrigt (PT, SUEs) und Leberabszess (PT, schwere UEs).  
 AEOSI: Adverse Events of Special Interest; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; PT: bevorzugter Begriff; pU: pharmazeutischer Unternehmer; QLQ-BIL21: Quality of Life Questionnaire – Cholangiocarcinoma and Gall Bladder specific Module 21; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – Core 30; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala

## Anmerkungen zu eingeschlossenen Endpunkten und Analysen

### ***Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität***

#### *Gesundheitszustand*

Der Gesundheitszustand wurde mit der EQ-5D VAS erfasst. In der Studie war die Betrachtung der Mittelwertdifferenzen von Studienbeginn bis zum letzten Beobachtungszeitpunkt präspezifiziert. Der pU legt in Modul 4 A eine Responderanalyse zur Zeit bis zur ersten Verschlechterung um  $\geq 15$  Punkte (Skalenspannweite 0 bis 100) vor. Diese wird für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen.

#### *EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BIL21*

Der pU legt in Modul 4 A für die Endpunkte Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität, erhoben mit dem EORTC QLQ-C30 sowie dem krankheitsbezogenen Modul EORTC QLQ-BIL21, Responderanalysen zur Zeit bis zur ersten Verschlechterung um

≥ 10 Punkte je Skala vor (jeweilige Skalenspannweite 0 bis 100). Diese Auswertungen hat der pU post-hoc für das Modul 4 A des Dossiers durchgeführt.

In der Studie KEYNOTE-966 waren für die Skalen globaler Gesundheitszustand, körperliche Funktion, Schmerzen und Gelbsucht Responderanalysen für die Zeit bis zu einer bestätigten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte präspezifiziert. Eine Verschlechterung galt dabei als bestätigt, wenn das Responsekriterium Verschlechterung um ≥ 10 Punkte in 2 aufeinander folgenden Erhebungen erreicht wurde. In der Studie KEYNOTE-966 liegen in den Endpunktkategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität keine relevant unterschiedlichen Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsarmen vor (siehe Abschnitt I 3.2, Tabelle 10). Responderanalysen zur dauerhaften Verschlechterung wären daher potenziell möglich. Auch die in der Studie geplanten Responderanalysen zur Zeit bis zu einer bestätigten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte sind grundsätzlich inhaltlich sinnvoll [14]. Da diese Auswertungen im Studienbericht jedoch nur für einzelne Skalen der beiden Instrumente vorliegen, werden die in Modul 4 A für alle Skalen vorgelegten Responderanalysen zur Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte für die Nutzenbewertung herangezogen.

#### Endpunktkategorie des EORTC QLQ-BIL21

In der Kategorie Morbidität legt der pU Ergebnisse zum EORTC QLQ-BIL21 vor. Der EORTC QLQ-BIL21 ist ein krankheitsspezifisches Zusatzmodul zum EORTC QLQ-C30 für Patientinnen und Patienten mit Gallengangs- oder Gallenblasenkarzinom, der 21 Items umfasst. Die 21 Items werden den 5 Skalen Schwierigkeiten bei der Nahrungsaufnahme (3 Items), Gelbsucht (3 Items), Fatigue (3 Items), Schmerz (4 Items) und Angst (4 Items) zugeordnet. Bei den Skalen Nebenwirkungen der Therapie, Schwierigkeiten mit der Drainage und Sorge um Gewichtsverlust handelt es sich um 1-Item-Skalen. Die Skalen Schwierigkeiten bei der Nahrungsaufnahme, Gelbsucht, Fatigue, Schmerz und Schwierigkeiten mit der Drainage werden, analog zum Vorgehen des pU, der Endpunktkategorie Symptomatik zugeordnet. Die Skalen Angst und Sorge um Gewichtsverlust werden abweichend vom Vorgehen des pU der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität zugeordnet.

#### **Nebenwirkungen**

Bei der Betrachtung von Nebenwirkungen ist primär relevant, bei wie vielen Patientinnen und Patienten ein Ereignis aufgetreten ist. Dagegen können sich bei der Betrachtung der Zeit bis zum Eintreten des Ereignisses Effekte aufgrund eines früheren oder späteren Auftretens des Ereignisses und nicht auf Basis der Anteile ergeben. Die Betrachtung von Ereigniszeitanalysen ist insbesondere bei Gruppenvergleichen mit unterschiedlichen mittleren Beobachtungsdauern relevant [14]. Der pU legt für die Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen Ereigniszeitanalysen vor. In der vorliegenden Situation sind die mittleren Beobachtungsdauern zwischen den Behandlungsarmen jedoch hinreichend ähnlich (siehe

Tabelle 10), um für alle Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen das relative Risiko als Effektmaß für die Ableitung des Zusatznutzens heranzuziehen.

Für die Nebenwirkungen gibt der pU an, jeweils die gemäß Medizinischem Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (MedDRA)-kodierte Begriffe „Progression einer Neubildung“, „Progression einer bösartigen Neubildung“ und „Progression einer Erkrankung“ als erkrankungsbezogene Ereignisse in seinen Auswertungen nicht zu berücksichtigen. Dieses Vorgehen ist adäquat, um Ereignisse, die einen Progress der Grunderkrankung darstellen, aus den Auswertungen auszuschließen. In die Auswertungen des pU zum Endpunkt Abbruch wegen UEs fließt dennoch ein Ereignis zur „Progression einer bösartigen Neubildung“ im Interventionsarm ein (siehe Tabelle 23 in I Anhang C). Aufgrund des vernachlässigbaren Anteils (< 1 %) bleibt dies ohne Konsequenz für die Nutzenbewertung.

#### *Immunvermittelte SUEs und immunvermittelte schwere UEs*

Für die Endpunkte immunvermittelte SUEs und immunvermittelte schwere UEs (in der Studie KEYNOTE-966 jeweils definiert als Adverse Event of Special Interest) wird die vom pU vorgelegte prädefinierte Liste von bevorzugten Begriffen (PTs) als geeignete Operationalisierung erachtet und im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung herangezogen.

#### **I 4.2 Verzerrungspotenzial**

Tabelle 14 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der relevanten Endpunkte.

Tabelle 14: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Cisplatin + Gemcitabin vs. Placebo + Cisplatin + Gemcitabin

Studie	Studienebene	Endpunkte										
		Gesamtüberleben	Symptomatik (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BIL21)	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BIL21)	SUEs	Schwere UEs <sup>a</sup>	Abbruch wegen UEs	Immunvermittelte SUEs <sup>b</sup>	Immunvermittelte schwere UEs <sup>a,b</sup>	Weitere spezifische UEs <sup>c</sup>	
KEYNOTE-966	N	N	H <sup>d</sup>	H <sup>d</sup>	H <sup>d</sup>	H <sup>d</sup>	H <sup>d</sup>	N <sup>e</sup>	H <sup>d</sup>	H <sup>d</sup>	H <sup>d</sup>	

a. Schwere UEs sind operationalisiert als CTCAE-Grad  $\geq 3$   
 b. Herangezogen wird jeweils die Operationalisierung einer vom pU vorgelegten spezifischen MedDRA PT-Sammlung aus dem Endpunkt unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse („AEOSI“).  
 c. Betrachtet werden die folgenden Ereignisse (codiert nach MedDRA): Ausschlag (PT, UEs), Herzerkrankungen (SOC, SUEs), Fieber (PT, SUEs), Neutrophilenzahl erniedrigt (PT, SUEs) und Leberabszess (PT, schwere UEs).  
 d. unvollständige Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen  
 e. Trotz niedrigen Verzerrungspotenzials wird für den Endpunkt Abbruch wegen UEs von einer eingeschränkten Ergebnissicherheit ausgegangen (siehe folgender Fließtext).

AEOSI: Adverse Events of Special Interest; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; H: hoch; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; N: niedrig; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; QLQ-BIL21: Quality of Life Questionnaire – Cholangiocarcinoma and Gall Bladder specific Module 21; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – Core 30; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala

Das Verzerrungspotenzial wird für die Ergebnisse des Endpunkts Gesamtüberleben als niedrig eingestuft.

Das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der Endpunkte Symptomatik (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BIL21), Gesundheitszustand (EQ-5D VAS), gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BIL21) sowie für die Nebenwirkungsendpunkte SUEs, schwere UEs, immunvermittelte SUEs / schwere UEs und weitere spezifische UEs wird als hoch eingestuft. Grund dafür sind jeweils unvollständige Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen, da diese Endpunkte nur 30 bzw. 90 Tage nach der letzten Gabe der Studienmedikation nachbeobachtet wurden.

Für die Ergebnisse des Endpunkts Abbruch wegen UEs wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft. Trotz eines niedrigen Verzerrungspotenzials der Ergebnisse ist für den Endpunkt Abbruch wegen UEs die Ergebnissicherheit eingeschränkt. Ein vorzeitiger Abbruch der Therapie aus anderen Gründen als UEs stellt ein konkurrierendes Ereignis für den zu erfassenden Endpunkt Abbruch wegen UEs dar. Dies bedeutet, dass nach Abbruch der Therapie aus anderen Gründen zwar UEs, die zum Abbruch geführt hätten, auftreten können, das Kriterium Abbruch für diese jedoch nicht mehr erfassbar ist. Wie viele UEs das betrifft, ist nicht abschätzbar.

### **I 4.3 Ergebnisse**

Tabelle 15 und Tabelle 16 fassen die Ergebnisse zum Vergleich von Pembrolizumab + Cisplatin + Gemcitabin mit Placebo + Cisplatin + Gemcitabin bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem nicht resezierbarem oder metastasierendem biliären Karzinom in der Erstlinientherapie zusammen. Die Daten aus dem Dossier des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt.

Kaplan-Meier-Kurven zu den dargestellten Ereigniszeitanalysen sind in I Anhang B dargestellt. Ergebnisse zu häufigen UEs, SUEs, schweren UEs und Abbrüchen wegen UEs sind in I Anhang C dargestellt. Eine Auflistung der aufgetretenen Kategorien immunvermittelter UEs, immunvermittelter SUEs und immunvermittelter schwerer UEs ist ergänzend in I Anhang D dargestellt.

Tabelle 15: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Cisplatin + Gemcitabin vs. Placebo + Cisplatin + Gemcitabin (mehrseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Pembrolizumab + Cisplatin + Gemcitabin		Placebo + Cisplatin + Gemcitabin		Pembrolizumab + Cisplatin + Gemcitabin vs. Placebo + Cisplatin + Gemcitabin HR [95 %-KI] <sup>a</sup> ; p-Wert <sup>b</sup>
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]  Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]  Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
<b>KEYNOTE-966</b>					
<b>Mortalität</b>					
Gesamtüberleben	533	12,7 [11,5; 13,6] 414 (77,7)	536	10,9 [9,9; 11,6] 443 (82,6)	0,83 [0,72; 0,95]; 0,007
<b>Morbidität</b>					
Symptomatik (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung <sup>c</sup> )					
Fatigue	489	1,45 [1,41; 1,64] 364 (74,4)	496	1,48 [1,41; 2,10] 371 (74,8)	1,02 [0,88; 1,18]; 0,810
Übelkeit und Erbrechen	489	2,60 [2,10; 3,22] 301 (61,6)	496	2,60 [2,14; 3,02] 315 (63,5)	0,95 [0,81; 1,12]; 0,570
Schmerz	489	4,17 [3,48; 5,42] 285 (58,3)	496	3,81 [2,99; 4,40] 304 (61,3)	0,91 [0,77; 1,07]; 0,241
Dyspnoe	489	4,83 [3,78; 5,65] 264 (54,0)	496	4,40 [3,45; 6,21] 273 (55,0)	0,95 [0,80; 1,12]; 0,534
Schlaflosigkeit	489	5,29 [3,94; 6,93] 251 (51,3)	496	5,78 [4,63; 8,77] 242 (48,8)	1,08 [0,90; 1,29]; 0,407
Appetitverlust	489	3,71 [2,79; 4,44] 286 (58,5)	496	4,40 [3,88; 5,62] 264 (53,2)	1,19 [1,00; 1,40]; 0,047
Verstopfung	489	3,15 [2,73; 4,17] 273 (55,8)	496	3,06 [2,33; 4,80] 276 (55,6)	1,02 [0,86; 1,20]; 0,846
Diarrhö	489	10,65 [7,62; 14,78] 195 (39,9)	496	11,93 [8,77; 18,17] 191 (38,5)	1,03 [0,84; 1,26]; 0,804
Symptomatik (EORTC QLQ-BIL21 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung <sup>c</sup> )					
Schmerzen	482	8,58 [6,47; 10,74] 212 (44,0)	490	9,17 [6,97; 11,93] 212 (43,3)	1,02 [0,84; 1,24]; 0,838
Fatigue	482	1,51 [1,41; 2,07] 350 (72,6)	490	2,10 [1,64; 2,69] 338 (69,0)	1,18 [1,01; 1,37]; 0,033
Gelbsucht	482	4,17 [3,38; 5,32] 275 (57,1)	490	5,13 [3,65; 6,74] 246 (50,2)	1,22 [1,02; 1,45]; 0,027

Tabelle 15: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Cisplatin + Gemcitabin vs. Placebo + Cisplatin + Gemcitabin (mehrseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Pembrolizumab + Cisplatin + Gemcitabin		Placebo + Cisplatin + Gemcitabin		Pembrolizumab + Cisplatin + Gemcitabin vs. Placebo + Cisplatin + Gemcitabin HR [95 %-KI] <sup>a</sup> ; p-Wert <sup>b</sup>
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]  Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]  Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
Schwierigkeiten bei der Nahrungsaufnahme	482	3,78 [3,48; 4,93] 282 (58,5)	490	4,37 [3,48; 5,32] 269 (54,9)	1,10 [0,93; 1,30]; 0,288
Nebenwirkungen der Behandlung	482	1,41 [1,35; 1,68] 342 (71,0)	490	1,84 [1,45; 2,27] 329 (67,1)	1,17 [1,01; 1,37]; 0,039
Schwierigkeiten mit der Drainage	482	n. e. 105 (21,8)	490	n. e. [24,41; n. e.] 109 (22,2)	1,00 [0,76; 1,31]; 0,995
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS – Zeit bis zur 1. Verschlechterung <sup>e</sup> )	491	6,51 [4,86; 9,43] 231 (47,0)	500	8,31 [6,44; 9,36] 234 (46,8)	1,07 [0,89; 1,29]; 0,453
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>					
EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung <sup>d</sup>					
globaler Gesundheitszustand	489	3,52 [2,79; 4,40] 297 (60,7)	496	2,99 [2,50; 3,71] 310 (62,5)	0,91 [0,77; 1,06]; 0,227
körperliche Funktion	489	3,48 [2,83; 3,94] 320 (65,4)	496	2,92 [2,69; 3,48] 325 (65,5)	0,97 [0,83; 1,14]; 0,733
Rollenfunktion	489	2,33 [2,07; 2,79] 328 (67,1)	496	2,20 [1,87; 2,73] 346 (69,8)	0,93 [0,80; 1,08]; 0,361
emotionale Funktion	489	5,55 [4,27; 8,12] 245 (50,1)	496	6,47 [5,26; 9,89] 225 (45,4)	1,20 [1,00; 1,44]; 0,052
kognitive Funktion	489	3,25 [2,56; 3,71] 294 (60,1)	496	3,09 [2,76; 3,52] 316 (63,7)	0,93 [0,79; 1,09]; 0,363
soziale Funktion	489	2,17 [2,07; 2,79] 327 (66,9)	496	2,27 [2,10; 2,79] 328 (66,1)	0,99 [0,85; 1,15]; 0,891
EORTC QLQ-BIL21 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung <sup>c</sup>					
Angst <sup>f</sup>	482	5,62 [4,83; 7,59] 253 (52,5)	490	8,12 [5,62; 9,79] 227 (46,3)	1,18 [0,99; 1,42]; 0,069
Sorge um Gewichtsverlust <sup>f</sup>	482	11,24 [7,56; n. e.] 199 (41,3)	490	10,61 [7,56; 15,70] 205 (41,8)	1,02 [0,84; 1,25]; 0,808

Tabelle 15: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Cisplatin + Gemcitabin vs. Placebo + Cisplatin + Gemcitabin (mehrseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Pembrolizumab + Cisplatin + Gemcitabin		Placebo + Cisplatin + Gemcitabin		Pembrolizumab + Cisplatin + Gemcitabin vs. Placebo + Cisplatin + Gemcitabin HR [95 %-KI] <sup>a</sup> ; p-Wert <sup>b</sup>
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]  Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]  Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
<p>a. Effektschätzer und KI: Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Behandlung als Kovariate, stratifiziert nach Region (Asien oder nicht), Krankheitsstatus (metastasierend oder lokal fortgeschritten) und Entstehungsort (hepatisch, extrahepatisch und Gallenblase). In den Strata zum lokal fortgeschrittenen Krankheitsstatus wurden die Merkmalsausprägungen zum Entstehungsort „Gallenblase“ und „extrahepatisch“ zusammengefasst.</p> <p>b. Wald-Test</p> <p>c. Eine Zunahme um <math>\geq 10</math> Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Skalenspannweite 0 bis 100).</p> <p>d. Eine Abnahme um <math>\geq 10</math> Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Skalenspannweite 0 bis 100).</p> <p>e. Eine Abnahme um <math>\geq 15</math> Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Skalenspannweite 0 bis 100).</p> <p>f. Diese Skala wurde abweichend vom Vorgehen des pU nicht der Symptomatik, sondern der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zugeordnet.</p> <p>EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio;            KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. e.: nicht erreicht; QLQ-BIL21: Quality of Life Questionnaire – Cholangiocarcinoma and Gall Bladder specific Module 21; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – Core 30;            RCT: randomisierte kontrollierte Studie; VAS: visuelle Analogskala</p>					

Tabelle 16: Ergebnisse (Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Cisplatin + Gemcitabin vs. Placebo + Cisplatin + Gemcitabin (mehrseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Pembrolizumab + Cisplatin + Gemcitabin		Placebo + Cisplatin + Gemcitabin		Pembrolizumab + Cisplatin + Gemcitabin vs. Placebo + Cisplatin + Gemcitabin  RR [95 %-KI] <sup>a</sup> ; p-Wert <sup>b</sup>
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
<b>KEYNOTE-966</b>					
<b>Nebenwirkungen<sup>c</sup></b>					
UEs (ergänzend dargestellt)	529	524 (99,1)	534	532 (99,6)	-
SUEs	529	276 (52,2)	534	263 (49,3)	1,06 [0,94; 1,19]; 0,530
schwere UEs <sup>d</sup>	529	451 (85,3)	534	449 (84,1)	1,01 [0,96; 1,07]; 0,683
Abbruch wegen UEs	529	138 (26,1)	534	122 (22,8)	1,14 [0,92; 1,41]; 0,248
immunvermittelte UEs (ergänzend dargestellt)	529	117 (22,1)	534	69 (12,9)	-
immunvermittelte SUEs	529	31 (5,9)	534	18 (3,4)	1,74 [0,98; 3,07]; 0,054
immunvermittelte schwere UEs <sup>d</sup>	529	38 (7,2)	534	21 (3,9)	1,83 [1,09; 3,07]; 0,021
Ausschlag (PT, UE)	529	90 (17,0)	534	49 (9,2)	1,85 [1,34; 2,57]; < 0,001
Herzerkrankungen (SOC, SUE)	529	19 (3,6)	534	7 (1,3)	2,74 [1,16; 6,46]; 0,017
Fieber (PT, SUE)	529	30 (5,7)	534	12 (2,2)	2,52 [1,31; 4,88]; 0,004
Neutrophilenzahl erniedrigt (PT, SUE)	529	11 (2,1)	534	1 (0,2)	11,10 [1,44; 85,70]; 0,004
Leberabszess (PT, schweres UE <sup>d</sup> )	529	4 (0,8)	534	12 (2,2)	0,34 [0,11; 1,04]; 0,047
<p>a. eigene Berechnung  b. eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [15]). Diskrepanz zwischen p-Wert (exakt) und KI (asymptotisch) aufgrund unterschiedlicher Berechnungsmethoden  c. Die MedDRA Begriffe (PTs) Progression einer Neubildung, Progression einer bösartigen Neubildung und Progression einer Erkrankung gingen nicht in die Auswertung ein.  d. operationalisiert als CTCAE-Grad <math>\geq 3</math></p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall;  n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: Bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko;  SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis</p>					

Auf Basis der verfügbaren Informationen können für den Endpunkt Gesamtüberleben maximal ein Hinweis und für alle anderen Endpunkte aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials bzw. der eingeschränkten Ergebnissicherheit maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden.

## **Mortalität**

### ***Gesamtüberleben***

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Pembrolizumab + Cisplatin + Gemcitabin im Vergleich zu Placebo + Cisplatin + Gemcitabin. Daraus ergibt sich ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Pembrolizumab + Cisplatin + Gemcitabin im Vergleich zu Cisplatin + Gemcitabin.

## **Morbidität**

### ***Symptomatik***

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

#### ***Appetitverlust***

Für den Endpunkt Appetitverlust zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Pembrolizumab + Cisplatin + Gemcitabin im Vergleich zu Placebo + Cisplatin + Gemcitabin. Das Ausmaß des Effekts ist allerdings für diesen Endpunkt der Kategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome nicht mehr als geringfügig (siehe Abschnitt I 5.1). Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen von Pembrolizumab + Cisplatin + Gemcitabin im Vergleich zu Cisplatin + Gemcitabin, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

#### ***Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Schmerz, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Verstopfung, Diarrhö***

Für die Endpunkte Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Schmerz, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Verstopfung und Diarrhö zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab + Cisplatin + Gemcitabin im Vergleich zu Cisplatin + Gemcitabin, ein Zusatznutzen ist damit jeweils nicht belegt.

