



# Zusammenfassende Dokumentation

über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):  
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen  
Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch  
(SGB V):

Pembrolizumab (neues Anwendungsgebiet: Adenokarzinom  
des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs, PD-L1-  
Expression  $\geq 1$ , HER2+, Erstlinie, Kombination mit  
Trastuzumab und Fluoropyrimidin- und Platin-basierter  
Chemotherapie)

Vom 20. Juni 2024

## Inhalt

|           |  |           |
|-----------|--|-----------|
| <b>A.</b> | <b>Tragende Gründe und Beschluss .....</b>   | <b>3</b>  |
| 1.        | Rechtsgrundlage .....  | 3         |
| 2.        | Eckpunkte der Entscheidung .....   | 3         |
| 3.        | Bürokratiekostenermittlung .....   | 23        |
| 4.        | Verfahrensablauf .....   | 23        |
| 5.        | Beschluss .....  | 26        |
| 6.        | Veröffentlichung im Bundesanzeiger.....  | 36        |
| <b>B.</b> | <b>Bewertungsverfahren .....</b>   | <b>37</b> |
| 1.        | Bewertungsgrundlagen .....   | 37        |
| 2.        | Bewertungsentscheidung .....   | 37        |
| 2.1       | Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....                               | 37        |
| 2.2       | Nutzenbewertung .....  | 37        |
| <b>C.</b> | <b>Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens .....</b> | <b>38</b> |
| 1.        | Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....  | 39        |
| 2.        | Ablauf der mündlichen Anhörung .....   | 43        |
| 3.        | Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen .....                     | 44        |

|            |   |            |
|------------|---|------------|
| <b>4.</b>  | <b>Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung .....</b> | <b>44</b>  |
| <b>5.</b>  | <b>Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....</b>  | <b>45</b>  |
| <b>5.1</b> | <b>Stellungnahme der MSD Sharp &amp; Dohme GmbH.....</b>  | <b>45</b>  |
| <b>5.2</b> | <b>Stellungnahme der vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.....</b>                        | <b>63</b>  |
| <b>5.3</b> | <b>Stellungnahme der AIO, DGHO, DGVS .....</b>  | <b>67</b>  |
| <b>D.</b>  | <b>Anlagen .....</b>  | <b>97</b>  |
| <b>1.</b>  | <b>Wortprotokoll der mündlichen Anhörung .....</b>  | <b>97</b>  |
| <b>2.</b>  | <b>Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....</b>                                   | <b>112</b> |

## **A. Tragende Gründe und Beschluss**

### **1. Rechtsgrundlage**

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere die folgenden Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

### **2. Eckpunkte der Entscheidung**

Der Wirkstoff Pembrolizumab (Keytruda) wurde am 15.08.2015 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Taxe (Lauer-Taxe) gelistet.

Am 23. Mai 2023 hat der pharmazeutische Unternehmer einen Antrag auf Verlegung des Zeitpunktes für den Beginn des Nutzenbewertungsverfahrens für Pembrolizumab in dem Anwendungsgebiet „zur Erstlinienbehandlung des lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierenden HER2-positiven Adenokarzinoms des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs“ nach § 35a Absatz 5b SGB V gestellt.

Der pharmazeutische Unternehmer erwartete für den Wirkstoff Pembrolizumab innerhalb des in § 35a Absatz 5b SGB V genannten Zeitraums für mehrere Anwendungsgebiete Zulassungserweiterungen zu unterschiedlichen Zeitpunkten.

In seiner Sitzung am 6. Juli 2023 hat der G-BA dem Antrag nach § 35a Absatz 5b SGB V stattgegeben und verlegte den maßgeblichen Zeitpunkt für den Beginn der Nutzenbewertung und die Einreichung eines Dossiers zur Nutzenbewertung für das hier gegenständliche Anwendungsgebiet auf den Zeitpunkt von vier Wochen nach Zulassung des letzten Anwendungsgebiets der vom Antrag umfassten Anwendungsgebiete, spätestens sechs Monate nach dem ersten maßgeblichen Zeitpunkt. Die Zulassung des vom Antrag nach § 35a Absatz 5b SGB V umfassten letzten Anwendungsgebietes „zur Erstlinienbehandlung des lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierenden biliären Karzinoms“ wurde innerhalb der 6-Monatsfrist erteilt.