#### ***EORTC QLQ-BIL21***

#### ***Fatigue, Gelbsucht, Nebenwirkungen der Behandlung***

Für die Endpunkte Fatigue, Gelbsucht sowie Nebenwirkungen der Behandlung zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Pembrolizumab + Cisplatin + Gemcitabin im Vergleich zu Placebo + Cisplatin + Gemcitabin. Das Ausmaß des Effekts ist allerdings für diese Endpunkte der Kategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome jeweils nicht mehr als geringfügig (siehe Abschnitt I 5.1). Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen von Pembrolizumab + Cisplatin

+ Gemcitabin im Vergleich zu Cisplatin + Gemcitabin, ein Zusatznutzen ist damit jeweils nicht belegt.

#### Schmerzen, Schwierigkeiten bei der Nahrungsaufnahme, Schwierigkeiten mit der Drainage

Für die Endpunkte Schmerzen, Schwierigkeiten bei der Nahrungsaufnahme sowie Schwierigkeiten mit der Drainage zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab + Cisplatin + Gemcitabin im Vergleich zu Cisplatin + Gemcitabin, ein Zusatznutzen ist damit jeweils nicht belegt.

#### **Gesundheitszustand**

Für den Endpunkt Gesundheitszustand zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab + Cisplatin + Gemcitabin im Vergleich zu Cisplatin + Gemcitabin, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

#### **Gesundheitsbezogene Lebensqualität**

##### ***EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BIL21***

Für die Endpunkte der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Er ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab + Cisplatin + Gemcitabin im Vergleich zu Cisplatin + Gemcitabin, ein Zusatznutzen ist damit jeweils nicht belegt.

#### **Nebenwirkungen**

##### ***SUEs, schwere UEs, Abbrüche wegen UEs***

Für die Endpunkte SUEs, schwere UEs und Abbrüche wegen UEs zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Pembrolizumab + Cisplatin + Gemcitabin im Vergleich zu Cisplatin + Gemcitabin, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit jeweils nicht belegt.

##### ***Immunvermittelte schwere UEs***

Für den Endpunkt immunvermittelte schwere UEs zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Pembrolizumab + Cisplatin + Gemcitabin im Vergleich zu Placebo + Cisplatin + Gemcitabin. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Pembrolizumab + Cisplatin + Gemcitabin im Vergleich zu Cisplatin + Gemcitabin.

##### ***Immunvermittelte SUEs***

Für den Endpunkt immunvermittelte SUEs zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder

geringeren Schaden von Pembrolizumab + Cisplatin + Gemcitabin im Vergleich zu Cisplatin + Gemcitabin, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

### **Spezifische UEs**

*Ausschlag (UEs), Herzerkrankungen (SUEs), Fieber (SUEs), Neutrophilenzahl erniedrigt (SUEs)*

Für die Endpunkte Ausschlag (UEs), Herzerkrankungen (SUEs), Fieber (SUEs) und Neutrophilenzahl erniedrigt (SUEs) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Pembrolizumab + Cisplatin + Gemcitabin im Vergleich zu Placebo + Cisplatin + Gemcitabin. Daraus ergibt sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Pembrolizumab + Cisplatin + Gemcitabin im Vergleich zu Cisplatin + Gemcitabin.

*Leberabszess (schwere UEs)*

Für den Endpunkt Leberabszess (schwere UEs) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Pembrolizumab + Cisplatin + Gemcitabin im Vergleich zu Placebo + Cisplatin + Gemcitabin. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Pembrolizumab + Cisplatin + Gemcitabin im Vergleich zu Cisplatin + Gemcitabin.

### **I 4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren**

In der vorliegenden Nutzenbewertung werden die folgenden Subgruppenmerkmale betrachtet:

- Alter (< 65 Jahre, ≥ 65 Jahre)
- Geschlecht (weiblich, männlich)
- Krankheitsstatus (lokal fortgeschritten, metastasierend)

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

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

Für die Endpunkte immunvermittelte SUEs und immunvermittelte schwere UEs legt der pU im Dossier keine Subgruppenanalysen vor.

Unter Anwendung der oben beschriebenen Methodik zeigen sich keine Effektmodifikationen für die Merkmale Alter, Geschlecht und Krankheitsstatus.

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

Nachfolgend wird die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene hergeleitet. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [14].

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

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

Ausgehend von den in Kapitel I 4 dargestellten Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktebene eingeschätzt (siehe Tabelle 17).

#### **Bestimmung der Endpunktkategorie für die Endpunkte zur Symptomatik**

Für die nachfolgenden Endpunkte zur Symptomatik (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BIL21) geht aus dem Dossier nicht hervor, ob diese schwerwiegend / schwer oder nicht schwerwiegend / nicht schwer sind. Für diese Endpunkte wird die Einordnung begründet.

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

##### *Appetitverlust*

Für den Endpunkt Appetitverlust liegen keine ausreichenden Informationen zur Einordnung der Schwereкатегorie vor, die eine Einstufung als schwerwiegend / schwer erlauben. Der Endpunkt wird daher der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen zugeordnet.

#### ***Symptomatik (EORTC QLQ-BIL21)***

##### *Fatigue, Gelbsucht, Nebenwirkungen der Behandlung*

Für die Endpunkte Fatigue, Gelbsucht sowie Nebenwirkungen der Behandlung liegen keine ausreichenden Informationen zur Einordnung der Schwereкатегorie vor, die eine Einstufung als schwerwiegend / schwer erlauben. Die Endpunkte werden daher der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen zugeordnet.

Tabelle 17: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Pembrolizumab + Cisplatin + Gemcitabin vs. Cisplatin + Gemcitabin (mehrseitige Tabelle)

Beobachtungsdauer Endpunktkategorie Endpunkt	Pembrolizumab + Cisplatin + Gemcitabin vs. Placebo + Cisplatin + Gemcitabin Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) bzw. Ereignisanteil (%) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit <sup>a</sup>	Ableitung des Ausmaßes <sup>b</sup>
<b>Endpunkte mit Beobachtung über die gesamte Studiendauer</b>		
<b>Mortalität</b>		
Gesamtüberleben	Median: 12,7 vs. 10,9 Monate HR: 0,83 [0,72; 0,95] p = 0,007 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: Mortalität 0,95 ≤ KI <sub>0</sub> < 1,00 Zusatznutzen, Ausmaß: gering
<b>Endpunkte mit verkürzter Beobachtungsdauer</b>		
<b>Morbidität</b>		
Symptomatik (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung)		
Fatigue	Median: 1,45 vs. 1,48 Monate HR: 1,02 [0,88; 1,18] p = 0,810	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Übelkeit und Erbrechen	Median: 2,60 vs. 2,60 Monate HR: 0,95 [0,81; 1,12] p = 0,570	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Schmerz	Median: 4,17 vs. 3,81 Monate HR: 0,91 [0,77; 1,07] p = 0,241	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Dyspnoe	Median: 4,83 vs. 4,40 Monate HR: 0,95 [0,80; 1,12] p = 0,534	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Schlaflosigkeit	Median: 5,29 vs. 5,78 Monate HR: 1,08 [0,90; 1,29] p = 0,407	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Appetitverlust	Median: 3,71 vs. 4,40 Monate HR: 1,19 [1,00; 1,40] HR: 0,84 [0,71; 1,00] <sup>c, d</sup> p = 0,047	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen 0,90 ≤ KI <sub>0</sub> < 1,00 geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt <sup>e</sup>
Verstopfung	Median: 3,15 vs. 3,06 Monate HR: 1,02 [0,86; 1,20] p = 0,846	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt

Tabelle 17: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Pembrolizumab + Cisplatin + Gemcitabin vs. Cisplatin + Gemcitabin (mehrsseitige Tabelle)

<b>Beobachtungsdauer Endpunktkategorie Endpunkt</b>	<b>Pembrolizumab + Cisplatin + Gemcitabin vs. Placebo + Cisplatin + Gemcitabin Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) bzw. Ereignisanteil (%) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit<sup>a</sup></b>	<b>Ableitung des Ausmaßes<sup>b</sup></b>
Diarrhö	Median: 10,65 vs. 11,93 Monate HR: 1,03 [0,84; 1,26] p = 0,804	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Symptomatik (EORTC QLQ-BIL21 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung)		
Schmerzen	Median: 8,58 vs. 9,17 Monate HR: 1,02 [0,84; 1,24] p = 0,838	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Fatigue	Median: 1,51 vs. 2,10 Monate HR: 1,18 [1,01; 1,37] HR: 0,85 [0,73; 0,99] <sup>c</sup> p = 0,033	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen 0,90 ≤ KI <sub>o</sub> < 1,00 geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt <sup>e</sup>
Gelbsucht	Median: 4,17 vs. 5,13 Monate HR: 1,22 [1,02; 1,45] HR: 0,82 [0,69; 0,98] <sup>c</sup> p = 0,027	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen 0,90 ≤ KI <sub>o</sub> < 1,00 geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt <sup>e</sup>
Schwierigkeiten bei der Nahrungsaufnahme	Median: 3,78 vs. 4,37 Monate HR: 1,10 [0,93; 1,30] p = 0,288	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Nebenwirkungen der Behandlung	Median: 1,41 vs. 1,84 Monate HR: 1,17 [1,01; 1,37] HR: 0,85 [0,73; 0,99] <sup>c</sup> p = 0,039	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen 0,90 ≤ KI <sub>o</sub> < 1,00 geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt <sup>e</sup>
Schwierigkeiten mit der Drainage	Median: n. e. vs. n. e. HR: 1,00 [0,76; 1,31] p = 0,995	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS – Zeit bis zur 1. Verschlechterung)	Median: 6,51 vs. 8,31 Monate HR: 1,07 [0,89; 1,29] p = 0,453	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>		
EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung		

Tabelle 17: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Pembrolizumab + Cisplatin + Gemcitabin vs. Cisplatin + Gemcitabin (mehreseitige Tabelle)

<b>Beobachtungsdauer Endpunktkategorie Endpunkt</b>	<b>Pembrolizumab + Cisplatin + Gemcitabin vs. Placebo + Cisplatin + Gemcitabin Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) bzw. Ereignisanteil (%) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit<sup>a</sup></b>	<b>Ableitung des Ausmaßes<sup>b</sup></b>
globaler Gesundheitszustand	Median: 3,52 vs. 2,99 Monate HR: 0,91 [0,77; 1,06] p = 0,227	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
körperliche Funktion	Median: 3,48 vs. 2,92 Monate HR: 0,97 [0,83; 1,14] p = 0,733	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Rollenfunktion	Median: 2,33 vs. 2,20 Monate HR: 0,93 [0,80; 1,08] p = 0,361	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
emotionale Funktion	Median: 5,55 vs. 6,47 Monate HR: 1,20 [1,00; 1,44] p = 0,052	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
kognitive Funktion	Median: 3,25 vs. 3,09 Monate HR: 0,93 [0,79; 1,09] p = 0,363	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
soziale Funktion	Median: 2,17 vs. 2,27 Monate HR: 0,99 [0,85; 1,15] p = 0,891	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
<b>EORTC QLQ-BIL21 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung</b>		
Angst	Median: 5,62 vs. 8,12 Monate HR: 1,18 [0,99; 1,42] p = 0,069	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Sorge um Gewichtsverlust	Median: 11,24 vs. 10,61 Monate HR: 1,02 [0,84; 1,25] p = 0,808	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
<b>Nebenwirkungen</b>		
SUEs	52,2 % vs. 49,3 % RR: 1,06 [0,94; 1,19] p = 0,530	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Schwere UEs	85,3 % vs. 84,1 % RR: 1,01 [0,96; 1,07] p = 0,683	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Abbruch wegen UEs	26,1 % vs. 22,8 % RR: 1,14 [0,92; 1,41] p = 0,248	höherer / geringerer Schaden nicht belegt

Tabelle 17: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Pembrolizumab + Cisplatin + Gemcitabin vs. Cisplatin + Gemcitabin (mehrseitige Tabelle)

<b>Beobachtungsdauer Endpunktkategorie Endpunkt</b>	<b>Pembrolizumab + Cisplatin + Gemcitabin vs. Placebo + Cisplatin + Gemcitabin Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) bzw. Ereignisanteil (%) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit<sup>a</sup></b>	<b>Ableitung des Ausmaßes<sup>b</sup></b>
Immunvermittelte SUEs	5,9 % vs. 3,4 % RR: 1,74 [0,98; 3,07] p = 0,054	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Immunvermittelte schwere UEs	7,2 % vs. 3,9 % RR: 1,83 [1,09; 3,07] RR: 0,55 [0,33; 0,92] <sup>c</sup> p = 0,021 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen 0,90 ≤ KI <sub>0</sub> < 1,00 höherer Schaden, Ausmaß: gering
Ausschlag (UEs)	17,0 % vs. 9,2 % RR: 1,85 [1,34; 2,57] RR: 0,54 [0,39; 0,75] <sup>c</sup> p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI <sub>0</sub> < 0,80 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Herzerkrankungen (SUEs)	3,6 % vs. 1,3 % RR: 2,74 [1,16; 6,46] RR: 0,36 [0,15; 0,86] <sup>c</sup> p = 0,017 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen 0,75 ≤ KI <sub>0</sub> < 0,90 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Fieber (SUEs)	5,7 % vs. 2,2 % RR: 2,52 [1,31; 4,88] RR: 0,40 [0,20; 0,76] <sup>c</sup> p = 0,004 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen 0,75 ≤ KI <sub>0</sub> < 0,90 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Neutrophilenzahl erniedrigt (SUEs)	2,1 % vs. 0,2 % RR: 11,10 [1,44; 85,70] RR: 0,09 [0,01; 0,69] <sup>c</sup> p = 0,004 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI <sub>0</sub> < 0,75, Risiko < 5% höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Leberabszess (schwere UEs)	0,8 % vs. 2,2 % RR: 0,34 [0,11; 1,04] p = 0,047 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen geringerer Schaden <sup>f</sup> , Ausmaß: gering <sup>g</sup>

Tabelle 17: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Pembrolizumab + Cisplatin + Gemcitabin vs. Cisplatin + Gemcitabin (mehrseitige Tabelle)

<b>Beobachtungsdauer</b> <b>Endpunktkategorie</b> <b>Endpunkt</b>	<b>Pembrolizumab + Cisplatin + Gemcitabin vs. Placebo + Cisplatin + Gemcitabin</b> <b>Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) bzw. Ereignisanteil (%)</b> <b>Effektschätzung [95 %-KI];</b> <b>p-Wert</b> <b>Wahrscheinlichkeit<sup>a</sup></b>	<b>Ableitung des Ausmaßes<sup>b</sup></b>
<p>a. Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt</p> <p>b. Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI<sub>o</sub>)</p> <p>c. eigene Berechnung, umgedrehte Effektrichtung zur Anwendung der Grenzen bei der Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens</p> <p>d. Aufgrund des signifikanten p-Werts im Wald-Test ist die ungerundete KI<sub>o</sub> &lt; 1,00.</p> <p>e. Das Ausmaß des Effekts war bei diesem nicht schwerwiegenden / nicht schweren Endpunkt nicht mehr als geringfügig.</p> <p>f. Für die Ableitung des Zusatznutzens ist das Ergebnis des statistischen Tests maßgeblich.</p> <p>g. Diskrepanz zwischen KI und p-Wert aufgrund unterschiedlicher Berechnungsmethoden; das Ausmaß wird als gering eingestuft</p> <p>KI: Konfidenzintervall; KI<sub>o</sub>: obere Grenze des Konfidenzintervalls; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis</p>		

## I 5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 18 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 18: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Pembrolizumab + Cisplatin + Gemcitabin im Vergleich zu Cisplatin + Gemcitabin

Positive Effekte	Negative Effekte
<b>Endpunkte mit Beobachtung über die gesamte Studiendauer</b>	
Mortalität <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Gesamtüberleben: Hinweis auf einen Zusatznutzen – Ausmaß: gering</li> </ul>	-
<b>Endpunkte mit verkürzter Beobachtungsdauer</b>	
schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Leberabszess (schwere UEs): Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß: gering</li> </ul>	schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ immunvermittelte schwere UEs: Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: gering</li> <li>▪ Herzerkrankungen (SUE): Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich</li> <li>▪ Fieber (SUE): Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich</li> <li>▪ Neutrophilenzahl erniedrigt (SUE): Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich</li> </ul>
-	nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Ausschlag (UE): Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich</li> </ul>
SUE; schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis	

Zusammenfassend zeigen sich sowohl positive als auch negative Effekte für Pembrolizumab + Cisplatin + Gemcitabin im Vergleich zu Cisplatin + Gemcitabin. Nur beim Gesamtüberleben beziehen sich die beobachteten Effekte auf den gesamten Beobachtungszeitraum. Für die Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und die Nebenwirkungen beziehen sie sich hingegen ausschließlich auf den verkürzten Zeitraum (bis 30 bzw. 90 Tage nach der letzten Gabe der Studienmedikation).

Auf der Seite der positiven Effekte zeigt sich für den Endpunkt Gesamtüberleben ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen. Des Weiteren zeigt sich für den Endpunkt Leberabszess (schwere UEs) ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden mit dem Ausmaß gering. Auf der Seite der negativen Effekte zeigt sich für immunvermittelte schwere UEs ein Anhaltspunkt für einen geringen Schaden sowie für die spezifischen UEs Herzerkrankungen (SUE), Fieber (SUE), Neutrophilenzahl erniedrigt (SUE) und Ausschlag (UE) jeweils ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Schaden. Insgesamt stellen die negativen Effekte den Zusatznutzen beim Endpunkt Gesamtüberleben nicht infrage.

Zusammenfassend gibt es für erwachsene Patientinnen und Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierenden biliären Karzinom in der Erstlinientherapie einen Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen von Pembrolizumab +

Cisplatin + Gemcitabin im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Cisplatin + Gemcitabin.

Tabelle 19 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Pembrolizumab + Cisplatin + Gemcitabin im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 19: Pembrolizumab + Cisplatin + Gemcitabin – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Erstlinienbehandlung des lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierenden biliären Karzinoms bei Erwachsenen <sup>b, c</sup>	Cisplatin + Gemcitabin (vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie) <sup>d, e</sup>	Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. In der Studie KEYNOTE-966 wurden nur Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS von 0 oder 1 eingeschlossen. Es bleibt unklar, ob die beobachteten Effekte auf Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS <math>\geq 2</math> übertragen werden können.</p> <p>c. Vor dem Hintergrund der im Interventionsarm durchgeführten Therapie wird davon ausgegangen, dass die Patientinnen und Patienten hinsichtlich etwaiger Komorbidität und dem Allgemeinzustand für eine intensive Kombinationschemotherapie geeignet sind.</p> <p>d. Notwendige Maßnahmen zur Beseitigung von Stenosen (insbesondere Drainage der Gallenwege) in den Studienarmen bleiben unberührt.</p> <p>e. Eine Strahlentherapie ist nicht Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie; der Einsatz als patientenindividuelle Therapieoption bleibt davon unberührt.</p> <p>ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss</p>		

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen ableitet.

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

## I 6 Literatur

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

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
2. Merck Sharp & Dohme. A Phase 3 Randomized, Double Blind Study of Pembrolizumab Plus Gemcitabine/Cisplatin versus Placebo Plus Gemcitabine/Cisplatin as First-Line Therapy in Participants with Advanced and/or Unresectable Biliary Tract Carcinoma; study 3475-966; Clinical Study Report [unveröffentlicht]. 2023.
3. Merck Sharp & Dohme. A Phase 3 Randomized, Double Blind Study of Pembrolizumab Plus Gemcitabine/Cisplatin versus Placebo Plus Gemcitabine/Cisplatin as First-Line Therapy in Participants with Advanced and/or Unresectable Biliary Tract Carcinoma; study 3475-966 China Extension; Clinical Study Report [unveröffentlicht]. 2023.
4. Merck Sharp & Dohme. Pembrolizumab (MK-3475) Plus Gemcitabine/Cisplatin Versus Placebo Plus Gemcitabine/Cisplatin for First-Line Advanced and/or Unresectable Biliary Tract Carcinoma (BTC) (MK-3475-966/KEYNOTE-966) (KEYNOTE-966) [online]. 2023 [Zugriff: 18.01.2024]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04003636>.
5. Merck Sharp & Dohme. A Phase 3 Randomized, Double Blind Study of Pembrolizumab Plus Gemcitabine/Cisplatin versus Placebo Plus Gemcitabine/Cisplatin as First-Line Therapy in Participants with Advanced and/or Unresectable Biliary Tract Carcinoma [online]. [Zugriff: 18.01.2024]. URL: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2019-000944-82](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000944-82).
6. Merck Sharp & Dohme. Pembrolizumab (MK-3475) Plus Gemcitabine/Cisplatin Versus Placebo Plus Gemcitabine/Cisplatin for First-Line Advanced and/or Unresectable Biliary Tract Carcinoma (BTC) (MK-3475-966/KEYNOTE-966)-China Extension Study [online]. 2023 [Zugriff: 18.01.2024]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04924062>.
7. Kelley RK, Ueno M, Yoo C et al. Pembrolizumab in combination with gemcitabine and cisplatin compared with gemcitabine and cisplatin alone for patients with advanced biliary tract cancer (KEYNOTE-966): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet 2023; 401(10391): 1853-1865. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)00727-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)00727-4).
8. MSD. KEYTRUDA 25 mg/ml; Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 2023 [Zugriff: 05.01.2024]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
9. TEVA. Cisplatin Teva 1 mg/ml Konzentrat; zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 2018 [Zugriff: 05.01.2024]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.

10. TEVA. Gemcitabin-GRY 1000 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 2023 [Zugriff: 05.01.2024]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
11. Gemeinsamer Bundesausschuss. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie; Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (sog. Off-Label-Use) [online]. 2023 [Zugriff: 28.02.2024]. URL: <https://www.g-ba.de/downloads/83-691-805/AM-RL-VI-Off-label-2023-06-24.pdf>.
12. Leitlinienprogramm Onkologie. Diagnostik und Therapie des Hepatozellulären Karzinoms und biliärer Karzinome [online]. 2023 [Zugriff: 05.01.2024]. URL: [https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user\\_upload/Downloads/Leitlinien/HCC/Version\\_4/LL\\_Hepatozellul%C3%A4res\\_Karzinom\\_und\\_bili%C3%A4re\\_Karzinome\\_Langversion\\_4.0.pdf](https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/HCC/Version_4/LL_Hepatozellul%C3%A4res_Karzinom_und_bili%C3%A4re_Karzinome_Langversion_4.0.pdf).
13. Vogel A, Bridgewater J, Edeline J et al. Biliary tract cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2023; 34(2): 127-140. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.10.506>.
14. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 7.0 [online]. 2023 [Zugriff: 27.02.2024]. URL: [https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden\\_version-7-0.pdf](https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-7-0.pdf).
15. Martín Andrés A, Silva Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. Computat Stat Data Anal 1994; 17(5): 555-574. [https://doi.org/10.1016/0167-9473\(94\)90148-1](https://doi.org/10.1016/0167-9473(94)90148-1).

## I Anhang A Suchstrategien

### Studienregister

#### ***Suche zu Pembrolizumab***

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

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

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

Suchstrategie
( biliary tract neoplasms OR biliary tract OR cholangiocarcinoma OR bile duct neoplasms OR bile duct cancer OR bile duct OR gall bladder OR gallbladder )[Condition] AND ( pembrolizumab OR MK-3475 OR SCH-900475 ) [Other terms]

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

*Anbieter: European Medicines Agency*

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

Suchstrategie
((biliary tract) OR cholangioc* OR (bile duct) OR (gall bladder) OR gallbladder) AND (pembrolizumab* OR MK-3475 OR MK3475 OR (MK 3475) OR SCH-900475 OR SCH900475 OR (SCH 900475))

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

*Anbieter: World Health Organization*

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

Suchstrategie
(biliary tract OR cholangioc* OR bile duct OR gall bladder OR gallbladder) AND (pembrolizumab OR MK-3475 OR MK3475 OR MK 3475 OR SCH-900475 OR SCH900475 OR SCH 900475)

## I Anhang B Kaplan-Meier-Kurven

### Endpunkt Gesamtüberleben

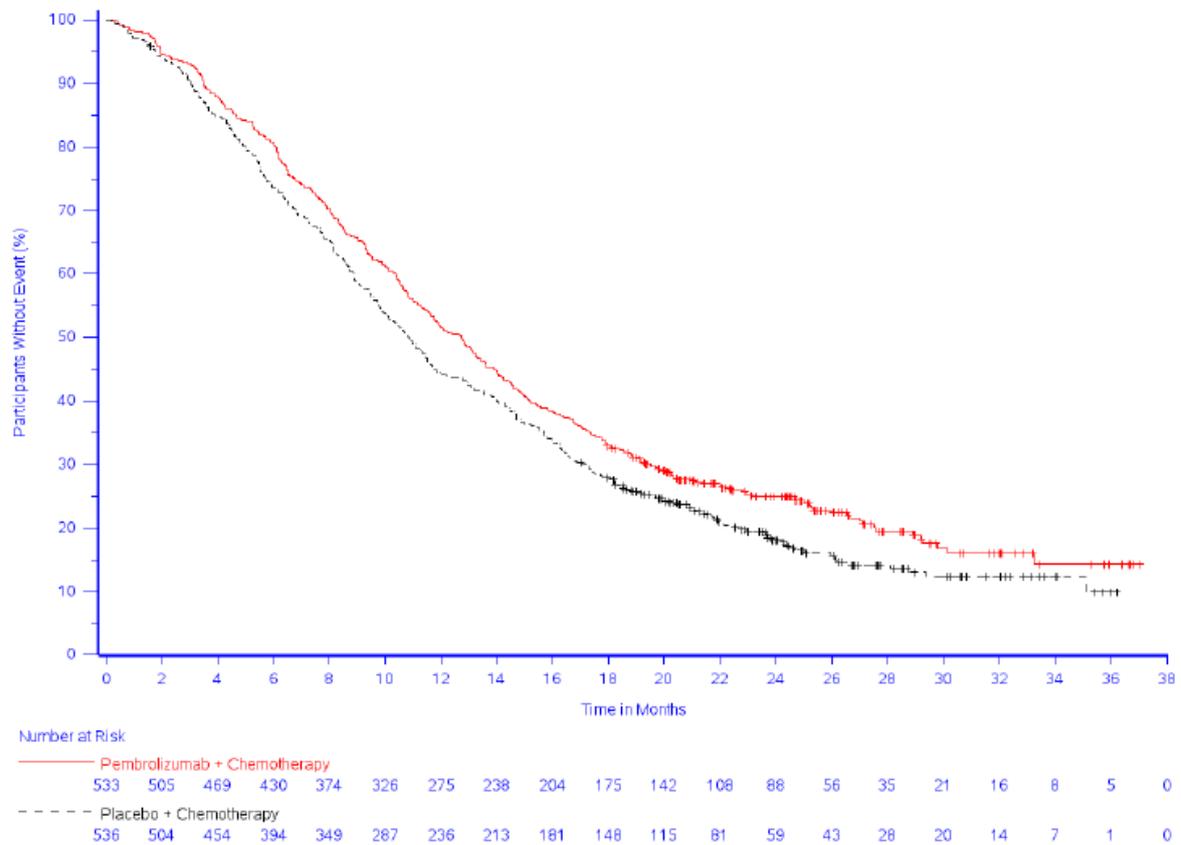


Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesamtüberleben

## Endpunkte der Symptomatik

### EORTC QLQ-C30

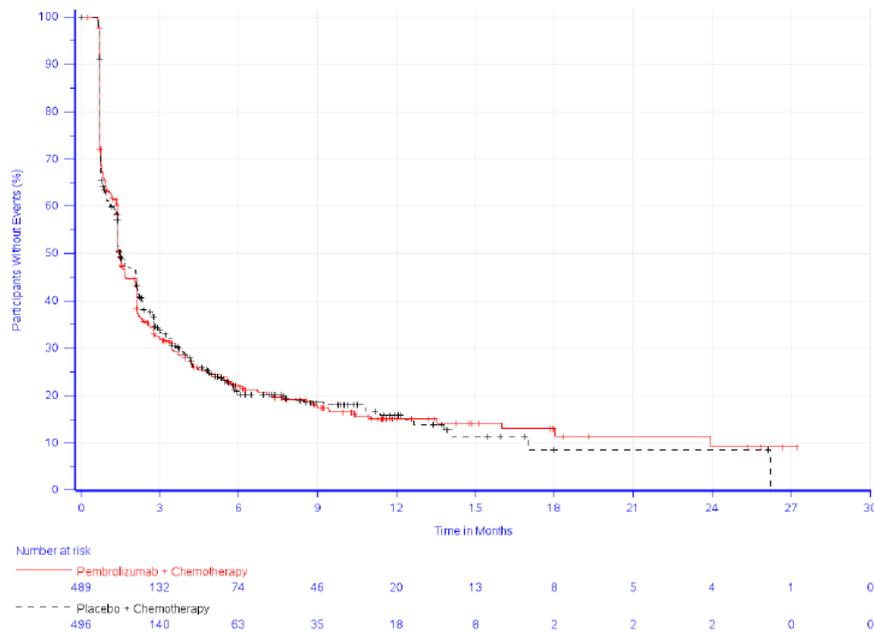


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Fatigue (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur ersten Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte)

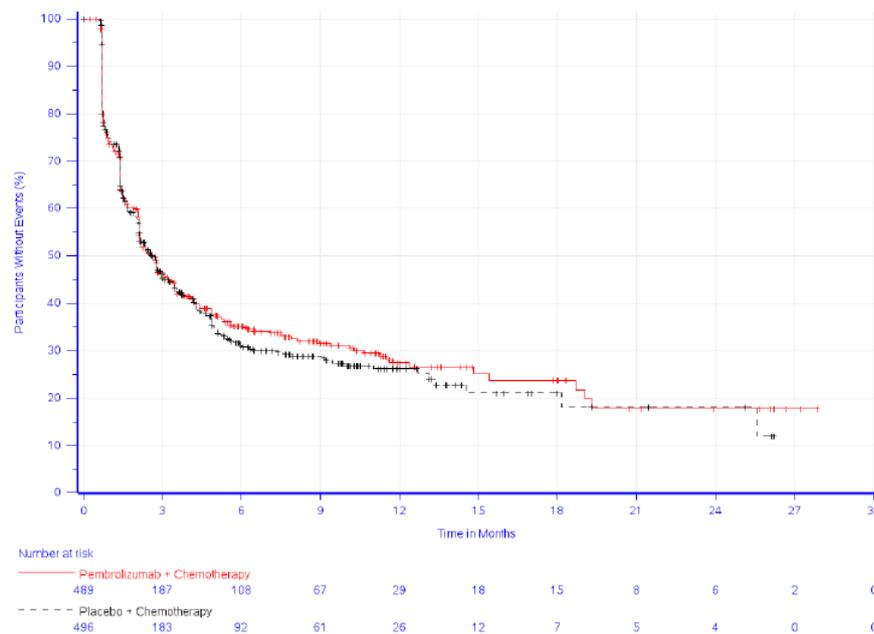


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Übelkeit und Erbrechen (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur ersten Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte)

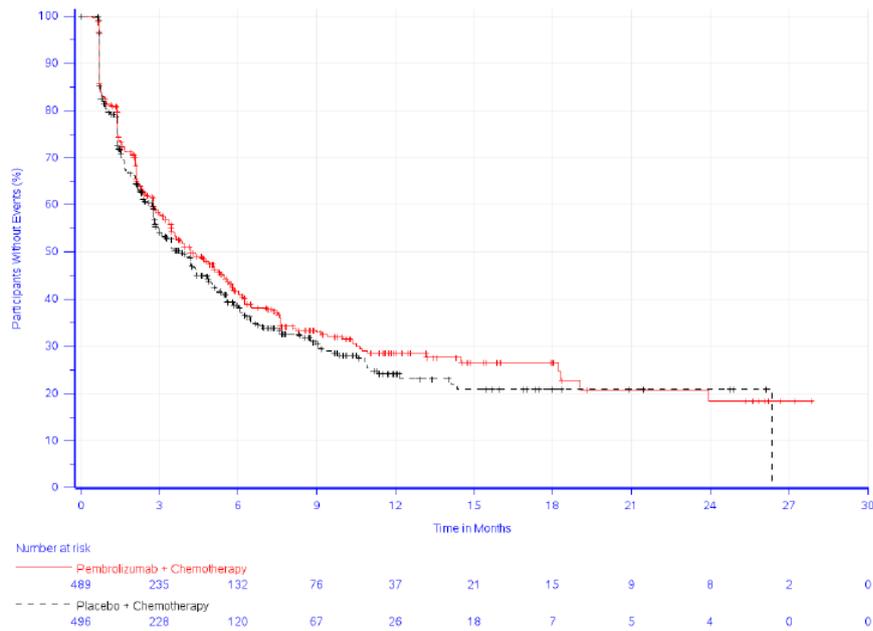


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Schmerz (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur ersten Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte)

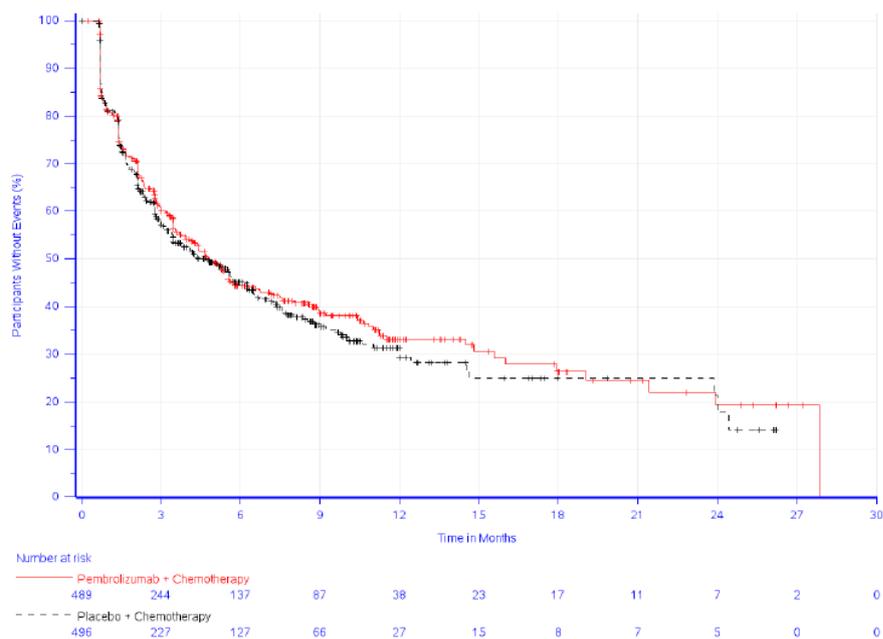


Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Dyspnoe (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur ersten Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte)

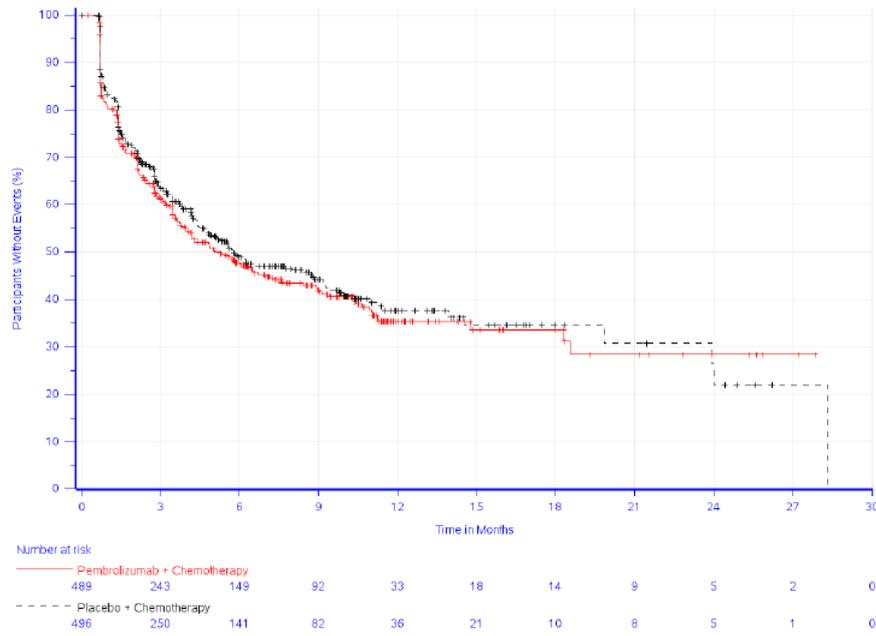


Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Schlaflosigkeit (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur ersten Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte)

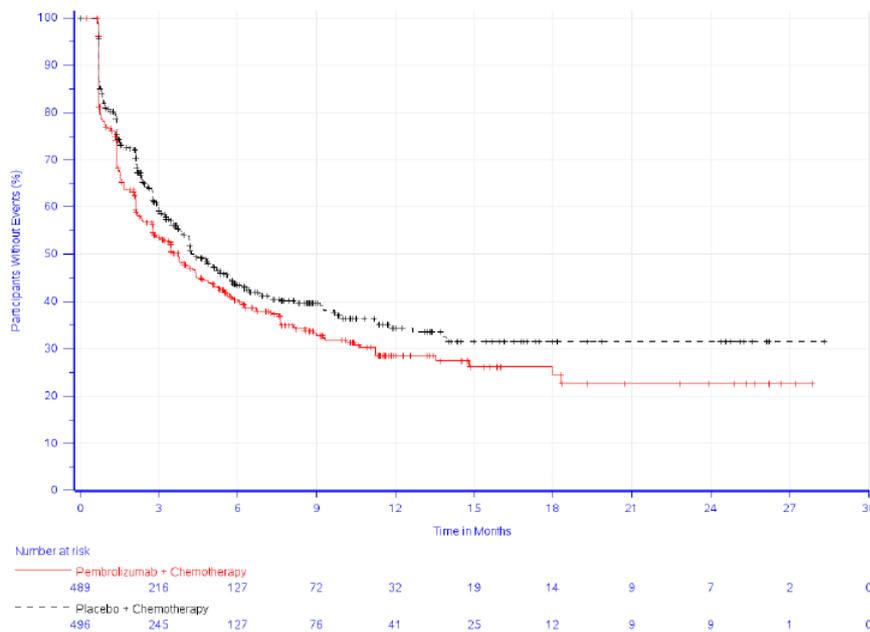


Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Appetitverlust (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur ersten Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte)

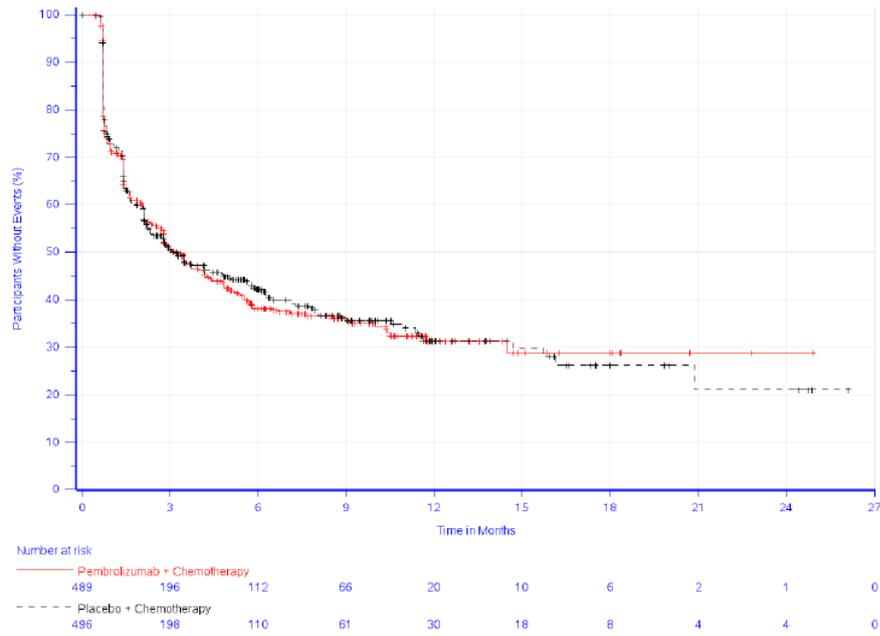


Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Verstopfung (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur ersten Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte)

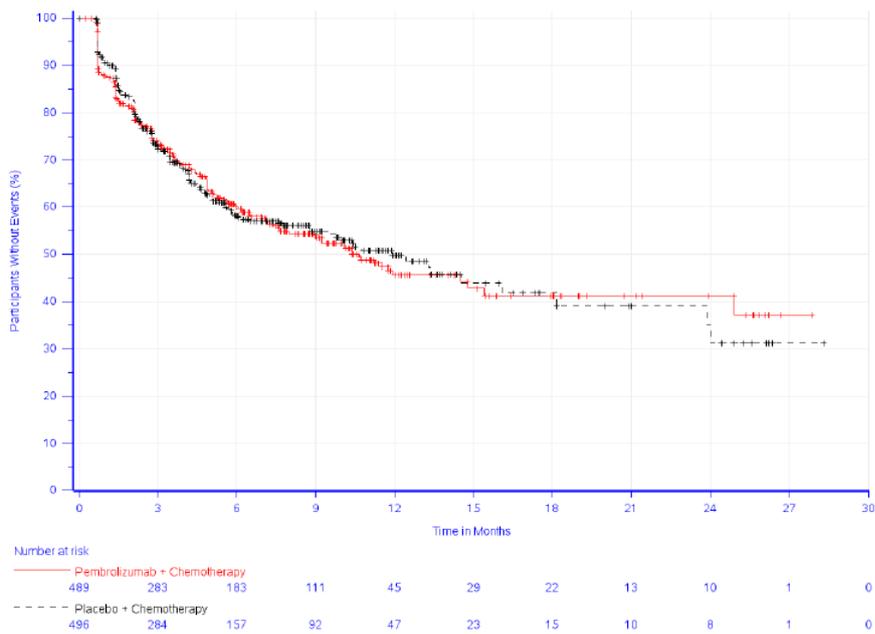


Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Diarrhö (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur ersten Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte)