Für das hier gegenständliche Anwendungsgebiet „zur Erstlinienbehandlung des lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierenden HER2-positiven Adenokarzinoms des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs“ hat Pembrolizumab die Zulassungserweiterung als größere Änderung des Typs 2 nach Anhang 2 Nummer 2 Buchstabe a der Verordnung (EG) Nr. 1234/2008 der Kommission vom 24. November 2008 über die Prüfung von Änderungen der Zulassungen von Human- und Tierarzneimitteln (ABl. L 334 vom 12.12.2008, S. 7) am 23. August 2023 erhalten. Entsprechend des Beschlusses vom 6. Juli 2023 begann die Nutzenbewertung zum Wirkstoff Pembrolizumab in diesem neuen Anwendungsgebiet damit spätestens innerhalb von vier Wochen nach der am 11. Dezember 2023 erfolgten, zeitlich letzten Zulassung von Pembrolizumab in dem Anwendungsgebiet „zur Erstlinienbehandlung des lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierenden biliären Karzinoms“, sowie 6 Monate nach dem ersten maßgeblichen Zeitpunkt, d.h. spätestens am 20. März 2024.

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 29. Dezember 2023 ein Dossier gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 3 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 2 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA zur Wirkstoffkombination Pembrolizumab in Kombination mit Trastuzumab sowie einer Fluoropyrimidin- und Platin-basierten Chemotherapie mit dem Anwendungsgebiet „zur Erstlinienbehandlung des lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierenden HER2-positiven Adenokarzinoms des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs“ eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 2. April 2024 auf den Internetseiten des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Pembrolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden 1 wurde in der Nutzenbewertung von Pembrolizumab nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

1 Allgemeine Methoden, Version 7.0 vom 19.09.2023. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

## 2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

### 2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Pembrolizumab (Keytruda) gemäß Fachinformation

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

#### **Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 20.06.2024):**

siehe zugelassenes Anwendungsgebiet

### 2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem, nicht resezierbarem oder metastasierendem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS  $\geq$  1); Erstlinientherapie

#### **Zweckmäßige Vergleichstherapie für Pembrolizumab in Kombination mit Trastuzumab sowie einer Fluoropyrimidin- und Platin-basierten Chemotherapie:**

- Trastuzumab in Kombination mit Capecitabin und Cisplatin  
*oder*
- Trastuzumab in Kombination mit 5-Fluoruracil und Cisplatin

#### Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA und § 6 Abs. 2 AM-NutzenV:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV ist bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf die tatsächliche Versorgungssituation, wie sie sich ohne das zu

bewertende Arzneimittel darstellen würde, abzustellen. Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 AM-NutzenV kann der G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmen, wenn er im Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 7 Absatz 4 feststellt, dass diese nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im zu bewertenden Anwendungsgebiet als Therapiestandard oder als Teil des Therapiestandards in der Versorgungssituation, auf die nach Satz 2 abzustellen ist, gilt und

1. erstmals mit dem zu bewertenden Arzneimittel ein im Anwendungsgebiet zugelassenes Arzneimittel zur Verfügung steht,
2. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist oder
3. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse für relevante Patientengruppen oder Indikationsbereiche den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist.

Eine zweckmäßige Vergleichstherapie kann auch eine nichtmedikamentöse Therapie, die bestmögliche unterstützende Therapie einschließlich einer symptomatischen oder palliativen Behandlung oder das beobachtende Abwarten sein.

#### Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO und § 6 Abs. 2 AM-NutzenV:

- zu 1. Für das vorliegende Anwendungsgebiet sind neben Pembrolizumab Arzneimittel mit den Wirkstoffen Capecitabin, Docetaxel, Doxorubicin, Epirubicin, 5-Fluorouracil, Folinsäure, Mitomycin, Tegafur/Gimeracil/Oteracil und Trastuzumab zugelassen. Cisplatin ist über die Wirkstoffe Capecitabin, S-1 (Tegafur/Gimeracil/Oteracil), Docetaxel und Trastuzumab als Kombinationstherapie zugelassen. Oxaliplatin ist über den Wirkstoff Capecitabin als Kombinationstherapie zugelassen.
- zu 2. Als nicht-medikamentöse Behandlung kommt im vorliegenden Anwendungsgebiet grundsätzlich die Strahlentherapie in Betracht. Patientinnen und Patienten, für welche die Strahlentherapie mit kurativer Zielsetzung angezeigt ist, stellen innerhalb der vom Anwendungsgebiet umschriebenen Patientengruppe Ausnahmefälle dar und werden im Rahmen der vorliegenden Fragestellung nicht betrachtet. Als Zielpopulation wird von denjenigen Patientinnen und Patienten ausgegangen, für die in der Regel eine Strahlentherapie mit kurativer Zielsetzung nicht angezeigt ist. Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt daher als zweckmäßige Vergleichstherapie nicht in Betracht. Der Einsatz der Strahlentherapie als palliative Therapieoption bleibt davon unberührt.
- zu 3. Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V:
- Tegafur/Gimeracil/Oteracil: Beschluss vom 20. Dezember 2012
- zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet und ist in der „Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V“ dargestellt.

Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt.

Es liegt eine gemeinsame schriftliche Äußerung der Arbeitsgemeinschaft für Internistische Onkologie (AIO) der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG), der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) und der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie und Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) vor.

Unter den unter Ziffer 1.) aufgeführten, zugelassenen Wirkstoffen werden unter Berücksichtigung der Evidenz zum therapeutischen Nutzen, der Leitlinienempfehlungen und der Versorgungsrealität nur bestimmte, nachfolgend benannte Wirkstoffe in die zweckmäßige Vergleichstherapie aufgenommen.

Gemäß aktuellen Leitlinien und schriftlicher Äußerung der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften zur Frage der Vergleichstherapie ist für Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem, nicht resezierbarem oder metastasierendem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs der HER2-Status entscheidend.

Bei HER2-positiven Patientinnen und Patienten soll laut deutscher S3-Leitlinie sowie internationalen Leitlinien im Rahmen einer palliativen Erstlinienbehandlung eine Cisplatin-/ Fluoropyrimidin-basierte Therapie um Trastuzumab ergänzt werden. Diese Empfehlung leitet sich im Wesentlichen aus den Resultaten der ToGA-Studie ab. Die Ergebnisse dieser randomisierten Phase-III-Studie zeigten, dass der Zusatz von Trastuzumab zur Chemotherapie bestehend aus Capecitabin plus Cisplatin oder 5-Fluorouracil plus Cisplatin bei Patientinnen und Patienten mit positivem HER2-Status eine signifikante Verbesserung der medianen Überlebenszeit im Vergleich zur alleinigen Chemotherapie bewirkte.

Die ToGA-Studie führte zur Zulassung von Trastuzumab in Kombination mit Capecitabin oder 5-Fluorouracil und Cisplatin zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem metastasiertem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs, die bisher keine Krebstherapie gegen ihre metastasierte Erkrankung erhalten haben. Die Wirkstoffe Capecitabin und 5-Fluorouracil sind zusätzlich für das fortgeschrittene Magenkarzinom zugelassen.

Laut den schriftlichen und mündlichen Ausführungen der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften besteht die Basis in der systemischen Erstlinientherapie beim fortgeschrittenen Magenkarzinom aus einer Chemotherapie-Doublette aus einem Fluoropyrimidin (5-Fluorouracil oder Capecitabin) und einem Platin-Analogon (Cisplatin oder Oxaliplatin). In der schriftlichen Stellungnahme des Stellungnahmeverfahrens wurde ausgeführt, dass bei der Wahl der Systemtherapie für Adenokarzinome des oberen Gastrointestinaltraktes die Lokalisation gastroösophagealer Übergang oder Magen keine entscheidende Rolle spiele. Die Wirkstoffe Oxaliplatin und Cisplatin seien hinsichtlich der Wirksamkeit mindestens als gleichwertig zu betrachten. Oxaliplatin zeige im Vergleich zu Cisplatin ein insgesamt besseres Sicherheits- und Nebenwirkungsprofil. Vorteile von Oxaliplatin seien eine geringere Rate und Schwere von Übelkeit und Erbrechen und eine weniger ausgeprägte Beeinträchtigung der Nierenfunktion und des Gehörs, was zur Folge habe, dass Oxaliplatin in der Versorgung bevorzugt eingesetzt werde.