**EORTC QLQ-BIL21**

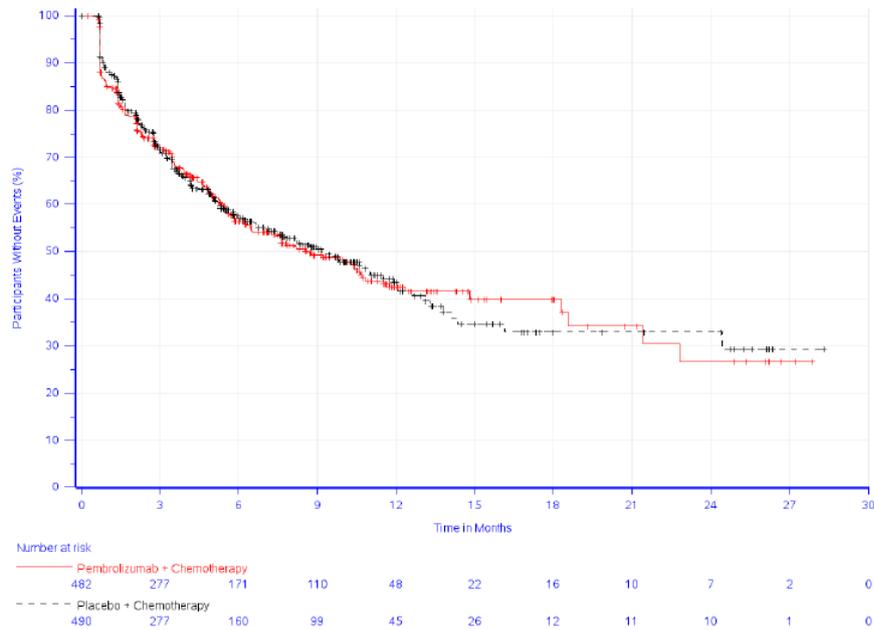


Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Schmerzen (EORTC QLQ-BIL21 – Zeit bis zur ersten Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte)

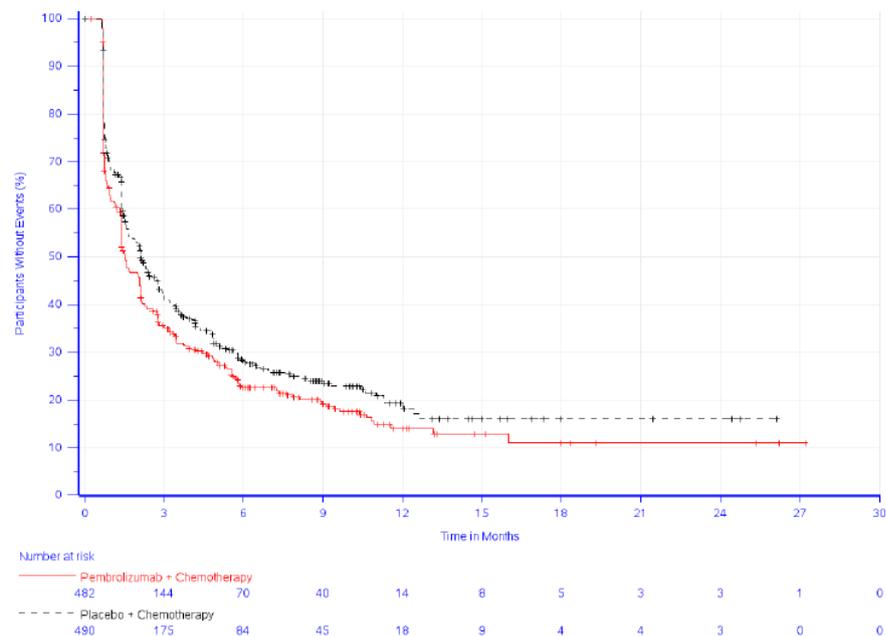


Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Fatigue (EORTC QLQ-BIL21 – Zeit bis zur ersten Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte)

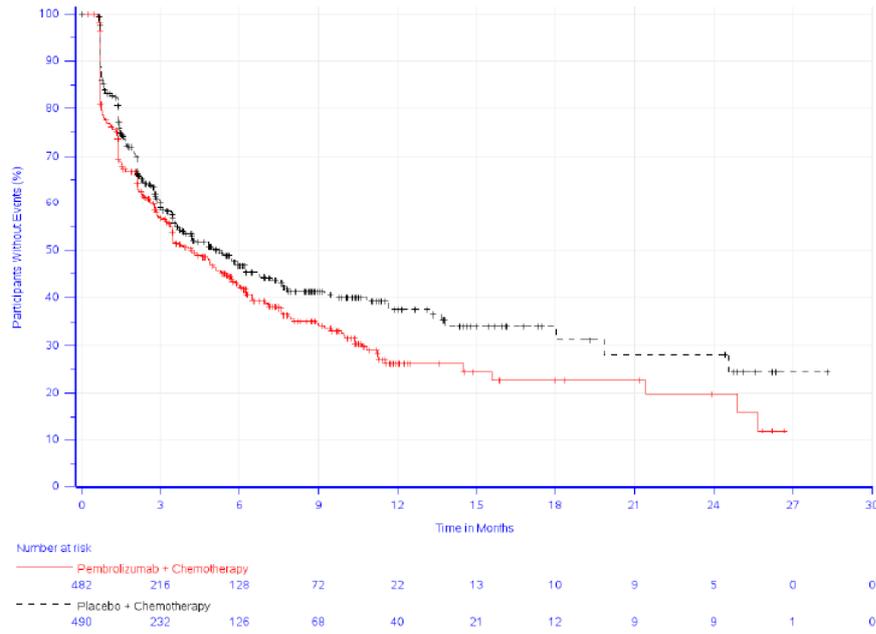


Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Gelbsucht (EORTC QLQ-BIL21 – Zeit bis zur ersten Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte)

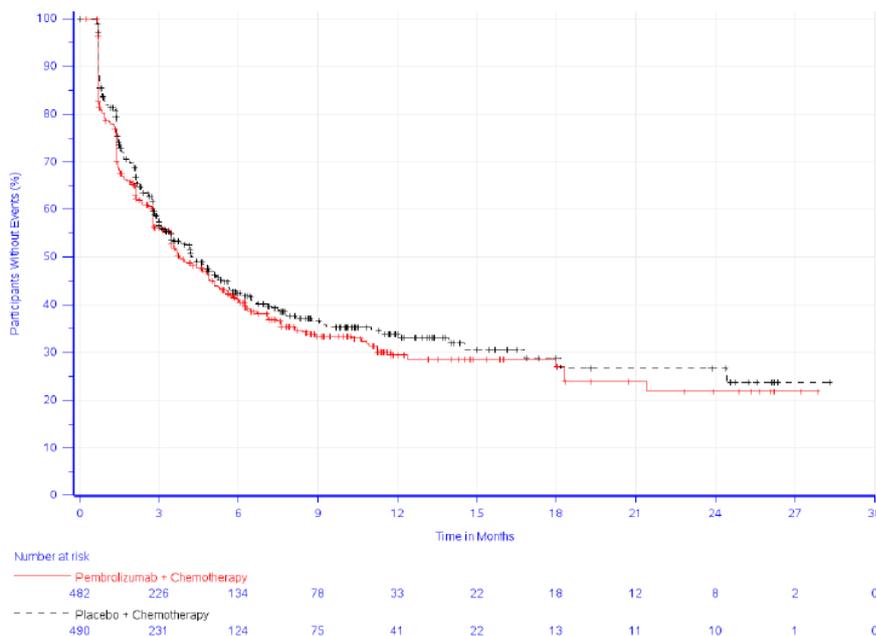


Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Schwierigkeiten bei der Nahrungsaufnahme (EORTC QLQ-BIL21 – Zeit bis zur ersten Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte)

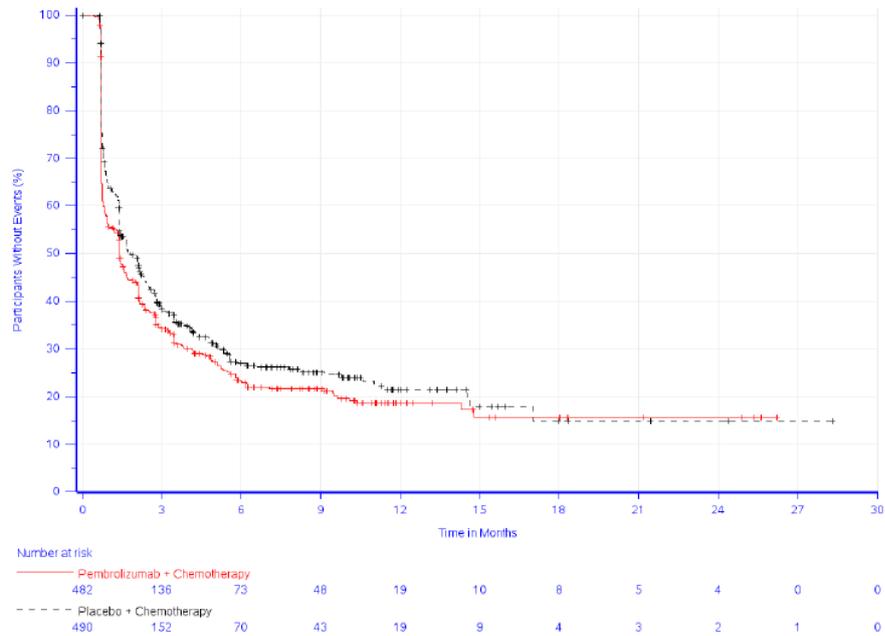


Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Nebenwirkungen der Behandlung (EORTC QLQ-BIL21 – Zeit bis zur ersten Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte)

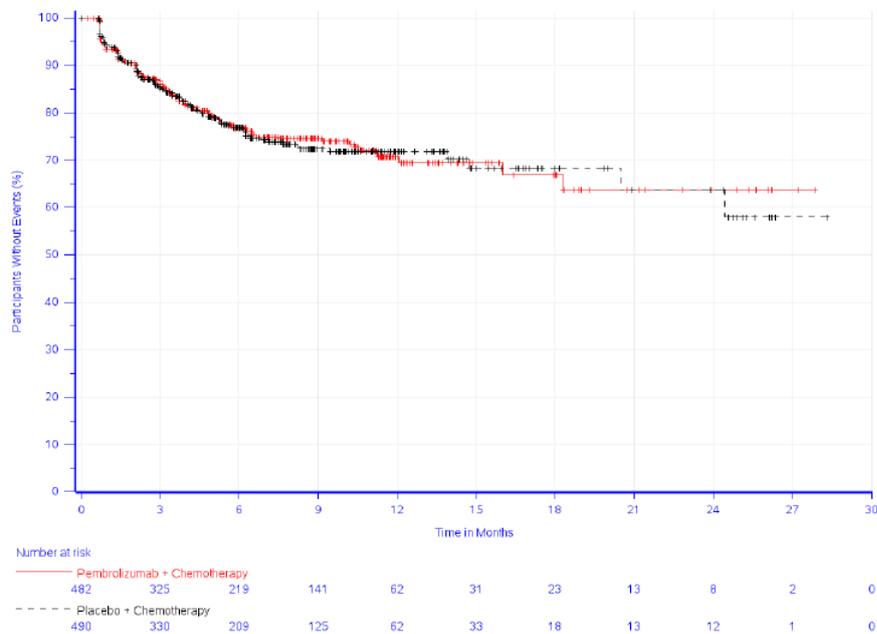


Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Schwierigkeiten mit der Drainage (EORTC QLQ-BIL21 – Zeit bis zur ersten Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte)

### Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

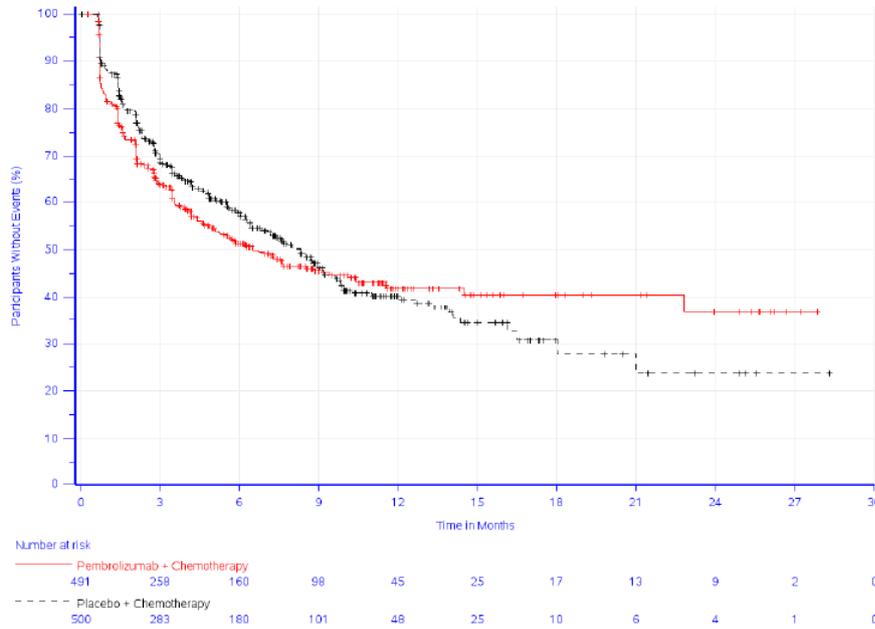


Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS – Zeit bis zur ersten Verschlechterung  $\geq 15$  Punkte)

### Gesundheitsbezogene Lebensqualität

#### EORTC QLQ-C30

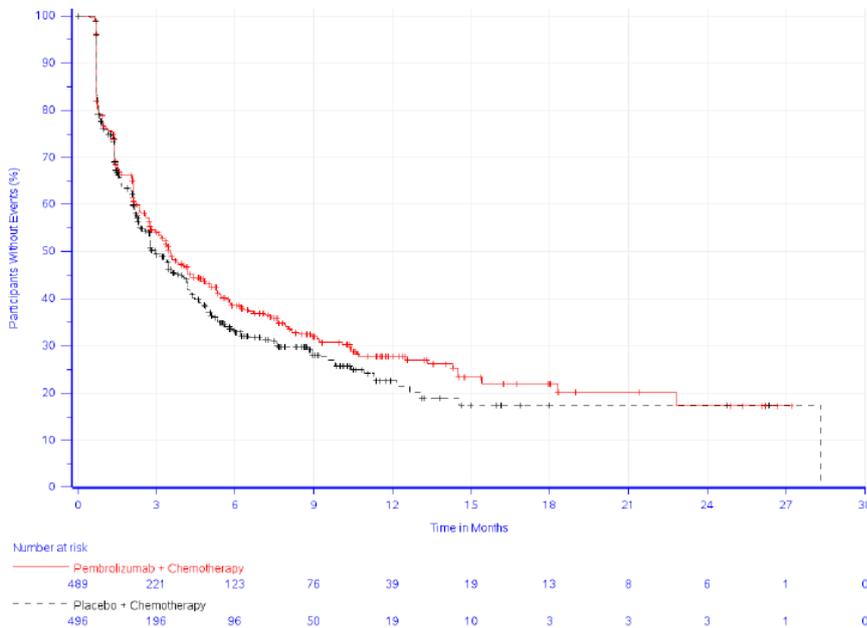


Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt globaler Gesundheitsstatus (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur ersten Verschlechterung  $\geq 10$  Punkte)

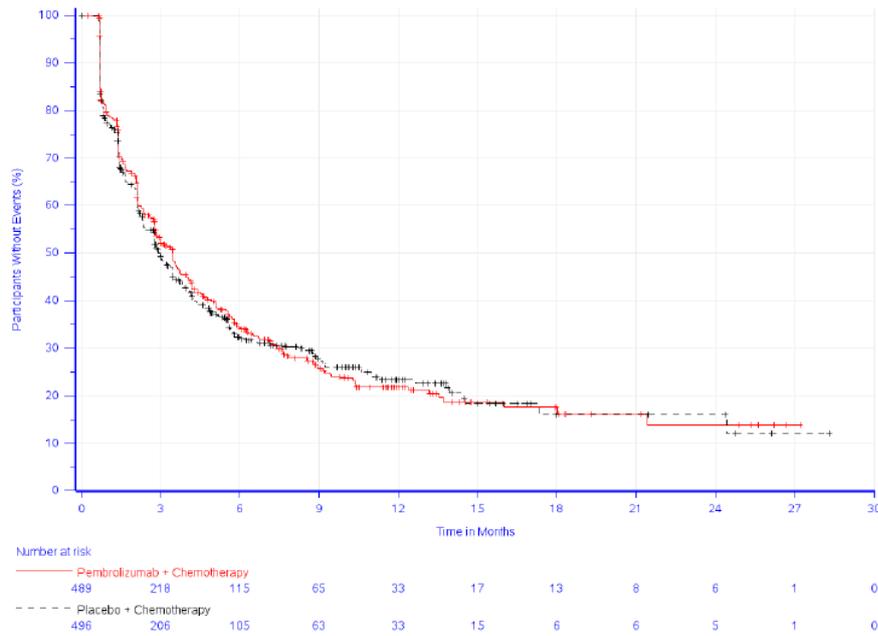


Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt körperliche Funktion (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur ersten Verschlechterung  $\geq 10$  Punkte)

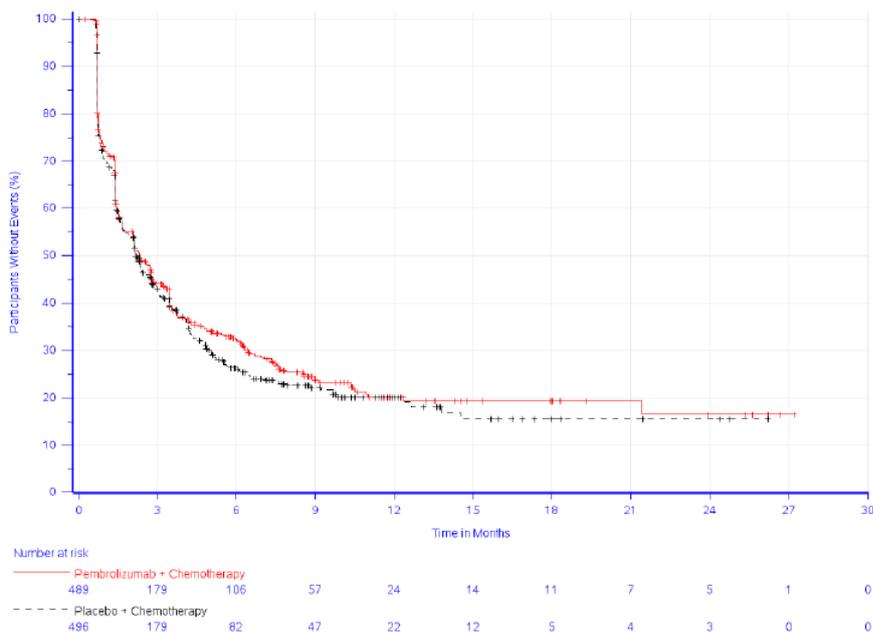


Abbildung 19: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Rollenfunktion (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur ersten Verschlechterung  $\geq 10$  Punkte)

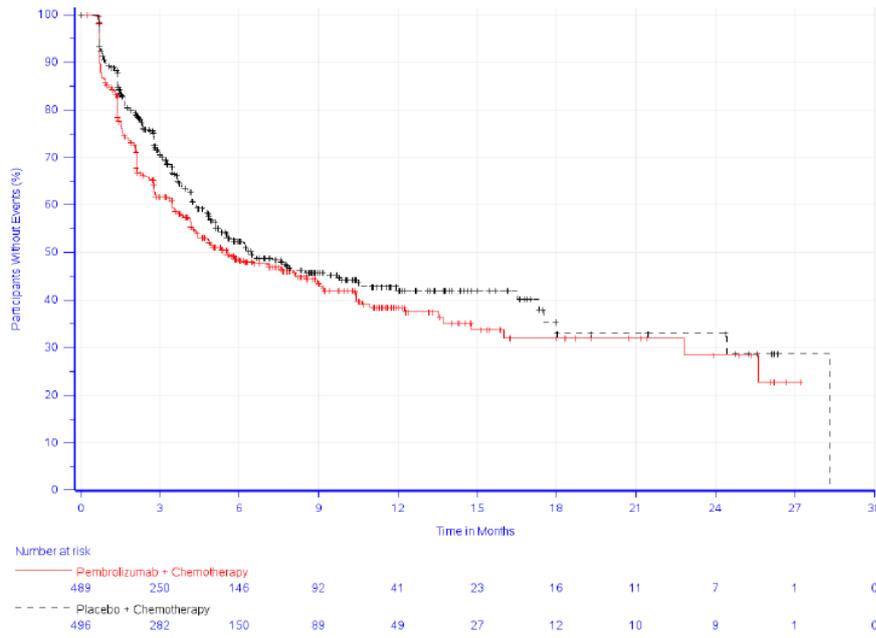


Abbildung 20: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt emotionale Funktion (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur ersten Verschlechterung  $\geq 10$  Punkte)

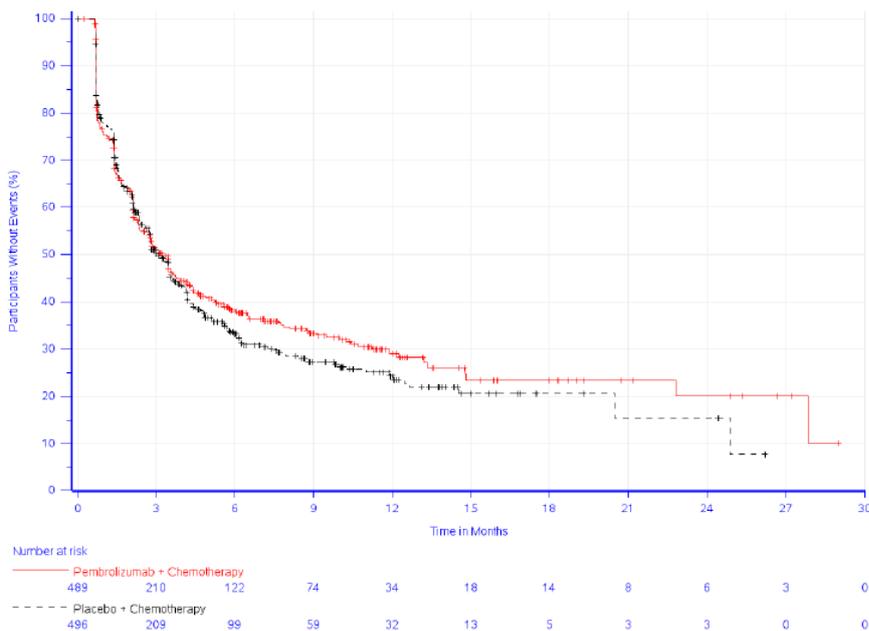


Abbildung 21: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt kognitive Funktion (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur ersten Verschlechterung  $\geq 10$  Punkte)

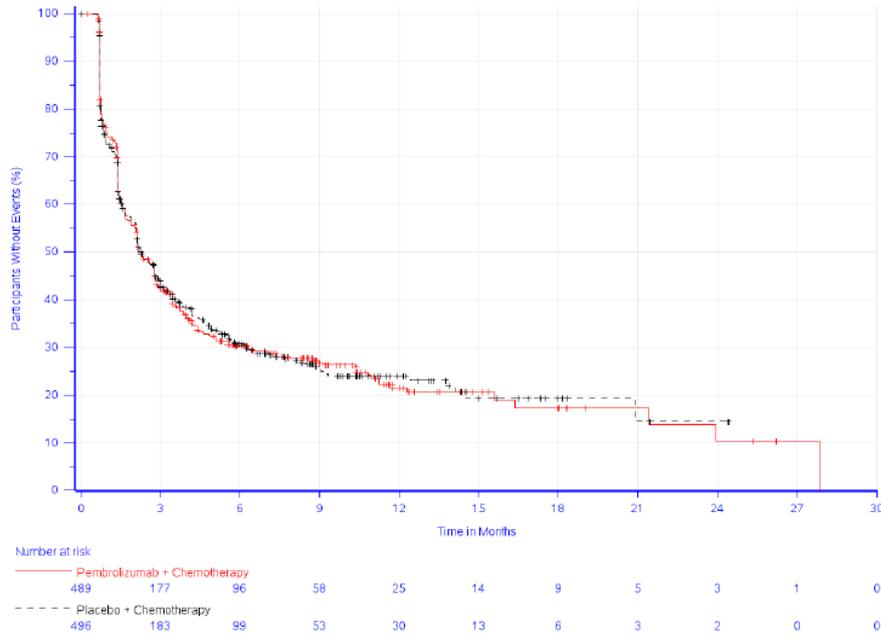


Abbildung 22: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt soziale Funktion (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur ersten Verschlechterung  $\geq 10$  Punkte)

**EORTC QLQ-BIL21**

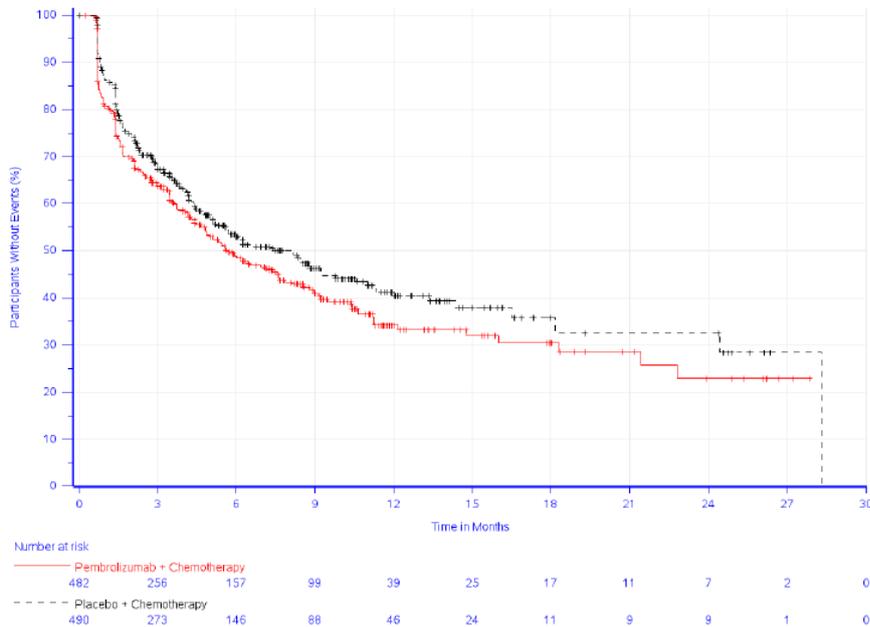


Abbildung 23: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Angst (EORTC QLQ-BIL21 – Zeit bis zur ersten Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte)

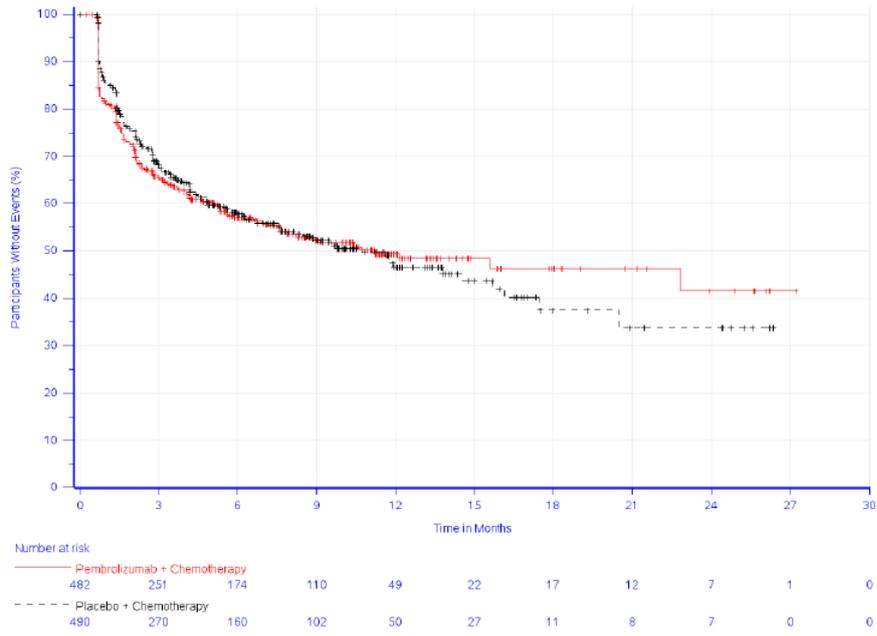


Abbildung 24: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Sorge um Gewichtsverlust (EORTC QLQ-BIL21 – Zeit bis zur ersten Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte)

## I Anhang C Ergebnisse zu Nebenwirkungen

In den nachfolgenden Tabellen werden für die Gesamtraten UEs, SUEs und schwere UEs (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) Ereignisse für Systemorganklassen (SOCs) und PTs gemäß MedDRA jeweils auf Basis folgender Kriterien dargestellt:

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

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

Tabelle 20: Häufige UEs<sup>a, b</sup> – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Cisplatin + Gemcitabin vs. Placebo + Cisplatin + Gemcitabin (mehrseitige Tabelle)

Studie  SOC <sup>c</sup> PT <sup>c</sup>	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Pembrolizumab + Cisplatin + Gemcitabin N = 529	Placebo + Cisplatin + Gemcitabin N = 534
<b>KEYNOTE 966</b>		
<b>Gesamtrate UEs</b>	524 (99,1)	532 (99,6)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	333 (62,9)	322 (60,3)
Anaemie	323 (61,1)	313 (58,6)
Leukopenie	26 (4,9)	15 (2,8)
Lymphopenie	12 (2,3)	6 (1,1)
Herzerkrankungen	42 (7,9)	32 (6,0)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	41 (7,8)	39 (7,3)
Tinnitus	19 (3,6)	20 (3,7)
Endokrine Erkrankungen	67 (12,7)	29 (5,4)
Hyperthyreose	19 (3,6)	10 (1,9)
Hypothyreose	46 (8,7)	14 (2,6)
Augenerkrankungen	38 (7,2)	32 (6,0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	419 (79,2)	443 (83,0)
Bauch aufgetrieben	37 (7,0)	34 (6,4)
Abdominalschmerz	92 (17,4)	122 (22,8)
Schmerzen Oberbauch	40 (7,6)	57 (10,7)
Aszites	34 (6,4)	43 (8,1)
Verstopfung	186 (35,2)	190 (35,6)
Diarrhoe	103 (19,5)	98 (18,4)
Mundtrockenheit	12 (2,3)	9 (1,7)
Dyspepsie	33 (6,2)	55 (10,3)
Flatulenz	7 (1,3)	12 (2,2)
Gastritis	12 (2,3)	11 (2,1)
Gastrooesophageale Refluxerkrankung	13 (2,5)	19 (3,6)
Übelkeit	233 (44,0)	246 (46,1)
Stomatitis	26 (4,9)	35 (6,6)
Zahnschmerzen	11 (2,1)	9 (1,7)
Erbrechen	122 (23,1)	128 (24,0)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	385 (72,8)	372 (69,7)
Asthenie	75 (14,2)	95 (17,8)

Tabelle 20: Häufige UEs<sup>a, b</sup> – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Cisplatin + Gemcitabin vs. Placebo + Cisplatin + Gemcitabin (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC <sup>c</sup> PT <sup>c</sup>	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Pembrolizumab + Cisplatin + Gemcitabin N = 529	Placebo + Cisplatin + Gemcitabin N = 534
Brustkorbschmerz	22 (4,2)	23 (4,3)
Schüttelfrost	13 (2,5)	12 (2,2)
Erschöpfung	187 (35,3)	172 (32,2)
Grippeähnliche Erkrankung	14 (2,6)	6 (1,1)
Unwohlsein	36 (6,8)	32 (6,0)
Schleimhautentzündung	28 (5,3)	23 (4,3)
Oedem peripher	73 (13,8)	85 (15,9)
Schmerzen	15 (2,8)	13 (2,4)
Fieber	139 (26,3)	104 (19,5)
Leber- und Gallenerkrankungen	95 (18,0)	96 (18,0)
Biliaere Obstruktion	15 (2,8)	19 (3,6)
Cholangitis	35 (6,6)	29 (5,4)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	219 (41,4)	198 (37,1)
Bakteriämie	10 (1,9)	4 (0,7)
Gallengangsentzündung	20 (3,8)	19 (3,6)
COVID-19	14 (2,6)	15 (2,8)
Leberabszess	4 (0,8)	13 (2,4)
Pneumonie	16 (3,0)	20 (3,7)
Sepsis	15 (2,8)	19 (3,6)
Infektion der oberen Atemwege	12 (2,3)	13 (2,4)
Harnwegsinfektion	36 (6,8)	27 (5,1)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	49 (9,3)	51 (9,6)
Kontusion	3 (0,6)	11 (2,1)
Sturz	9 (1,7)	11 (2,1)
Untersuchungen	433 (81,9)	441 (82,6)
Alaninaminotransferase erhöht	87 (16,4)	113 (21,2)
Aspartataminotransferase erhöht	88 (16,6)	98 (18,4)
Alkalische Phosphatase im Blut erhoeht	43 (8,1)	52 (9,7)
Bilirubin im Blut erhoeht	50 (9,5)	65 (12,2)
Kreatinin im Blut erhoeht	57 (10,8)	58 (10,9)
Laktatdehydrogenase im Blut erhoeht	10 (1,9)	16 (3,0)

Tabelle 20: Häufige UEs<sup>a, b</sup> – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Cisplatin + Gemcitabin vs. Placebo + Cisplatin + Gemcitabin (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC <sup>c</sup> PT <sup>c</sup>	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Pembrolizumab + Cisplatin + Gemcitabin N = 529	Placebo + Cisplatin + Gemcitabin N = 534
Gamma-Glutamyltransferase erhoeht	24 (4,5)	29 (5,4)
Lymphozytenzahl erniedrigt	23 (4,3)	29 (5,4)
Neutrophilenzahl erniedrigt	330 (62,4)	327 (61,2)
Thrombozytenzahl vermindert	211 (39,9)	212 (39,7)
Gewicht erniedrigt	51 (9,6)	63 (11,8)
Gewicht erhoeht	8 (1,5)	11 (2,1)
Leukozytenzahl erniedrigt	141 (26,7)	127 (23,8)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	297 (56,1)	301 (56,4)
Appetit vermindert	144 (27,2)	155 (29,0)
Dehydratation	10 (1,9)	6 (1,1)
Hyperkalzämie	8 (1,5)	11 (2,1)
Hyperglykämie	36 (6,8)	41 (7,7)
Hyperkaliaemie	37 (7,0)	29 (5,4)
Hyperurikaemie	21 (4,0)	16 (3,0)
Hypalbuminaemie	38 (7,2)	50 (9,4)
Hypokalzaemie	14 (2,6)	24 (4,5)
Hypochloraemie	2 (0,4)	11 (2,1)
Hypokaliaemie	48 (9,1)	67 (12,5)
Hypomagnesiaemie	79 (14,9)	79 (14,8)
Hyponatriaemie	52 (9,8)	52 (9,7)
Hypophosphataemie	18 (3,4)	26 (4,9)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	162 (30,6)	168 (31,5)
Arthralgie	39 (7,4)	41 (7,7)
Rückenschmerzen	54 (10,2)	73 (13,7)
Knochenschmerzen	10 (1,9)	14 (2,6)
Flankenschmerz	7 (1,3)	14 (2,6)
Muskelspasmen	8 (1,5)	11 (2,1)
Muskelschwäche	14 (2,6)	8 (1,5)
Myalgie	27 (5,1)	30 (5,6)
Nackenschmerzen	10 (1,9)	13 (2,4)
Schmerz in einer Extremitaet	28 (5,3)	22 (4,1)

Tabelle 20: Häufige UEs<sup>a, b</sup> – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Cisplatin + Gemcitabin vs. Placebo + Cisplatin + Gemcitabin (mehrseitige Tabelle)

Studie  SOC <sup>c</sup> PT <sup>c</sup>	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Pembrolizumab + Cisplatin + Gemcitabin N = 529	Placebo + Cisplatin + Gemcitabin N = 534
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)	17 (3,2)	16 (3,0)
Erkrankungen des Nervensystems	182 (34,4)	197 (36,9)
Schwindelgefühl	32 (6,0)	50 (9,4)
Dysgeusie	31 (5,9)	32 (6,0)
Kopfschmerzen	53 (10,0)	46 (8,6)
Periphere Neuropathie	21 (4,0)	29 (5,4)
Paraesthesie	19 (3,6)	18 (3,4)
Periphere sensorische Neuropathie	31 (5,9)	29 (5,4)
Psychiatrische Erkrankungen	69 (13,0)	75 (14,0)
Angst	10 (1,9)	14 (2,6)
Depression	11 (2,1)	6 (1,1)
Schlaflosigkeit	41 (7,8)	41 (7,7)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	81 (15,3)	80 (15,0)
Akute Nierenschädigung	16 (3,0)	20 (3,7)
Dysurie	9 (1,7)	12 (2,2)
Nierenfunktionsbeeinträchtigung	18 (3,4)	9 (1,7)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	12 (2,3)	16 (3,0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	166 (31,4)	170 (31,8)
Husten	36 (6,8)	37 (6,9)
Dyspnoe	53 (10,0)	55 (10,3)
Epistaxis	15 (2,8)	19 (3,6)
Schluckauf	11 (2,1)	14 (2,6)
Pleuraerguss	11 (2,1)	12 (2,2)
Pneumonitis	23 (4,3)	8 (1,5)
Husten mit Auswurf	10 (1,9)	5 (0,9)
Lungenembolie	26 (4,9)	24 (4,5)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	248 (46,9)	190 (35,6)
Alopezie	55 (10,4)	68 (12,7)
Trockene Haut	24 (4,5)	18 (3,4)
Erythem	8 (1,5)	11 (2,1)

Tabelle 20: Häufige UEs<sup>a, b</sup> – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Cisplatin + Gemcitabin vs. Placebo + Cisplatin + Gemcitabin (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC <sup>c</sup> PT <sup>c</sup>	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Pembrolizumab + Cisplatin + Gemcitabin N = 529	Placebo + Cisplatin + Gemcitabin N = 534
Juckreiz	77 (14,6)	51 (9,6)
Ausschlag	90 (17,0)	49 (9,2)
Ausschlag makulo-papuloes	15 (2,8)	11 (2,1)
Gefäßerkrankungen	105 (19,8)	95 (17,8)
Tiefe Venenthrombose	17 (3,2)	14 (2,6)
Hypertonie	34 (6,4)	37 (6,9)
Hypotonie	11 (2,1)	5 (0,9)

a. Ereignisse, die bei  $\geq 10$  Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind.  
b. Die MedDRA Begriffe (PTs) „Progression einer Neubildung“, „Progression einer bösartigen Neubildung“ und „Progression einer Erkrankung“ werden als erkrankungsbezogene Ereignisse ausgeschlossen.  
c. MedDRA-Version 25.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 A übernommen

MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis

Tabelle 21: Häufige SUEs<sup>a, b</sup> – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Cisplatin + Gemcitabin vs. Placebo + Cisplatin + Gemcitabin (mehrseitige Tabelle)

Studie  SOC <sup>c</sup> PT <sup>c</sup>	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Pembrolizumab + Cisplatin + Gemcitabin N = 529	Placebo + Cisplatin + Gemcitabin N = 534
<b>KEYNOTE 966</b>		
<b>Gesamtrate SUEs</b>	276 (52,2)	263 (49,3)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	30 (5,7)	22 (4,1)
Anaemie	13 (2,5)	10 (1,9)
Herzerkrankungen	19 (3,6)	7 (1,3)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	64 (12,1)	60 (11,2)
Aszites	6 (1,1)	13 (2,4)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	39 (7,4)	27 (5,1)
Fieber	30 (5,7)	12 (2,2)
Leber- und Gallenerkrankungen	61 (11,5)	59 (11,0)
Biliaere Obstruktion	12 (2,3)	16 (3,0)
Cholangitis	31 (5,9)	24 (4,5)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	103 (19,5)	96 (18,0)
Gallengangsentzündung	17 (3,2)	18 (3,4)
Leberabszess	4 (0,8)	11 (2,1)
Sepsis	13 (2,5)	16 (3,0)
Harnwegsinfektion	10 (1,9)	6 (1,1)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	8 (1,5)	11 (2,1)
Untersuchungen	35 (6,6)	21 (3,9)
Neutrophilenzahl erniedrigt	11 (2,1)	1 (0,2)
Thrombozytenzahl vermindert	19 (3,6)	10 (1,9)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	15 (2,8)	17 (3,2)
Erkrankungen des Nervensystems	14 (2,6)	21 (3,9)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	8 (1,5)	15 (2,8)
Akute Nierenschädigung	4 (0,8)	10 (1,9)
Erkrankungen der Atemwege, des Brusttraums und Mediastinums	25 (4,7)	24 (4,5)
Lungenembolie	11 (2,1)	8 (1,5)

Tabelle 21: Häufige SUEs<sup>a, b</sup> – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Cisplatin + Gemcitabin vs. Placebo + Cisplatin + Gemcitabin (mehrseitige Tabelle)

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Pembrolizumab + Cisplatin + Gemcitabin N = 529	Placebo + Cisplatin + Gemcitabin N = 534
SOC <sup>c</sup> PT <sup>c</sup>		
a. Ereignisse, die bei $\geq 10$ Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind. b. Die MedDRA Begriffe „Progression einer Neubildung“, „Progression einer bösartigen Neubildung“ und „Progression einer Erkrankung“ werden als erkrankungsbezogene Ereignisse ausgeschlossen. c. MedDRA-Version 25.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 A übernommen MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 22: Häufige schwere UEs (CTCAE Grad  $\geq 3$ )<sup>a, b</sup> – RCT, direkter Vergleich:  
Pembrolizumab + Cisplatin + Gemcitabin vs. Placebo + Cisplatin + Gemcitabin (mehreseitige  
Tabelle)

Studie  SOC <sup>c</sup> PT <sup>c</sup>	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Pembrolizumab + Cisplatin + Gemcitabin N = 529	Placebo + Cisplatin + Gemcitabin N = 534
<b>KEYNOTE 966</b>		
<b>Gesamtrate schwere UEs (CTCAE Grad <math>\geq 3</math>)</b>	451 (85,3)	449 (84,1)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	167 (31,6)	166 (31,1)
Anaemie	152 (28,7)	154 (28,8)
Leukopenie	12 (2,3)	6 (1,1)
Herzerkrankungen	19 (3,6)	8 (1,5)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	90 (17,0)	86 (16,1)
Abdominalschmerz	10 (1,9)	19 (3,6)
Aszites	15 (2,8)	18 (3,4)
Diarrhoe	11 (2,1)	11 (2,1)
Übelkeit	12 (2,3)	12 (2,2)
Erbrechen	14 (2,6)	7 (1,3)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	52 (9,8)	57 (10,7)
Asthenie	11 (2,1)	19 (3,6)
Erschöpfung	26 (4,9)	22 (4,1)
Fieber	12 (2,3)	5 (0,9)
Leber- und Gallenerkrankungen	67 (12,7)	64 (12,0)
Biliaere Obstruktion	14 (2,6)	17 (3,2)
Cholangitis	29 (5,5)	23 (4,3)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	103 (19,5)	103 (19,3)
Gallengangsentzündung	18 (3,4)	17 (3,2)
Leberabszess	4 (0,8)	12 (2,2)
Pneumonie	9 (1,7)	10 (1,9)
Sepsis	13 (2,5)	19 (3,6)
Harnwegsinfektion	10 (1,9)	7 (1,3)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	10 (1,9)	10 (1,9)
Untersuchungen	317 (59,9)	322 (60,3)
Alaninaminotransferase erhöht	12 (2,3)	14 (2,6)
Aspartataminotransferase erhöht	16 (3,0)	21 (3,9)