Die gemäß der schriftlichen Ausführungen der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften zur Frage der Vergleichstherapie und im Stellungnahmeverfahren genannten Platin- und Fluoropyrimidin-basierten Chemotherapien umfassen somit sowohl zugelassene als auch für das vorliegende Anwendungsgebiet nicht zugelassene Arzneimittel – hier: Oxaliplatin. Der Wirkstoff Oxaliplatin ist in einer Kombinationstherapie mit Trastuzumab nicht zugelassen. In den vorliegenden nationalen und internationalen Leitlinien wird primär die zugelassene Kombinationstherapie aus Trastuzumab, Cisplatin und 5-Fluorouracil oder Capecitabin

empfohlen und damit auf Cisplatin als Platin-Komponente in dieser Kombinationstherapie abgestellt. Aus Sicht des G-BA lässt sich auf Basis der vorliegenden Evidenz insgesamt nicht ableiten, dass Oxaliplatin gegenüber Cisplatin anhand belastbarer Daten und entsprechenden Therapieempfehlungen in den Leitlinien regelhaft vorzuziehen wäre.

Somit lässt sich nicht ableiten, dass die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln gegenüber den im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse regelhaft vorzuziehen wäre. Die Voraussetzungen, gemäß § 6 Abs. 2 Satz 3 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln als zweckmäßige Vergleichstherapie zu bestimmen, liegen damit nicht vor.

In der Gesamtbetrachtung bestimmt der G-BA Trastuzumab in Kombination mit 5-Fluorouracil und Cisplatin oder Trastuzumab in Kombination mit Capecitabin und Cisplatin als zweckmäßige Vergleichstherapie.

Die vorliegend bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie umfasst mehrere, alternative Therapieoptionen. Diese alternativen Therapieoptionen sind für die Vergleichstherapie gleichermaßen zweckmäßig.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

Eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie bedarf einer an die vorherige Prüfung der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO geknüpften Entscheidung des G-BA.

### **2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens**

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Pembrolizumab wie folgt bewertet:

Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem, nicht resezierbarem oder metastasierendem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS  $\geq$  1); Erstlinientherapie

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

Bei der vorliegenden Nutzenbewertung handelt es sich die Bewertung von Pembrolizumab als Kombinationstherapie mit Trastuzumab sowie einer Fluoropyrimidin- und Platin-basierten Chemotherapie zur Erstlinienbehandlung des lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierenden HER2-positiven Adenokarzinoms des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs bei Erwachsenen mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS  $\geq$  1) infolge einer Anwendungsgebietserweiterung.

Für den Nachweis eines Zusatznutzens von Pembrolizumab hat der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse der Phase-III-Studie KEYNOTE 811 vorgelegt.

Die KEYNOTE 811 ist eine seit 2018 laufende, doppelblinde, randomisierte, multizentrische Studie zum Vergleich von Pembrolizumab in Kombination mit Trastuzumab und einer fluoropyrimidin- und platinbasierten Chemotherapie mit Placebo in Kombination mit



Trastuzumab und einer fluoropyrimidin- und platinbasierten Chemotherapie. Als fluoropyrimidin- und platinbasiertes Chemotherapie-Regime wurden in der globalen Kohorte der Studie 5-Fluorouracil + Cisplatin (FP) oder Capecitabin + Oxaliplatin (CAPOX) eingesetzt. In der japanischen Kohorte wurde eine Kombination aus S-1 (Fixkombination aus Tegafur, Gimeracil und Oteracil) und Oxaliplatin verabreicht.

Die Studie wird in 160 Studienzentren in Asien, Australien, Europa, und Nord- und Südamerika durchgeführt.

In die für die Nutzenbewertung relevante globale Kohorte der Studie wurden insgesamt 698 Erwachsene mit einem lokal fortgeschrittenen, nicht resezierbarem oder metastasierendem HER2-positiven Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs eingeschlossen und im Verhältnis 1:1 randomisiert.

Der Anteil der Teilpopulation der Patientinnen und Patienten, die PD-L1 exprimierende Tumoren mit einem CPS  $\geq 1$  aufweisen, beträgt 298 Patientinnen und Patienten im Interventions- und 296 Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm. Der Anteil der Patientinnen und Patienten, die mit dem für die Nutzenbewertung relevanten Behandlungsschema Trastuzumab in Kombination mit 5-Fluorouracil und Cisplatin behandelt werden, beträgt 47 Patientinnen und Patienten im Interventions- und 43 Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm.