Tabelle 22: Häufige schwere UEs (CTCAE Grad  $\geq 3$ )<sup>a, b</sup> – RCT, direkter Vergleich:  
Pembrolizumab + Cisplatin + Gemcitabin vs. Placebo + Cisplatin + Gemcitabin (mehrseitige  
Tabelle)

Studie SOC <sup>c</sup> PT <sup>c</sup>	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Pembrolizumab + Cisplatin + Gemcitabin N = 529	Placebo + Cisplatin + Gemcitabin N = 534
Alkalische Phosphatase im Blut erhoeht	7 (1,3)	13 (2,4)
Bilirubin im Blut erhoeht	17 (3,2)	22 (4,1)
Gamma-Glutamyltransferase erhoeht	11 (2,1)	16 (3,0)
Lymphozytenzahl erniedrigt	6 (1,1)	10 (1,9)
Neutrophilenzahl erniedrigt	257 (48,6)	253 (47,4)
Thrombozytenzahl vermindert	94 (17,8)	107 (20,0)
Leukozytenzahl erniedrigt	61 (11,5)	47 (8,8)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	62 (11,7)	67 (12,5)
Appetit vermindert	7 (1,3)	15 (2,8)
Hypokaliaemie	10 (1,9)	15 (2,8)
Hyponatriaemie	14 (2,6)	13 (2,4)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	10 (1,9)	9 (1,7)
Erkrankungen des Nervensystems	21 (4,0)	26 (4,9)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	11 (2,1)	20 (3,7)
Akute Nierenschaedigung	5 (0,9)	12 (2,2)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	29 (5,5)	29 (5,4)
Lungenembolie	17 (3,2)	14 (2,6)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	12 (2,3)	5 (0,9)
Gefäßerkrankungen	27 (5,1)	25 (4,7)
Hypertonie	16 (3,0)	16 (3,0)

a. Ereignisse, die bei  $\geq 10$  Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind.  
b. Die MedDRA Begriffe „Progression einer Neubildung“, „Progression einer bösartigen Neubildung“ und  
„Progression einer Erkrankung“ werden als erkrankungsbezogene Ereignisse ausgeschlossen.  
c. MedDRA-Version 25.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 A übernommen

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten  
im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N:  
Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte  
Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis

Tabelle 23: Abbruch wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Cisplatin + Gemcitabin vs. Placebo + Cisplatin + Gemcitabin (mehreseitige Tabelle)

Studie  SOC <sup>a</sup> PT <sup>a</sup>	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Pembrolizumab + Cisplatin + Gemcitabin N = 529	Placebo + Cisplatin + Gemcitabin N = 534
<b>KEYNOTE 966</b>		
<b>Gesamtrate Abbruch wegen UEs</b>	138 (26,1)	122 (22,8)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	14 (2,6)	12 (2,2)
Anaemie	5 (0,9)	6 (1,1)
Febrile Neutropenie	1 (0,2)	3 (0,6)
Thrombotische Mikroangiopathie	3 (0,6)	1 (0,2)
Leukopenie	2 (0,4)	0 (0)
Myelosuppression	1 (0,2)	1 (0,2)
Haemolyse	0 (0)	1 (0,2)
Immunthrombozytopenie	1 (0,2)	0 (0)
Panzytopenie	1 (0,2)	0 (0)
Herzerkrankungen	3 (0,6)	3 (0,6)
Myokarditis	1 (0,2)	1 (0,2)
Akuter Myokardinfarkt	0 (0)	1 (0,2)
Herzstillstand	1 (0,2)	0 (0)
Myokardinfarkt	1 (0,2)	0 (0)
Rechtsherzhypertrophie	0 (0)	1 (0,2)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	3 (0,6)	3 (0,6)
Hypakusis	1 (0,2)	1 (0,2)
Ototoxizitaet	1 (0,2)	0 (0)
Hoersturz	0 (0)	1 (0,2)
Tinnitus	1 (0,2)	0 (0)
Vertigo	0 (0)	1 (0,2)
Endokrine Erkrankungen	1 (0,2)	0 (0)
Nebenniereninsuffizienz	1 (0,2)	0 (0)
Augenerkrankungen	0 (0)	1 (0,2)
Skleritis	0 (0)	1 (0,2)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	14 (2,6)	9 (1,7)
Aszites	2 (0,4)	2 (0,4)
Kolitis	1 (0,2)	1 (0,2)
Enterokolitis	2 (0,4)	0 (0)
Übelkeit	2 (0,4)	0 (0)
Oesophagusvarizen mit Blutung	1 (0,2)	1 (0,2)

Tabelle 23: Abbruch wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Cisplatin + Gemcitabin vs. Placebo + Cisplatin + Gemcitabin (mehrseitige Tabelle)

Studie  SOC <sup>a</sup> PT <sup>a</sup>	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Pembrolizumab + Cisplatin + Gemcitabin N = 529	Placebo + Cisplatin + Gemcitabin N = 534
	Blutung im oberen gastrointestinalen Bereich	0 (0)
Erbrechen	2 (0,4)	0 (0)
Autoimmune Kolitis	1 (0,2)	0 (0)
Diarrhoe	0 (0)	1 (0,2)
Gastrointestinalblutung	1 (0,2)	0 (0)
Haemoperitoneum	0 (0)	1 (0,2)
Ileus	1 (0,2)	0 (0)
Darmperforation	1 (0,2)	0 (0)
Oesophagitis	0 (0)	1 (0,2)
Pankreatitis	1 (0,2)	0 (0)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	11 (2,1)	12 (2,2)
Erschöpfung	6 (1,1)	3 (0,6)
Todesfall	3 (0,6)	3 (0,6)
Asthenie	1 (0,2)	4 (0,7)
Generelle Verschlechterung des physischen Gesundheitszustandes	0 (0)	1 (0,2)
Generalisiertes Oedem	1 (0,2)	0 (0)
Unwohlsein	1 (0,2)	0 (0)
Oedem peripher	0 (0)	1 (0,2)
Leber- und Gallenerkrankungen	9 (1,7)	10 (1,9)
Immunvermittelte Hepatitis	3 (0,6)	4 (0,7)
Cholangitis	2 (0,4)	3 (0,6)
autoimmune Hepatitis	2 (0,4)	0 (0)
Gallenblasendilatation	1 (0,2)	0 (0)
Cholezystitis	0 (0)	1 (0,2)
Hepatische Ischaemie	1 (0,2)	0 (0)
Hyperbilirubinaemie	0 (0,0)	1 (0,2)
Gelbsucht cholestatisch	0 (0,0)	1 (0,2)
Erkrankungen des Immunsystems	2 (0,4)	0 (0)
Anaphylaktische Reaktion	1 (0,2)	0 (0)
Allergische Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion	1 (0,2)	0 (0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	21 (4,0)	24 (4,5)

Tabelle 23: Abbruch wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Cisplatin + Gemcitabin vs. Placebo + Cisplatin + Gemcitabin (mehreseitige Tabelle)

Studie  SOC <sup>a</sup> PT <sup>a</sup>	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Pembrolizumab + Cisplatin + Gemcitabin N = 529	Placebo + Cisplatin + Gemcitabin N = 534
	Sepsis	2 (0,4)
Gallengangsentzündung	4 (0,8)	0 (0)
Pneumonie	3 (0,6)	1 (0,2)
Harnwegsinfektion	3 (0,6)	0 (0)
COVID-19	0 (0)	2 (0,4)
COVID-19-Lungenentzündung	0 (0)	2 (0,4)
Cholangitis infektiöses	0 (0)	2 (0,4)
Leberabszess	0 (0)	2 (0,4)
Septischer Schock	1 (0,2)	1 (0,2)
Abdominalabszess	1 (0,2)	0 (0)
Abdominelle Infektion	1 (0,2)	0 (0)
Biliaersepsis	0 (0)	1 (0,2)
Enzephalitis	1 (0,2)	0 (0)
Pilzsepsis	1 (0,2)	0 (0)
Leberinfektion	0 (0)	1 (0,2)
Diszitis	0 (0)	1 (0,2)
Infektion der unteren Atemwege	1 (0,2)	0 (0)
Lungenabszess	0 (0)	1 (0,2)
Pneumokokkensepsis	0 (0)	1 (0,2)
Pneumonie durch Acinetobacter	0 (0)	1 (0,2)
Aspirationspneumonie	1 (0,2)	0 (0)
Pneumonie durch Bakterien	0 (0)	1 (0,2)
Pneumonie durch Haemophilus	1 (0,2)	0 (0)
Virale Pneumonie	1 (0,2)	0 (0)
Spontane bakterielle Peritonitis	0 (0)	1 (0,2)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	2 (0,4)	0 (0)
Kraniozerebrale Verletzung	1 (0,2)	0 (0)
Postoperative Adhaesion	1 (0,2)	0 (0)
Untersuchungen	46 (8,7)	31 (5,8)
Neutrophilenzahl erniedrigt	19 (3,6)	16 (3,0)
Thrombozytenzahl vermindert	19 (3,6)	4 (0,7)
Kreatinin im Blut erhöht	8 (1,5)	8 (1,5)
Bilirubin im Blut erhöht	3 (0,6)	1 (0,2)
Alaninaminotransferase erhöht	1 (0,2)	1 (0,2)

Tabelle 23: Abbruch wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Cisplatin + Gemcitabin vs. Placebo + Cisplatin + Gemcitabin (mehrseitige Tabelle)

Studie  SOC <sup>a</sup> PT <sup>a</sup>	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Pembrolizumab + Cisplatin + Gemcitabin N = 529	Placebo + Cisplatin + Gemcitabin N = 534
	Aspartataminotransferase erhöht	1 (0,2)
Gewicht erniedrigt	0 (0)	1 (0,2)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	0 (0)	2 (0,4)
Appetit vermindert	0 (0)	1 (0,2)
Hypalbuminaemie	0 (0)	1 (0,2)
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)	3 (0,6)	0 (0)
Blasenkrebs	1 (0,2)	0 (0)
Progression einer bösartigen Neubildung	1 (0,2)	0 (0)
Plattenepithelkarzinom	1 (0,2)	0 (0)
Erkrankungen des Nervensystems	2 (0,4)	8 (1,5)
Periphere Neuropathie	1 (0,2)	2 (0,4)
Periphere sensorische Neuropathie	0 (0)	3 (0,6)
Apoplektischer Insult	0 (0)	2 (0,4)
Veraenderter Bewusstseinszustand	1 (0,2)	0 (0)
Hirnfarkt	0 (0)	1 (0,2)
Psychiatrische Erkrankungen	1 (0,2)	1 (0,2)
Delirium	0 (0)	1 (0,2)
Depressive Verstimmung	1 (0,2)	0 (0)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	7 (1,3)	9 (1,7)
Akute Nierenschädigung	3 (0,6)	5 (0,9)
Nierenversagen	0 (0)	3 (0,6)
Nierenfunktionsbeeinträchtigung	2 (0,4)	0 (0)
Chronische Nierenerkrankung	1 (0,2)	0 (0)
Nephritis	1 (0,2)	0 (0)
Oligurie	0 (0)	1 (0,2)
Erkrankungen der Atemwege, des Brusttraums und Mediastinums	12 (2,3)	11 (2,1)
Pneumonitis	7 (1,3)	2 (0,4)
Lungenembolie	3 (0,6)	3 (0,6)
Dyspnoe	0 (0)	2 (0,4)
Interstitielle Lungenerkrankung	1 (0,2)	1 (0,2)
Chronisch-obstruktive Lungenerkrankung	0 (0)	1 (0,2)

Tabelle 23: Abbruch wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Cisplatin + Gemcitabin vs. Placebo + Cisplatin + Gemcitabin (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC <sup>a</sup> PT <sup>a</sup>	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Pembrolizumab + Cisplatin + Gemcitabin N = 529	Placebo + Cisplatin + Gemcitabin N = 534
Hypoxie	1 (0,2)	0 (0)
Pleuraerguss	0 (0)	1 (0,2)
Respiratorische Insuffizienz	0 (0)	1 (0,2)
Gefäßkrankungen	2 (0,4)	0 (0)
Aortenaneurysma	1 (0,2)	0 (0)
Oberflächliche Venenthrombose	1 (0,2)	0 (0)

a. MedDRA-Version 25.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 A übernommen  
 b. gemäß pU wurden die MedDRA Begriffe „Progression einer Neubildung“, „Progression einer bösartigen Neubildung“ und „Progression einer Erkrankung“ als erkrankungsbezogene Ereignisse in der Auswertung nicht berücksichtigt. Dass dennoch hier das PT „Progression einer bösartigen Neubildung“ aufgeführt ist, bleibt ohne Konsequenz für die Nutzenbewertung.

MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis

## I Anhang D Ergänzende Darstellung von Ergebnissen zu Kategorien immunvermittelter UEs, immunvermittelter SUEs und immunvermittelter schwerer UEs (CTCAE-Grad $\geq 3$ )

Tabelle 24: Kategorien immunvermittelter UEs – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Cisplatin + Gemcitabin vs. Placebo + Cisplatin + Gemcitabin

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Pembrolizumab + Cisplatin + Gemcitabin N = 529	Placebo + Cisplatin + Gemcitabin N = 534
<b>KEYNOTE 966</b>		
<b>Gesamtrate immunvermittelte UEs</b>	117 (22,1)	69 (12,9)
Adrenal Insufficiency	3 (0,6)	2 (0,4)
Colitis	9 (1,7)	6 (1,1)
Encephalitis	2 (0,4)	0 (0)
Hepatitis	9 (1,7)	7 (1,3)
Hyperthyroidism	19 (3,6)	10 (1,9)
Hypoparathyroidism	0 (0)	1 (0,2)
Hypophysitis	2 (0,4)	2 (0,4)
Hypothyroidism	46 (8,7)	14 (2,6)
Infusion Reactions	8 (1,5)	6 (1,1)
Myasthenic Syndrome	1 (0,2)	1 (0,2)
Myocarditis	1 (0,2)	1 (0,2)
Myositis	1 (0,2)	0 (0)
Nephritis	2 (0,4)	1 (0,2)
Pancreatitis	4 (0,8)	6 (1,1)
Pneumonitis	26 (4,9)	10 (1,9)
Severe Skin Reactions	10 (1,9)	3 (0,6)
Thyroiditis	3 (0,6)	0 (0)
Uveitis	0 (0)	2 (0,4)
Vasculitis	2 (0,4)	1 (0,2)
a. Herangezogen wird jeweils die Operationalisierung einer vom pU vorgelegten spezifischen, prädefinierten MedDRA PT-Sammlung aus dem Endpunkt AEOSI (Version 23.1 basierend auf MedDRA Version 25.1); Kategorie-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 5 übernommen  AEOSI: Adverse Event of Special Interest; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 25: Kategorien immunvermittelter SUEs – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Cisplatin + Gemcitabin vs. Placebo + Cisplatin + Gemcitabin

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Pembrolizumab + Cisplatin + Gemcitabin N = 529	Placebo + Cisplatin + Gemcitabin N = 534
<b>KEYNOTE 966</b>		
<b>Gesamtrate immunvermittelte SUEs</b>	31 (5,9)	18 (3,4)
Adrenal Insufficiency	1 (0,2)	1 (0,2)
Colitis	6 (1,1)	3 (0,6)
Encephalitis	1 (0,2)	0 (0)
Hepatitis	3 (0,6)	5 (0,9)
Hyperthyroidism	1 (0,2)	0 (0)
Hypophysitis	1 (0,2)	1 (0,2)
Hypothyroidism	1 (0,2)	0 (0)
Infusion Reactions	1 (0,2)	0 (0)
Myasthenic Syndrome	1 (0,2)	1 (0,2)
Myocarditis	1 (0,2)	1 (0,2)
Pancreatitis	3 (0,6)	3 (0,6)
Pneumonitis	8 (1,5)	3 (0,6)
Severe Skin Reactions	5 (0,9)	0 (0)
<p>a. Herangezogen wird jeweils die Operationalisierung einer vom pU vorgelegten spezifischen, prädefinierten MedDRA PT-Sammlung aus dem Endpunkt AEOSI (Version 23.1 basierend auf MedDRA Version 25.1); Kategorie-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 5 übernommen</p> <p>AEOSI: Adverse Event of Special Interest; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis</p>		

Tabelle 26: Kategorien immunvermittelter schwere UEs (CTCAE Grad  $\geq 3$ ) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Cisplatin + Gemcitabin vs. Placebo + Cisplatin + Gemcitabin

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Pembrolizumab + Cisplatin + Gemcitabin N = 529	Placebo + Cisplatin + Gemcitabin N = 534
<b>KEYNOTE 966</b>		
<b>Gesamtrate immunvermittelte schwere UEs (CTCAE Grad <math>\geq 3</math>)</b>	38 (7,2)	21 (3,9)
Adrenal Insufficiency	1 (0,2)	1 (0,2)
Colitis	5 (0,9)	2 (0,4)
Encephalitis	2 (0,4)	0 (0)
Hepatitis	5 (0,9)	7 (1,3)
Hyperthyroidism	1 (0,2)	0 (0)
Hypophysitis	1 (0,2)	1 (0,2)
Hypothyroidism	1 (0,2)	0 (0)
Infusion Reactions	2 (0,4)	0 (0)
Myasthenic Syndrome	1 (0,2)	1 (0,2)
Myocarditis	1 (0,2)	1 (0,2)
Pancreatitis	3 (0,6)	4 (0,7)
Pneumonitis	6 (1,1)	1 (0,2)
Severe Skin Reactions	10 (1,9)	3 (0,6)
<p>a. Herangezogen wird jeweils die Operationalisierung einer vom pU vorgelegten spezifischen, prädefinierten MedDRA PT-Sammlung aus dem Endpunkt AEOSI (Version 23.1 basierend auf MedDRA Version 25.1); Kategorie-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 5 übernommen</p> <p>AEOSI: Adverse Event of Special Interest; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis</p>		

## I Anhang E Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

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

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

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

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

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

### **Anwendung von Pembrolizumab zur Erstlinienbehandlung bei Patienten mit BTC**

*Cholangitis und Gallengangsentzündungen sind nicht ungewöhnlich bei Patienten mit BTC. In KEYNOTE-966 wurde in beiden Behandlungsarmen über das Auftreten von Cholangitis berichtet (11,2 % [n = 59] bei Studienteilnehmern im Pembrolizumab-plus-Chemotherapie-Arm bzw. 10,3 % [n = 55] bei Studienteilnehmern im Placebo-plus-Chemotherapie-Arm).*

*Patienten mit biliären Stents und Drainagen (n = 74) hatten in KEYNOTE-966 ein erhöhtes Risiko für Cholangitis und Gallengangsentzündungen (39,4 % [n = 13] bei Studienteilnehmern im Pembrolizumab-plus-Chemotherapie-Arm vs. 29,3 % [n = 12] bei Studienteilnehmern im Placebo-plus-Chemotherapie-Arm). Patienten mit BTC*

*(insbesondere diejenigen mit biliären Stents) sollen vor Beginn der Behandlung und regelmäßig im Anschluss daran engmaschig hinsichtlich der Entwicklung von Cholangitis oder Gallengangsentzündungen überwacht werden.*

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

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

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

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

*Vor der Produkteinführung von KEYTRUDA® in jedem Mitgliedstaat und im weiteren Lebenszyklus des Arzneimittels muss der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen initial und bei jeder Aktualisierung den Inhalt und das Format des Schulungs- und Informationsprogramms, einschließlich der Kommunikationsmedien und der Verbreitungsmodalitäten, sowie alle weiteren Aspekte bzgl. des Programms mit der*

*jeweiligen zuständigen nationalen Behörde (für Deutschland: Paul-Ehrlich-Institut [PEI]) abstimmen.*

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

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

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

## II Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>II Tabellenverzeichnis.....</b>	<b>II.3</b>
<b>II Abbildungsverzeichnis.....</b>	<b>II.4</b>
<b>II Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>II.5</b>
<b>II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2) .....</b>	<b>II.6</b>
<b>II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation .....</b>	<b>II.6</b>
<b>II 1.2 Therapeutischer Bedarf.....</b>	<b>II.6</b>
<b>II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation .....</b>	<b>II.6</b>
II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU .....	II.6
II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU .....	II.12
II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	II.14
II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten.....	II.14
II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung .....	II.15
<b>II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3) ...</b>	<b>II.16</b>
<b>II 2.1 Behandlungsdauer .....</b>	<b>II.16</b>
<b>II 2.2 Verbrauch.....</b>	<b>II.16</b>
<b>II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....</b>	<b>II.17</b>
<b>II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....</b>	<b>II.17</b>
<b>II 2.5 Jahrestherapiekosten.....</b>	<b>II.17</b>
<b>II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung .....</b>	<b>II.19</b>
<b>II 2.7 Versorgungsanteile .....</b>	<b>II.20</b>
<b>II 3 Literatur.....</b>	<b>II.21</b>

## II Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation .....	II.15
Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr .....	II.19

## II **Abbildungsverzeichnis**

### **Seite**

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

## II Abkürzungsverzeichnis

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ATC-Code	Anatomisch-therapeutisch-chemischer-Code
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
DDD	Defined daily Dose (definierte Tagesdosen)
dMMR	Mismatch-Reparatur-Defizienz
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Revision 10 (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision)
ICD-10-GM	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Revision 10, German Modification (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, Deutsche Modifikation)
InGef	Institut für angewandte Gesundheitsforschung
KOF	Körperoberfläche
M2Q	mindestens 2 Quartale
MSI-H	hochfrequente Mikrosatelliten-Instabilität
NEC	neuroendokrines Karzinom
NEN	neuroendokrine Neubildung
NET	neuroendokriner Tumor
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
pU	pharmazeutischer Unternehmer
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten

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

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

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

Das biliäre Karzinom stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar.

Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt gemäß der Fachinformation von Pembrolizumab [1]. Demnach ist Pembrolizumab gemäß dem neu zugelassenen Anwendungsgebiet in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin zur Erstlinienbehandlung des lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierenden biliären Karzinoms bei Erwachsenen angezeigt.

Der pU operationalisiert die Erkrankung des biliären Karzinoms über intrahepatische Gallengangskarzinome, Karzinome der Gallenblase und bösartige Neubildungen sonstiger und nicht näher bezeichneter Teile der Gallenwege (darunter auch Karzinome der extrahepatischen Gallenwege). Karzinome der Ampulla hepatopancreatica (Ampulla Vateri) werden nicht berücksichtigt (siehe Bewertung in Abschnitt II 1.3.2).

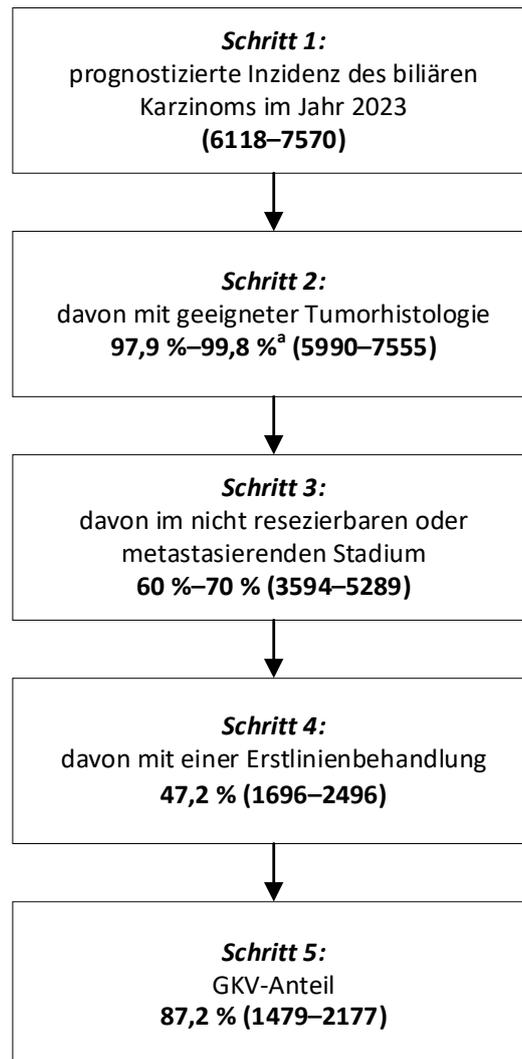
### **II 1.2 Therapeutischer Bedarf**

Der pU führt aus, dass in der Regel nur die Kombinationstherapie von Durvalumab, Gemcitabin und Cisplatin sowie die Zweifachkombination von Gemcitabin und Cisplatin zur palliativen, systemischen Erstlinientherapie zur Behandlung von nicht resezierbaren oder metastasierten biliären Karzinomen infrage kommen. Während die Dreifachkombination als Empfehlung in der S3-Leitlinie eine verhältnismäßig neue Therapiealternative darstelle, sei die Kombination aus Gemcitabin und Cisplatin zwar lange leitlinienkonforme Standardtherapie gewesen, stelle aber dennoch eine Off-Label-Behandlung in Deutschland dar. Dem pU zufolge bestehe daher ein großer medizinischer Bedarf an weiteren zugelassenen Therapieoptionen zur systemischen Erstlinienbehandlung des biliären Karzinoms.

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

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

Der pU schätzt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) über mehrere Schritte. Das Vorgehen des pU wird in Abbildung 1 zusammenfassend dargestellt und im Anschluss näher erläutert.



Angabe der Anzahl der Patientinnen und Patienten für den jeweiligen Schritt in Klammern; ggf. Abweichungen rundungsbedingt

a. eigene Berechnung auf Basis der Angaben des pU

GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer

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

Für die Erkrankung des biliären Karzinoms berücksichtigt der pU Codierungen gemäß der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision (ICD-10), aus den Kategorien C22 („Bösartige Neubildung der Leber und der intrahepatischen Gallengänge“), C23 („Bösartige Neubildung der Gallenblase“) und C24 („Bösartige Neubildung sonstiger und nicht näher bezeichneter Teile der Gallenwege“). Tumore der Ampulla hepatopancreatica (Ampulla Vateri) werden vom pU ausgeschlossen.

### **Schritt 1: prognostizierte Inzidenz des biliären Karzinoms im Jahr 2023**

Als Ausgangsbasis für seine Berechnungen prognostiziert der pU die Inzidenz des biliären Karzinoms für das Jahr 2023.

Das biliäre Karzinom wird nach vorliegender Definition des Diagnosecodes C22 lediglich vom Subcode C22.1 („Intrahepatisches Gallengangskarzinom“) umfasst und der Subcode C24.1 („Ampulla hepatopancreatica [Ampulla Vateri]“) ist laut pU nicht Teil des Anwendungsgebietes. Da bei einer Datenbankabfrage des Zentrums für Krebsregisterdaten (ZfKD) keine Angaben für diese Subcodes vorlagen, greift der pU auf die Daten der Landeskrebsregister Bremen, Hamburg, Niedersachsen, Nordrhein-Westfalen, Saarland und Schleswig-Holstein zurück, die auch Angaben zu den einzelnen ICD-10-Subcodierungen für Patientinnen und Patienten ab 20 Jahren liefern. Basierend auf diesen Daten bildet der pU Anteilsspannen für die Anzahl der Fälle nach C22.1 an der Gesamtfallzahl nach C22 sowie Anteilsspannen für die Anzahl der Fälle nach C23–24 ohne C24.1 bezogen auf alle Fälle nach C23–24. Diese Anteilsspannen weist er jeweils geschlechtsspezifisch aus.

Diese Anteilsspannen multipliziert der pU mit den vom ZfKD berichteten geschlechtsspezifischen rohen Inzidenzraten pro 100 000 Personen der Diagnosecodes C22 bzw. C23 und C24 der Jahre 2010 bis 2019 für die Altersgruppen 20 bis über 85 Jahre in Deutschland (Datenstand: 13.09.2022) [2].

Anschließend prognostiziert der pU auf Basis der ermittelten geschlechtsspezifischen rohen Inzidenzraten der Jahre 2010 bis 2019 mittels linearer Regression für das Jahr 2023 je Geschlecht eine untere und obere Grenze der rohen Inzidenzraten pro 100 000 Personen.

Durch Multiplikation dieser Inzidenzraten mit den entsprechenden prognostizierten Anzahlen der Personen gemäß der 15. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung des Statistischen Bundesamtes (Variante G1L2W2 – sinkende Entwicklung der Geburtenhäufigkeit, moderate Lebenserwartung und Wanderung) [3] prognostiziert der pU eine geschlechterübergreifende Anzahl von 6118 bis 7570 neu erkrankten Patientinnen und Patienten mit biliärem Karzinom im Jahr 2023.

### **Schritt 2: Patientinnen und Patienten, für die aufgrund ihrer Tumorhistologie eine Behandlung mit Pembrolizumab infrage kommt**

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

Daher zieht der pU von Schritt 1 Anteilswerte zu den oben genannten Tumorhistologien ab. Demnach liegt der Anteil der aufgrund einer Tumorhistologie auszuschließender Patientinnen und Patienten beim biliären Karzinom laut pU zwischen 0,2 % und 2,1 %.

Für die Untergrenze zieht der pU ein Review von Liu et al. (2018) [4] heran. In diesem wird der Anteil von NET im biliären System mit 0,2 % bis 2,0 % beschrieben. Die Obergrenze basiert auf einem Review von Niu et al. (2020) [5] zu NET der Gallenblase, laut dem der Anteil von NEN der Gallenblase an allen Gallenblasentumoren 2,1 % beträgt.

Im Umkehrschluss überträgt der pU die Anteilsspanne 97,9 % bis 99,8 % (eigene Berechnung) auf das Ergebnis aus Schritt 1 und berechnet auf diese Weise eine Anzahl von 5990 bis 7555 Patientinnen und Patienten, für die aufgrund ihrer Tumorphistologie eine Behandlung mit Pembrolizumab infrage kommt.

### **Schritt 3: Patientinnen und Patienten im nicht resezierbaren oder metastasierenden Stadium**

Der pU zieht insgesamt 4 Quellen mit Angaben zum nicht resezierbaren oder metastasierenden bzw. fortgeschrittenen biliären Karzinom [6-9] heran. Hieraus ermittelt er eine Anteilsspanne von 60 % bis 70 %.

Zunächst zieht der pU ein Review von Valle et al. (2017) [8] heran, in dem erwähnt ist, dass 60 % bis 70 % der Patientinnen und Patienten mit biliärem Karzinom in einem fortgeschrittenen Stadium (definiert als inoperable oder metastasierte Erkrankung) diagnostiziert werden.

Einem Review von Kirstein & Vogel (2022) [6] entnimmt der pU außerdem, dass 2/3 (66,7 %) der Cholangiokarzinome in einem fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert werden. Weiterhin zieht der pU das Review von Lamarca et al. (2014) [7] heran, in dem erwähnt ist, dass mehr als 65 % der Patientinnen und Patienten mit einem nicht resektablen biliären Karzinom neu diagnostiziert werden.

Durch Übertragung der Anteilsspanne von 60 % bis 70 % auf Schritt 2 ergibt sich eine Anzahl von 3594 bis 5289 Patientinnen und Patienten mit neu diagnostiziertem, nicht resezierbarem oder metastasierendem biliären Karzinom.

### **Schritt 4: Patientinnen und Patienten mit einer Erstlinienbehandlung**

Die Datengrundlage für die Ermittlung des Anteils der Patientinnen und Patienten, die eine Erstlinienbehandlung erhalten, bildet eine vom pU beauftragte Analyse von GKV-Abrechnungsdaten der Forschungsdatenbank des Instituts für angewandte Gesundheitsforschung (InGef). Die InGef-Datenbank basiert auf GKV-Versichertendaten von ca. 50 gesetzlichen Krankenkassen. Herangezogen wurde eine nach Angaben des pU bezüglich Alter und Geschlecht repräsentative Stichprobe [10]. In die Analyse wurden 3 683 024 Versicherte eingeschlossen, die zwischen dem 01.01.2019 und dem 31.12.2021 kontinuierlich beobachtbar waren (einschließlich Versicherter, die in diesem Zeitraum geboren oder verstorben sind). Versicherte wurden als neu erkrankte Patientinnen und Patienten mit

biliärem Karzinom aufgegriffen, wenn sie innerhalb des Zeitraums vom 01.01.2020 bis 31.12.2021 mindestens 1 stationäre Haupt- oder Nebendiagnose oder mindestens 2 gesicherte ambulante Diagnosen in mindestens 2 Quartalen (M2Q) erhalten haben und innerhalb eines Zeitraums von mindestens 4 Quartalen vor der ersten Diagnose keine Diagnose eines biliären Karzinoms erhalten haben. Das biliäre Karzinom wurde dabei mit folgenden Diagnosecodes gemäß Internationaler statistischer Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, Deutsche Modifikation (ICD-10-GM) operationalisiert:

- C22.1 („Intrahepatisches Gallengangskarzinom“)
- C23.- („Bösartige Neubildung der Gallenblase“)
- C24.0 („Extrahepatischer Gallengang“)
- C24.8 („Gallenwege, mehrere Teilbereiche überlappend“)
- C24.9 („Gallenwege, nicht näher bezeichnet“)

Demnach ergibt sich in der Stichprobe eine Anzahl von 831 Patientinnen und Patienten mit biliärem Karzinom.

Zur Identifizierung jener, die sich im metastasierten Stadium befinden, wurden von den oben genannten Versicherten diejenigen berücksichtigt, die im gleichen Zeitraum zudem mindestens 1 stationäre Haupt- oder Nebendiagnose oder mindestens 2 gesicherte ambulante Diagnosen in M2Q mit einem der folgenden Diagnosecodes erhalten haben:

- C71.- („Bösartige Neubildung des Gehirns“)
- C77.- („Sekundäre und nicht näher bezeichnete bösartige Neubildung der Lymphknoten“)
- C78.- („Sekundäre bösartige Neubildung der Atmungs- und Verdauungsorgane“)
- C79.- („Sekundäre bösartige Neubildung an sonstigen und nicht näher bezeichneten Lokalisationen“)

Von jenen 831 Patientinnen und Patienten mit biliärem Karzinom erfüllten 476 die obigen Kriterien für eine Metastasierung.

Um den Anteil derer zu bestimmen, die eine Erstlinienbehandlung des biliären Karzinoms erhalten, werden vom pU diejenigen Patientinnen und Patienten ausgeschlossen, die weitere bösartige Neubildungen (1 stationäre Haupt- oder Nebendiagnose oder mindestens 1 gesicherte ambulante Diagnose mit den ICD-10-GM-Diagnosecodes C00–C97) im o. g. Zeitraum aufweisen (123 Patientinnen und Patienten). Als Erstlinientherapie definiert wurde die erste relevante Mono- oder Kombinationstherapie, die im Quartal der Erstdiagnose oder

im darauffolgenden Quartal beobachtet wurde. Zur Identifikation dieser Therapien wurden folgende Anatomisch-Therapeutisch-Chemischen(ATC)-Codes<sup>1</sup> und Operationen-und-Prozedurenschlüssel(OPS)-Codes verwendet:

- Monotherapie:
  - Gemcitabin (ATC-Code: L01BC05; OPS-Code: 6-001.1)
- Kombinationstherapie:
  - Cisplatin und Gemcitabin (ATC-Codes: L01XA01 und L01BC05)
  - Gemcitabin und Oxaliplatin (ATC-Codes: L01BC05 und L01XA03)
  - nicht komplexe Chemotherapie (OPS-Code: 8-542)
  - Mittelgradig komplexe und intensive Blockchemotherapie (OPS-Code: 8-543)
  - Hochgradig komplexe und intensive Blockchemotherapie (OPS-Code: 8-544)
  - Cisplatin und Gemcitabin und OPS-Code für nicht, mittelgradig oder hochgradig komplexe Chemotherapie (ATC-Codes: L01XA01 und L01BC05 und OPS-Codes: 8-542 oder 8-543 oder 8-544)
  - Gemcitabin und Oxaliplatin und OPS-Code für nicht, mittelgradig oder hochgradig komplexe Chemotherapie (ATC-Codes: L01BC05 und L01XA03 und OPS-Codes: 8-542 oder 8-543 oder 8-544)
- nicht spezifizierte Mono- oder Kombinationstherapie mit antineoplastischen Mitteln (ATC-Code: L01)

Von den 123 Patientinnen und Patienten mit metastasiertem biliärem Karzinom ohne weitere bösartige Neubildungen erhielten laut pU 58 Patientinnen und Patienten eine der berücksichtigten Mono- oder Kombinationstherapien als Erstlinienbehandlung. Dies entspricht einem Anteil von 47,2 %.

Durch Übertragung des Anteilswerts von 47,2 % auf Schritt 3 ergibt sich eine Anzahl von 1696 bis 2496 Patientinnen und Patienten, die eine Erstlinienbehandlung erhalten.

### **Schritt 5: Patientinnen in der GKV-Zielpopulation**

Unter Berücksichtigung eines GKV-Anteils von 87,2 % [12,13] ermittelt der pU eine Anzahl von 1479 bis 2177 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.

---

<sup>1</sup> Die Erstellung der Dossierbewertung erfolgte unter Verwendung der Datenträger der amtlichen Fassung der ATC-Klassifikation mit definierten Tagesdosen (DDD) des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM). Als Datengrundlage diente die Version des Jahres 2021 [11].

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

Das Vorgehen des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ist rechnerisch größtenteils nachvollziehbar. In der Herleitung liegen methodische Schwächen vor, die im Folgenden beschrieben werden und durch die – insbesondere in den Schritten 3 und 4 – die vom pU angegebene Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation insgesamt unterschätzt ist.

#### **Zu Schritt 1: Inzidenz des biliären Karzinoms**

Der pU operationalisiert das biliäre Karzinom über die Karzinome der intrahepatischen und extrahepatischen Gallengänge und Karzinome der Gallenblase. Karzinome der Ampulla hepatopancreatica (Ampulla Vateri) (ICD-10 C24.1) werden nicht berücksichtigt. Gemäß der Leitlinie „Biliäre Karzinome“ [14] zählen Karzinome der Ampulla hepatopancreatica (Ampulla Vateri) zu den extrahepatischen Gallengangskarzinomen, können aber auch als Subgruppe der Tumore des Duodenums und der Ampulla angesehen werden. Darüber hinaus können sich unter den ICD-10-Codierungen C22.7 („Sonstige näher bezeichnete Karzinome der Leber“) sowie C22.9 („Bösartige Neubildung: Leber, nicht näher bezeichnet“) auch weitere Fälle mit intrahepatischen Gallengangskarzinomen befinden. Bei Einbezug zumindest eines Teils dieser zusätzlichen ICD-10-Codierungen (C24.1, C22.7 und C22.9) kann sich eine höhere Ausgangsbasis der prognostizierten Inzidenz ergeben.

Auf Basis aktuellerer Datenstände (Mitte 2023) für die Daten der Landeskrebsregister ergeben sich bei der Bestimmung der Anteilswerte von den Diagnosegruppen C22.1 an C22 und C23-C24 ohne C24.1 an C23-C24 leicht abweichende Zahlen [15-20].

Es ist nicht nachvollziehbar, dass der pU die Ergebnisse der Routinedatenanalyse [10] nicht zusätzlich auch für Schritt 1 und ggf. weitere Schritte der Herleitung der Patientenzahlen berücksichtigt hat. Auf Basis der Routinedatenanalyse würde sich eine etwas höhere Patientenzahl als obere Grenze (ca. 9530<sup>2</sup>, eigene Berechnung) in Schritt 1 ergeben als vom pU veranschlagt.

#### **Zu Schritt 2: geeignete Tumorhistologie**

Wie der pU selbst erwähnt, ist die angesetzte Anteilsspanne mit Unsicherheit versehen, da in den herangezogenen Publikationen [4,5] Operationalisierungskriterien des biliären Karzinoms zugrunde gelegt wurden, die von der Definition des biliären Karzinoms aus Sicht des pU abweichen. Zudem beziehen sich die Anteilswerte nur auf Patientinnen und Patienten mit Gallenblasenkarzinom [5] bzw. auf Tumore im Gallengangssystem [4].

---

<sup>2</sup> Patientenzahl ist nicht auf Erwachsene eingegrenzt. Jedoch wird in der vorliegenden Bewertung davon ausgegangen, dass höchstens eine sehr geringe Zahl der Patientinnen und Patienten unter 18 Jahre alt ist.

### **Zu Schritt 3: nicht resezierbares oder metastasierendes biliäres Karzinom**

Patientinnen und Patienten, die bereits in einem früheren Stadium diagnostiziert wurden und im Betrachtungsjahr in ein lokal fortgeschrittenes nicht resezierbares oder metastasiertes Stadium progredieren, werden mit dem Vorgehen des pU nicht berücksichtigt. Hierdurch kommt es zu einer Unterschätzung.

Schließlich ist, wie auch in Schritt 2 angemerkt und vom pU erneut erwähnt, die hier angesetzte Anteilsspanne von 60 % bis 70 % aufgrund von in den Publikationen [6-8] verwendeten abweichenden Kriterien zur Operationalisierung des biliären Karzinoms mit Unsicherheit versehen.

### **Zu Schritt 4: Erstlinienbehandlung**

Der pU grenzt die Zielpopulation mit einem über eine Routinedatenanalyse gewonnen Anteilswert auf diejenigen Patientinnen und Patienten ein, die eine systemische Erstlinientherapie tatsächlich erhalten. Dies ist für die untere Grenze vertretbar. Für das vorliegende Anwendungsgebiet sind jedoch weitere Patientinnen und Patienten zu berücksichtigen, für die eine Erstlinientherapie infrage kommt, unabhängig davon, ob sie diese tatsächlich erhalten. Darüber hinaus ist die Übertragbarkeit des Anteilswerts aus der Routinedatenanalyse [10] auf die Zielpopulation unklar, da die Auswertung ausschließlich Patientinnen und Patienten mit biliären Karzinom und Fernmetastasen umfasst. Es ist unklar, inwiefern sich der Anteilswert auf Patientinnen und Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren biliären Karzinom übertragen lässt.

Zudem spiegelt der vom pU herangezogene Anteilswert der Patientinnen und Patienten, für die für eine Erstlinientherapie infrage kommt, die Versorgungssituation aus dem Jahr 2021, ohne zugelassene Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, wider. Es ist unklar, inwieweit die Inanspruchnahme einer nicht zugelassenen Erstlinientherapie eine geeignete Operationalisierung dafür darstellt, ob eine Erstlinienbehandlung – unabhängig vom Zulassungsstatus – für Patientinnen und Patienten infrage kommt.