Für die Studie KEYNOTE 811 liegen insgesamt 3 Datenschnitte vor:

- 1. Datenschnitt 14.07.2020: geplante Interimsanalyse nach mindestens 8,5 Monaten Beobachtungszeit nach Randomisierung von 260 Patientinnen und Patienten
- 2. Datenschnitt 25.05.2022: geplante Interimsanalyse nach mindestens 542 Ereignissen im Endpunkt PFS ca. 9 Monate nach Randomisierung der letzten Patientin oder des letzten Patienten
- 3. Datenschnitt 29.03.2023: geplante Interimsanalyse nach mindestens 606 Ereignissen im Endpunkt PFS nach mindestens 18 Monaten nach Randomisierung der letzten Patientin oder des letzten Patienten

Die finale Analyse der Studie ist nach ca. 551 Ereignissen im Endpunkt Gesamtüberleben und mindestens 28 Monate nach Randomisierung der letzten Patientin oder des letzten Patienten geplant.

Für die Nutzenbewertung werden die Ergebnisse des Datenschnittes vom 29.03.2023 herangezogen.

#### *Zur relevanten Teilpopulation und zur Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

Der pharmazeutische Unternehmer legt im Dossier Analysen zu einer Teilpopulation der Studie KEYNOTE 811 vor, deren Patientinnen und Patienten einen CPS  $\geq 1$  aufweisen und mit den Chemotherapie-Regime FP oder CAPOX behandelt werden. Die vom G-BA bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie umfasst die zugelassenen Chemotherapien Trastuzumab in Kombination mit FP und Trastuzumab in Kombination mit Capecitabin und Cisplatin. Das in der Studie eingesetzte Chemotherapie-Regime CAPOX ist nicht von der zweckmäßigen Vergleichstherapie umfasst.

Im Modul 4 des Dossiers liegen keine spezifischen Auswertungen zu der für die Nutzenbewertung relevanten Teilpopulation mit dem Behandlungsschema FP vor. Die Angaben zur für die Nutzenbewertung relevanten Teilpopulation liegen im Dossier im Rahmen von Subgruppenanalysen vor, da es sich bei dem gewählten Chemotherapie-Regime (FP vs. CAPOX) um ein präspezifiziertes Subgruppenmerkmal handelt.

Für die Beschreibung der Patientencharakteristika für die relevante Teilpopulation werden in der Nutzenbewertung näherungsweise alle Studienteilnehmenden betrachtet, die das Chemotherapie-Schema FP bekommen haben, unabhängig vom PD-L1-Status. Dabei hatten fast alle Patientinnen und Patienten eine metastasierende Erkrankung (94 % im Interventionsarm vs. 98 % im Vergleichsarm).

### Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

#### Mortalität

##### *Gesamtüberleben*

Das Gesamtüberleben ist in der Studie KEYNOTE 811 definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Tod jeglicher Ursache.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Trastuzumab, 5-Fluorouracil und Cisplatin im Vergleich zu Trastuzumab in Kombination mit 5-Fluorouracil und Cisplatin. Für das Gesamtüberleben ist ein Zusatznutzen somit nicht belegt.

#### Morbidität

##### *Symptomatik (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-STO22)*

Die Krankheitssymptomatik wird in der Studie KEYNOTE 811 mittels der Symptomskalen des krebsspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 und des Magenkarzinom-spezifischen Zusatzmoduls EORTC QLQ-STO22 erhoben.

Der EORTC QLQ-STO22-Fragebogen wird in der vorliegenden Situation sowohl für die Patientinnen und Patienten mit Magenkarzinom als auch für die Patientinnen und Patienten mit einem Karzinom des gastroösophagealen Übergangs als hinreichend valide betrachtet, auch wenn der Fragebogen primär für das Magenkarzinom entwickelt wurde.

Der pharmazeutische Unternehmer legt im Dossier Ereigniszeitanalysen zur Zeit bis zur ersten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte einschließlich der Rücklaufzahlen der Fragebögen nur für die von ihm betrachtete Patientenpopulation mit einem CPS  $\geq 1$  unabhängig vom Chemotherapie-Regime vor. Die für die Nutzenbewertung relevante Teilpopulation entspricht ca. 15 % dieser Population, somit sind die vorhandenen Angaben zu den Rücklaufquoten der Fragebögen für die relevante Teilpopulation nicht aussagekräftig und es ist keine Einschätzung zum Anteil fehlender Werte möglich. Die Daten werden daher als nicht verwertbar angesehen.

##### *Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)*

Der Gesundheitszustand wird mittels der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D-Fragebogens erhoben.