### **Einordnung in bisheriges Verfahren und Gesamtfazit**

Der pU wendet teilweise (Schritte 1 bis 3) das Vorgehen zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation analog zu dem Nutzenbewertungsverfahren von Pembrolizumab als Monotherapie bei Erwachsenen mit nicht resezierbarem oder metastasierendem biliären Karzinom mit hochfrequenter Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H) oder mit einer Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR) und Fortschreiten der Erkrankung während oder nach mindestens 1 vorherigen Therapie aus dem Jahr 2022 [21] an.

Da sich beide Nutzenbewertungsverfahren hinsichtlich der Therapielinie und dem Vorliegen einer MSI-H und dMMR unterscheiden, erfolgt die Einordnung der aktuellen Patientenzahlen nicht gegenüber dem oben genannten Nutzenbewertungsverfahren von Pembrolizumab als Monotherapie, sondern gegenüber dem Nutzenbewertungsverfahren zu Durvalumab + Gemcitabin + Cisplatin aus dem Jahr 2023 [22]. Der Wortlaut zu den Anwendungsgebieten von Durvalumab [23] und Pembrolizumab [1] ist zwar für das biliäre Karzinom insofern unterschiedlich, als dass das Anwendungsgebiet von Pembrolizumab hinsichtlich des nicht resezierbaren biliären Tumors auf das lokal fortgeschrittene eingeschränkt ist. Jedoch findet in der Herleitung des vorliegenden Verfahrens keine Differenzierung zwischen Patientinnen und Patienten mit „lokal fortgeschrittenem nicht resezierbarem“ und „nicht resezierbarem“ biliären Karzinom statt. Somit ist eine direkte Vergleichbarkeit der Patientenzahlen aus beiden Nutzenbewertungsverfahren gegeben.

Im Nutzenbewertungsverfahren zu Durvalumab wurde eine Anzahl von 1809 erwachsenen Patientinnen und Patienten für die GKV-Zielpopulation bestimmt und letztlich aufgrund des methodischen Vorgehens als unterschätzt bewertet (siehe hierzu [24,25]).

Da auch die vom pU nun angegebene Spanne (1479 bis 2177 Patientinnen und Patienten) eine Unterschätzung darstellt, wird in der vorliegenden Bewertung in der Gesamtschau die vom pU angegebene obere Grenze von 2177 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation bevorzugt, wobei die wahre Patientenzahl auch höher liegen kann.

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

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

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

Analog zu seinem Vorgehen in Schritt 1 der Berechnung der Patientenzahl (siehe Abschnitt II 1.3.1) berechnet der pU die Inzidenz geschlechtsspezifisch für die Jahre 2023 bis 2028. Auf Grundlage seiner Extrapolation geht der pU davon aus, dass die Inzidenz für die ICD-10-Codierung C22.1 geschlechterunabhängig zunehmen wird, wohingegen die Inzidenz für die ICD-10-Codierungen C23-C24 ohne C24.1 bei den Frauen in den nächsten Jahren abnehmen und nur bei den Männern zunehmen wird.

## II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung

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

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten <sup>a</sup>	Kommentar
Pembrolizumab + Gemcitabin + Cisplatin	erwachsene Patientinnen und Patienten in der Erstlinienbehandlung des lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierenden biliären Karzinoms	1479–2177	Die Anzahl der Patientinnen und Patienten ist unterschätzt. Die maßgeblichen Gründe hierfür sind <ul style="list-style-type: none"><li>▪ die Nichtberücksichtigung von Patientinnen und Patienten, die im Betrachtungsjahr in ein lokal fortgeschrittenes nicht resezierbares oder metastasiertes Stadium progredieren, und</li><li>▪ die Nichtberücksichtigung von Patientinnen und Patienten, die keine Erstlinientherapie erhalten haben, aber dafür infrage kommen.</li></ul>

a. Angabe des pU

GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer

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

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

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat die folgende zweckmäßige Vergleichstherapie für Pembrolizumab + Gemcitabin + Cisplatin benannt:

- Cisplatin + Gemcitabin (vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie).

### **II 2.1 Behandlungsdauer**

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer von Pembrolizumab + Cisplatin + Gemcitabin sowie den Arzneimitteln der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nachvollziehbar. Für Pembrolizumab + Gemcitabin + Cisplatin macht der pU Angaben für das 1. Behandlungsjahr. Der pU setzt für Pembrolizumab pro Jahr 17,4 Zyklen à 21 Tage oder 8,7 Zyklen à 42 Tage an. Dies entspricht der Fachinformation [1]. Für Gemcitabin + Cisplatin sowohl in Kombination mit Pembrolizumab als auch in der Zweifachkombination als zweckmäßige Vergleichstherapie legt der pU gemäß Vorgaben der Anlage VI (Off-Label-Use) zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie [26] 8 Zyklen à 21 Tage zugrunde. Dies ist für die zweckmäßige Vergleichstherapie nachvollziehbar. Für die zweckmäßige Vergleichstherapie endet die Behandlung bei diesem Behandlungsmodus somit vor Beginn des 2. Jahres, wodurch ausschließlich im 1. Jahr Kosten entstehen. Für die Kombination mit Pembrolizumab ist der zugehörigen Fachinformation zu entnehmen [1], dass bei Anwendung in Kombination die Fachinformationen der jeweiligen begleitenden Therapeutika zu berücksichtigen sind. Den Fachinformationen von Gemcitabin [27] und Cisplatin [28] ist die Behandlungsdauer in Kombination mit Pembrolizumab für das vorliegende Anwendungsgebiet jedoch nicht zu entnehmen. Ein Behandlungsmodus, der von dem vom pU veranschlagten abweicht, ist nicht auszuschließen. Beispielsweise konnte in der Zulassungsstudie die Behandlung mit Gemcitabin über 8 Zyklen hinaus fortgesetzt werden [1].

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

### **II 2.2 Verbrauch**

Die Angabe des pU zum Verbrauch von Pembrolizumab entspricht der Fachinformation [1]. Die Angaben des pU zum Verbrauch von Gemcitabin + Cisplatin sowohl in der Kombinationstherapie mit Pembrolizumab als auch im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechen den Dosierungsangaben der Wirkstoffe aus der Anlage VI der Arzneimittel-Richtlinie des G-BA [26].

Demnach richtet sich der Verbrauch von Gemcitabin und Cisplatin nach der Körperoberfläche (KOF). Der pU legt für seine Berechnungen die DuBois-Formel und die geschlechterspezifischen durchschnittlichen Körpermaße für Frauen (Körpergröße: 166 cm; Körpergewicht: 69,2 kg) und Männer (Körpergröße: 179 cm; Körpergewicht: 85,9 kg) zugrunde, die weitgehend den aktuellen Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2021 [29] entsprechen. Für die Verbrauchsberechnungen veranschlagt der pU dann den Mittelwert (1,91 m<sup>2</sup>) der geschlechtsspezifischen KOF.

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

Die Angaben des pU zu den Kosten geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.11.2023 wieder.

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

Die vom pU angegebenen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen, die sich aus den Fachinformationen ergeben, sind pro Gabe weitgehend nachvollziehbar [1,27,28].

Für Pembrolizumab (+ Cisplatin + Gemcitabin) können verschiedene Laborleistungen und Kontrolluntersuchungen anfallen, die der pU nicht veranschlagt [1,27,28].

Zudem berücksichtigt der pU für beide Kombinationstherapien Kosten für die Infusionstherapie gemäß EBM zum Stand 4. Quartal 2023 [30]. Davon abweichend können zumindest für die zu bewertende Therapie aufgrund einer längeren ambulanten Betreuung die entsprechenden Kosten auch höher liegen.

Für beide Kombinationstherapien setzt der pU Kosten für eine Zusatzmedikation an, die aufgrund der Anwendung von Cisplatin und Gemcitabin erforderlich sind [26].

Der pU veranschlagt für Pembrolizumab, Cisplatin und Gemcitabin jeweils Kosten in Höhe von 100 € pro Gabe für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe. Die Kosten können je nach Höhe des veranschlagten Zuschlags je Zubereitung abweichen [31,32].

### **II 2.5 Jahrestherapiekosten**

Der pU ermittelt für Pembrolizumab + Gemcitabin + Cisplatin Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 101 632,18 € (6-wöchentliche Anwendung) bis 102 506,08 € (3-wöchentliche Anwendung). Diese beinhalten Arzneimittelkosten, Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen sowie Kosten gemäß Hilfstaxe und beziehen sich auf das 1. Behandlungsjahr. Die Angaben zu den Arzneimittelkosten sind bei der vom pU veranschlagten Behandlungsdauer (siehe Abschnitt II 2.1) plausibel. Für Pembrolizumab (+ Cisplatin + Gemcitabin) können weitere Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

angesetzt werden (z. B. Kontrolle der Leberwerte), die der pU nicht veranschlagt. Zudem können die Zuschläge für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe von den Angaben des pU abweichen.

Die Angabe des pU zu den Arzneimittelkosten für Gemcitabin + Cisplatin als zweckmäßige Vergleichstherapie sind plausibel. Die vom pU angegebenen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen sind weitgehend nachvollziehbar. Die Kosten gemäß Hilfstaxe können von den Angaben des pU abweichen.

Eine Übersicht über die vom pU berechneten Jahrestherapiekosten findet sich in Tabelle 2 in Abschnitt II 2.6.

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

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

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € <sup>a</sup>	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € <sup>a</sup>	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € <sup>a</sup>	Jahres-therapiekosten in € <sup>a</sup>	Kommentar
<b>Zu bewertende Therapie</b>						
Pembrolizumab (3-wöchentliche Anwendung) + Gemcitabin + Cisplatin	erwachsene Patientinnen und Patienten in der Erstlinienbehandlung des lokal	97 109,98	452,20–456,10	4940,00	102 502,18– 102 506,08	Die Angaben zu den Arzneimittelkosten sind bei der vom pU veranschlagten Behandlungsdauer für das 1. Behandlungsjahr plausibel. Es können weitere Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen angesetzt werden, die der pU nicht veranschlagt. Zudem können die Zuschläge für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe abweichen.
Pembrolizumab (6-wöchentliche Anwendung) + Gemcitabin + Cisplatin	fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierenden biliären Karzinoms	97 109,98	452,20–456,10	4070,00	101 632,18– 101 636,08	
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>						
Gemcitabin + Cisplatin	erwachsene Patientinnen und Patienten in der Erstlinienbehandlung des lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierenden biliären Karzinoms	3594,72	452,20–456,10	3200,00	7246,92– 7250,82	Die Arzneimittelkosten sind plausibel. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen sind weitgehend nachvollziehbar. Die Kosten gemäß Hilfstaxe können abweichen. Bei der veranschlagten Behandlungsdauer entstehen nach dem 1. Jahr keine weiteren Kosten.
a. Angaben des pU GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer						

## **II 2.7 Versorgungsanteile**

Der pU äußert sich zu verschiedenen Faktoren, die die Versorgungsanteile von Pembrolizumab beeinflussen können. Dies umfasst die Kontraindikationen, Therapieabbrüche und Patientenpräferenzen. Der pU gibt ebenfalls an, dass eine Bestimmung der zu erwartenden Versorgungsanteile im ambulanten und stationären Bereich mangels geeigneter Daten nicht möglich ist. Eine Quantifizierung der Versorgungsanteile nimmt der pU somit nicht vor.

### II 3 Literatur

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

1. MSD. KEYTRUDA 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 2023 [Zugriff: 16.02.2024]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
2. Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert-Koch-Institut. Datenbankabfrage: Leber (C22), Gallenblase und Gallenwege (C23-C24), extrahepatische Gallenwege (C24); Altersgruppen: 20 - 85+; Rohe Rate Inzidenz in Deutschland 1999-2019; Stand: 13.09.2022 [online]. 2023 [Zugriff: 26.06.2023]. URL: [https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage\\_stufe1\\_node.html](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html).
3. Statistisches Bundesamt. Datenbankabfrage: Vorausberechneter Bevölkerungsstand in Deutschland; Ergebnisse der 15. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung; Variante 6: G1L2W2 [online]. 2023 [Zugriff: 07.11.2023]. URL: <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online>.
4. Liu Z, Zhang DY, Lu Z et al. Neuroendocrine tumor of the common bile duct; a case report and review of the literature. *Onco Targets Ther* 2018; 11: 2295-2301. <https://doi.org/10.2147/OTT.S162934>.
5. Niu C, Wang S, Guan Q et al. Neuroendocrine tumors of the gallbladder. *Oncol Lett* 2020; 19(5): 3381-3388. <https://doi.org/10.3892/ol.2020.11461>.
6. Kirstein MM, Vogel A. Epidemiology and Risk Factors of Cholangiocarcinoma. *Visc Med* 2016; 32(6): 395-400. <https://doi.org/10.1159/000453013>.
7. Lamarca A, Hubner RA, David Ryder W, Valle JW. Second-line chemotherapy in advanced biliary cancer; a systematic review. *Ann Oncol* 2014; 25(12): 2328-2338. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdu162>.
8. Valle JW, Lamarca A, Goyal L et al. New Horizons for Precision Medicine in Biliary Tract Cancers. *Cancer Discov* 2017; 7(9): 943-962. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-17-0245>.
9. Wang M, Chen Z, Guo P et al. Therapy for advanced cholangiocarcinoma; Current knowledge and future potential. *J Cell Mol Med* 2021; 25(2): 618-628. <https://doi.org/10.1111/jcmm.16151>.
10. Borchert K, Viering T, Jacob C. Study Report; Patients with biliary tract cancer (BTC) and BTC-specific treatment in Germany; Feasibility analysis of German claims data to support module 3 of the AMNOG dossier (§ 35a SGB V) for pembrolizumab. 2023.

11. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte. Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen; Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2021 [online]. 2021 [Zugriff: 11.03.2024]. URL: [https://www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Kodiersysteme/ATC/atc-ddd-amtlich-2021.html?nn=1109180&cms\\_dlConfirm=true&cms\\_calledFromDoc=1109180](https://www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Kodiersysteme/ATC/atc-ddd-amtlich-2021.html?nn=1109180&cms_dlConfirm=true&cms_calledFromDoc=1109180).
12. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung; Kennzahlen und Faustformeln; Stand: August [online]. 2023 [Zugriff: 06.11.2023]. URL: [https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3\\_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder\\_Versicherte/KM1\\_JD\\_2022\\_1\\_bf.pdf](https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_JD_2022_1_bf.pdf).
13. Statistisches Bundesamt. Bevölkerungsstand: Bevölkerung nach Nationalität und Geschlecht 2023; Ergebnisse der Bevölkerungsfortschreibung auf Grundlage des Zensus 2011 [online]. 2023 [Zugriff: 06.11.2023]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit.html>.
14. Sinn M, Arnold D, Borner M et al. Onkopedia Leitlinien; Biliäre Karzinome; Karzinome der Gallengänge und Gallenblase; Stand: Oktober 2021 [online]. 2021 [Zugriff: 24.07.2023]. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/biliaere-karzinome/@@guideline/html/index.html>.
15. Bremer Krebsregister. Datenbankexport Bremen; Leber und intrahepatische Gallengänge (C22), intrahepatisches Gallengangskarzinom (C22.1), Gallenblase und Gallenwege (C23-C24), Ampulla hepatopancreatica [Ampulla vateria] (C24.1); Altersgruppen: 20 - 85+; Fallzahlen Inzidenz in Deutschland 2011-2020; Stand: 24.05.2023 [online]. 2024 [Zugriff: 30.01.2024]. URL: <https://www.krebsregister.bremen.de/>.
16. Hamburgisches Krebsregister. Datenbankexport Hamburg; Leber und intrahepatische Gallengänge (C22), intrahepatisches Gallengangskarzinom (C22.1), Gallenblase und Gallenwege (C23-C24), Ampulla hepatopancreatica [Ampulla vateria] (C24.1); Altersgruppen: 20 - 85+; Fallzahlen Inzidenz in Deutschland 2012-2021; Stand: 18.07.2023 [online]. 2024 [Zugriff: 30.01.2024]. URL: <https://www.hamburg.de/krebsregister/>.
17. Landeskrebsregister Nordrhein-Westfalen. Datenbankexport Nordrhein-Westfalen; Leber und intrahepatische Gallengänge (C22), intrahepatisches Gallengangskarzinom (C22.1), Gallenblase und Gallenwege (C23-C24), Ampulla hepatopancreatica [Ampulla vateria] (C24.1); Altersgruppen: 20 - 85+; Fallzahlen Inzidenz in Deutschland 2010-2019; Stand: 20.07.2023 [online]. 2024 [Zugriff: 30.01.2024]. URL: <https://www.landeskrebsregister.nrw/krebs-in-nrw/online-jahresbericht/>.

18. Epidemiologisches Krebsregister Niedersachsen. Datenbankexport Niedersachsen; Leber und intrahepatische Gallengänge (C22), intrahepatisches Gallengangskarzinom (C22.1), Gallenblase und Gallenwege (C23-C24), Ampulla hepatopancreatica [Ampulla vateria] (C24.1); Altersgruppen: 20 - 85+; Fallzahlen Inzidenz in Deutschland 2011-2020; Stand: 20.07.2023 [online]. 2024 [Zugriff: 30.01.2024]. URL: <http://www.krebsregister-niedersachsen.de/daten/interaktiver-bericht>.
19. Krebsregister Saarland. Interaktive Datenbankabfrage; Leber und intrahepatische Gallengänge (C22), intrahepatisches Gallengangskarzinom (C22.1), Gallenblase und Gallenwege (C23-C24), Ampulla hepatopancreatica [Ampulla vateria] (C24.1); Altersgruppen: 20 - 85+; Fallzahlen Inzidenz in Deutschland 2015-2020 [online]. 2024 [Zugriff: 30.01.2024]. URL: <https://krebsregister.saarland.de/daten-auswertungen-veroeffentlichungen/datenbank/>.
20. Krebsregister Schleswig-Holstein. Datenbankexport Schleswig-Holstein; Leber und intrahepatische Gallengänge (C22), intrahepatisches Gallengangskarzinom (C22.1), Gallenblase und Gallenwege (C23-C24), Ampulla hepatopancreatica [Ampulla vateria] (C24.1); Altersgruppen: 20 - 85+; Fallzahlen Inzidenz in Deutschland 2012-2021; Stand: 18.07.2023 [online]. 2024 [Zugriff: 30.01.2024]. URL: <https://www.krebsregister-sh.de>.
21. MSD Sharp & Dohme. Pembrolizumab (KEYTRUDA); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2022 [Zugriff: 04.11.2022]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/858/#dossier>.
22. AstraZeneca. Durvalumab (Imfinzi); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2023 [Zugriff: 26.07.2023]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/935/#dossier>.
23. AstraZeneca. IMFINZI 50 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 2023 [Zugriff: 16.02.2024].
24. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Durvalumab (biliäres Karzinom); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2023 [Zugriff: 11.07.2023]. URL: [https://www.iqwig.de/download/a23-26\\_durvalumab\\_nutzenbewertung-35a-sgb-v\\_v1-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/a23-26_durvalumab_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf).
25. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie; Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Durvalumab (neues Anwendungsgebiet: Biliäre Tumore, Erstlinie, Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin) [online]. 2023 [Zugriff: 16.02.2024]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9823/2023-10-05\\_AM-RL-XII\\_Durvalumab\\_D-920\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9823/2023-10-05_AM-RL-XII_Durvalumab_D-920_TrG.pdf).

26. Gemeinsamer Bundesausschuss. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (sog. Off-Label-Use); Letzte Änderung in Kraft getreten am: 24.06.2023 [online]. 2023 [Zugriff: 31.10.2023]. URL: <https://www.g-ba.de/downloads/83-691-805/AM-RL-VI-Off-label-2023-06-24.pdf>.
27. Accord Healthcare. Fachinformation Gemcitabin Accord 100 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Stand: Oktober. 2022.
28. Teva. Fachinformation Cisplatin Teva 1 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Stand: Dezember. 2018.
29. Statistisches Bundesamt. Körpermaße nach Altersgruppen und Geschlecht; Ergebnisse auf Grundlage des Zensus 2021; Datenstand: Tag Monat [online]. 2023 [Zugriff: 20.11.2023]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Tabellen/liste-koerpermasse.html#104708>.
30. Kassenärztliche Bundesvereinigung. Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM); Stand: 4. Quartal [online]. 2023 [Zugriff: 31.10.2023]. URL: [https://www.kbv.de/media/sp/EBM\\_InnereMedizin\\_20231001\\_V1.pdf](https://www.kbv.de/media/sp/EBM_InnereMedizin_20231001_V1.pdf).
31. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V); Relugolix (Prostatakarzinom, fortgeschritten, hormonsensitiv) [online]. 2023 [Zugriff: 06.10.2023]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9414/2023-04-06\\_AM-RL-XII\\_Relugolix\\_D-873\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9414/2023-04-06_AM-RL-XII_Relugolix_D-873_TrG.pdf).
32. GKV-Spitzenverband, Deutscher Apothekerverband. Anlage 3 zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen [online]. 2022 [Zugriff: 06.10.2023]. URL: [https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung\\_1/arzneimittel/rahmenvertraege/hilfstaxe/20220301\\_Hilfstaxe\\_Redaktionelle\\_Gesamtfassung\\_Anlage\\_3.pdf](https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertraege/hilfstaxe/20220301_Hilfstaxe_Redaktionelle_Gesamtfassung_Anlage_3.pdf).