Der pharmazeutische Unternehmer legt im Dossier Ereigniszeitanalysen zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 15 Punkte einschließlich der Rücklaufzahlen der Fragebögen nur für die von ihm betrachtete Patientenpopulation mit einem CPS  $\geq 1$  unabhängig vom Chemotherapie-Regime vor. Die für die Nutzenbewertung relevante Teilpopulation entspricht ca. 15 % dieser Population, somit sind die vorhandenen Angaben zu den Rücklaufquoten der Fragebögen für die relevante Teilpopulation nicht aussagekräftig und es ist keine Einschätzung zum Anteil fehlender Werte möglich. Die Daten werden daher als nicht verwertbar angesehen.

#### Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wird in der Studie KEYNOTE 811 mittels der Funktionsskalen des krebstypischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 erhoben.

Der pharmazeutische Unternehmer legt im Dossier Ereigniszeitanalysen zur Zeit bis zur ersten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte einschließlich der Rücklaufzahlen der Fragebögen nur für die von ihm betrachtete Patientenpopulation mit einem CPS  $\geq 1$  unabhängig vom Chemotherapie-Regime vor. Die für die Nutzenbewertung relevante Teilpopulation entspricht ca. 15 % dieser Population, somit sind die vorhandenen Angaben zu den Rücklaufquoten der Fragebögen für die relevante Teilpopulation nicht aussagekräftig und es ist keine Einschätzung zum Anteil fehlender Werte möglich. Die Daten werden daher als nicht verwertbar angesehen.

### Nebenwirkungen

#### *Unerwünschte Ereignisse (UE) gesamt*

Bei nahezu allen Studienteilnehmenden traten unerwünschte Ereignisse auf. Die Ergebnisse werden nur ergänzend dargestellt.

#### *Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE), schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad $\geq 3$ )*

Für die Endpunkte SUE und schwere UE zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

#### *Therapieabbrüche aufgrund von UE*

Der pharmazeutische Unternehmer legt im Dossier für den Endpunkt Therapieabbrüche aufgrund von UE Auswertungen für die relevante Teilpopulation in Form von Subgruppenanalysen vor. Anhand der Angaben ist jedoch unklar, ob es sich um Auswertungen der Zeit bis zum Abbruch aller Wirkstoffkomponenten oder Auswertungen der Zeit bis zum Abbruch  $\geq 1$  Wirkstoffkomponente handelt. Für die Nutzenbewertung werden Auswertungen zu der Zeit bis zum Abbruch von mindestens einer Wirkstoffkomponente als erforderlich angesehen. Die Daten werden somit als nicht verwertbar erachtet.

#### *Spezifische UE*

##### *Herzerkrankungen (schwere UE), Immunvermittelte SUE, Immunvermittelte schwere UE*

Für die Endpunkte Herzerkrankungen (schwere UE), immunvermittelte SUE sowie für immunvermittelte schwere UEs liegen für die relevante Teilpopulation keine Auswertungen vor. Dies resultiert daraus, dass die Auswertungen zur relevanten Teilpopulation den Subgruppenanalysen des pharmazeutischen Unternehmers entnommen wurden.

Vor dem Hintergrund, dass immunvermittelte UE bei der Anwendung von PD-1-Inhibitoren zu erwarten sind, werden potentiell negative Effekte zu Endpunkten der immunvermittelten UE somit nicht identifiziert.

##### *Weitere spezifischen UE*

Eine Auswahl gegebenenfalls weiterer spezifischer UE war nicht möglich, da die Daten zu Ereigniszeitanalysen nach PT und SOC für die relevante Teilpopulation unvollständig sind. Dies resultiert daraus, dass die Auswertungen zur relevanten Teilpopulation den Subgruppenanalysen des pharmazeutischen Unternehmers entnommen wurden.

In der Gesamtschau der Ergebnisse zu den Nebenwirkungen lässt sich für Pembrolizumab in Kombination mit Trastuzumab, 5-Fluorouracil und Cisplatin im Vergleich zu Trastuzumab, 5-Fluorouracil und Cisplatin hinsichtlich der SUE und schweren UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) weder ein Vorteil noch ein Nachteil feststellen. Dabei liegen allerdings keine oder keine verwertbaren Ergebnisse zu Auswertungen für die relevante Teilpopulation zu Therapieabbrüchen aufgrund von UE, Herzerkrankungen (schwere UE), Immunvermittelte SUE, Immunvermittelte schwere UE und weiteren spezifischen UE vor.

### Gesamtbewertung

Für die Nutzenbewertung von Pembrolizumab in Kombination mit Trastuzumab sowie einer Fluoropyrimidin- und Platin-basierten Chemotherapie zur Erstlinienbehandlung des lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierenden HER2-positiven Adenokarzinoms des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs bei Erwachsenen mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS  $\geq 1$ ) liegen Ergebnisse aus der Studie KEYNOTE 811 zu den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen vor.

Für die Nutzenbewertung wird eine Teilpopulation der noch laufenden Studie herangezogen, in der Pembrolizumab in Kombination mit Trastuzumab, 5-Fluorouracil und Cisplatin mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Trastuzumab in Kombination mit 5-Fluorouracil und Cisplatin verglichen wird.

Für das Gesamtüberleben zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied.

Die Krankheitssymptomatik wurde in der Studie mit dem krebspezifischen Fragebogen EORTC QLQ-C30 und dem Magenkarzinom-spezifischen Zusatzmoduls EORTC QLQ-STO22 erhoben. Zudem wurde der Gesundheitszustand über die EQ-5D VAS erfasst. Die jeweiligen Auswertungen sind aufgrund unbekannter Rücklaufquoten in Bezug auf die relevante Teilpopulation jedoch nicht verwertbar.

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie mit dem Fragebogen EORTC QLQ-C30 erhoben. Die diesbezüglichen Auswertungen sind jedoch ebenfalls aufgrund unbekannter Rücklaufquoten in Bezug auf die relevante Teilpopulation nicht verwertbar.

Hinsichtlich der Nebenwirkungen lässt sich für Pembrolizumab in Kombination mit Trastuzumab, 5-Fluorouracil und Cisplatin im Vergleich zu Trastuzumab, 5-Fluorouracil und Cisplatin hinsichtlich der SUE und schweren UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) weder ein Vorteil noch ein Nachteil feststellen. Dabei liegen allerdings keine verwertbaren Ergebnisse für die relevante Teilpopulation zu Therapieabbrüchen aufgrund von UE, Herzerkrankungen (schwere UE), Immunvermittelte SUE, Immunvermittelte schwere UE und weiteren spezifischen UE vor.

In der Gesamtbetrachtung der vorliegenden Ergebnisse zu den patientenrelevanten Endpunkten zeigt sich für das Gesamtüberleben kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es liegen keine bewertbaren Daten zur Beurteilung der Morbidität (Krankheitssymptomatik, Gesundheitszustand) und der Lebensqualität vor. Bei den Nebenwirkungen lässt sich für die Gesamtraten der Endpunkte SUE und schwere UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) weder ein Vor- noch Nachteil ableiten. Für weitere Endpunkte in der Kategorie Nebenwirkungen liegen keine verwertbaren Daten vor.

Im Ergebnis stellt der G-BA somit fest, dass für Pembrolizumab in Kombination mit Trastuzumab, 5-Fluorouracil und Cisplatin zur Erstlinienbehandlung des lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierenden HER2-positiven Adenokarzinoms des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs bei Erwachsenen mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS  $\geq 1$ ) ein Zusatznutzen nicht belegt ist.

#### **2.1.4 Kurzfassung der Bewertung**

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebietes für den Wirkstoff Pembrolizumab. Das hier bewertete Anwendungsgebiet lautet:

„Keytruda ist in Kombination mit Trastuzumab sowie einer Fluoropyrimidin- und Platin-basierten Chemotherapie zur Erstlinienbehandlung des lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierenden HER2-positiven Adenokarzinoms des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs bei Erwachsenen mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS  $\geq$  1) angezeigt.“

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurden vom G-BA zwei Kombinationstherapien als alternative Vergleichstherapien bestimmt: Trastuzumab in Kombination mit 5-Fluorouracil und Cisplatin oder Trastuzumab in Kombination mit Capecitabin und Cisplatin.

Die Bewertung basiert auf der Studie KEYNOTE 811, in der bei der für die Nutzenbewertung relevanten Teilpopulation das Therapie-Regime Pembrolizumab in Kombination mit Trastuzumab, 5-Fluorouracil und Cisplatin mit Trastuzumab in Kombination mit 5-Fluorouracil und Cisplatin verglichen wird. Es liegen Ergebnisse zum Gesamtüberleben, Morbidität, Lebensqualität und zu Nebenwirkungen vor.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Trastuzumab, 5-Fluorouracil und Cisplatin im Vergleich zu Trastuzumab in Kombination mit 5-Fluorouracil und Cisplatin.

In den Endpunktkategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor. Die diesbezüglichen Auswertungen sind aufgrund unbekannter Rücklaufquoten in Bezug auf die relevante Teilpopulation nicht verwertbar.

Hinsichtlich der Nebenwirkungen lässt sich für Pembrolizumab in Kombination mit Trastuzumab, 5-Fluorouracil und Cisplatin im Vergleich zu Trastuzumab, 5-Fluorouracil und Cisplatin hinsichtlich der SUE und schweren UE (CTCAE-Grad  $\geq$  3) weder ein Vorteil noch ein Nachteil feststellen. Dabei liegen allerdings keine verwertbaren Ergebnisse für die relevante Teilpopulation zu Therapieabbrüchen aufgrund von UE, Herzerkrankungen (schwere UE), Immunvermittelte SUE, Immunvermittelte schwere UE und weiteren spezifischen UE vor.

Im Ergebnis stellt der G-BA fest, dass ein Zusatznutzen nicht belegt ist.

#### **2.2 Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen**

Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Um eine konsistente Bestimmung der Patientenzahlen im vorliegenden Anwendungsgebiet zu gewährleisten bezieht sich der G-BA auf die im Beschluss über die Nutzenbewertung von Nivolumab zugrunde gelegte Herleitung der Zielpopulation (Beschluss vom 19. Mai 2022) unter Berücksichtigung der Mittelwerte der Anteilsspannen zum HER2-Status, der Anteilswerte der PD-L1-exprimierenden Tumoren mit CPS  $\geq$  1 des pharmazeutischen Unternehmers und des aktuellen Anteils GKV-versicherter Patientinnen und Patienten.

Für die Anzahl der deutschen Patientinnen und Patienten mit Karzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs (GEJ) wird die prognostizierte Inzidenz des Magenkarzinoms inklusive GEJ (Diagnosecode C16 gemäß ICD-10) für 2021 (14 211 Patientinnen und Patienten) als Grundlage für die Berechnungen herangezogen.

Über folgende Rechenschritte wird diese Patientengruppe auf die Zielpopulation eingegrenzt:

1. Der Anteil der Patientinnen und Patienten mit Karzinom des Magens oder des GEJ mit Adenokarzinom liegt bei 90 % bis 95 % (12 790 bis 13 500 Patientinnen und Patienten).
- 2a. Davon haben 5453 – 5756 Patientinnen und Patienten ein fortgeschrittenes oder metastasiertes Adenokarzinom des Magens.
- 2b. Davon haben 2302 – 2430 Patientinnen und Patienten ein fortgeschrittenes oder metastasiertes Adenokarzinom des GEJ.
- 3a. Der Anteil der Patientinnen und Patienten, die sich dabei in einer palliativen Erstlinientherapie befinden, beträgt 13 % bis 57,5 % (709 bis 3 310 Patientinnen und Patienten).
- 3b. Der Anteil der Patientinnen und Patienten, die sich dabei in einer palliativen Erstlinientherapie befinden, beträgt 7,7 % bis 59,3 % (177 bis 1 441 Patientinnen und Patienten).
- 4a. Der Anteil der Patientinnen und Patienten, die einen HER2-positiven Status aufweisen, beträgt 17,5 % (124 bis 579 Patientinnen und Patienten).
- 4b. Der Anteil der Patientinnen und Patienten, die einen HER2-positiven Status aufweisen, beträgt 26 % (46 bis 375 Patientinnen und Patienten).
- 5a. Die Anteilswerte der PD-L1-exprimierenden Tumoren mit  $CPS \geq 1$  liegen zwischen 44,9 % bis 85,4 % (56 bis 495 Patientinnen und Patienten).
- 5b. Die Anteilswerte der PD-L1-exprimierenden Tumoren mit  $CPS \geq 1$  liegen zwischen 49,4 % bis 84,5 % (23 bis 317 Patientinnen und Patienten).
- 6a. Unter Berücksichtigung eines Anteils GKV-versicherter Patientinnen und Patienten von 87,2 % ergeben sich 49 bis 431 Patientinnen und Patienten. 56 bis 799
- 6b. Unter Berücksichtigung eines Anteils GKV-versicherter Patientinnen und Patienten von 87,2 % ergeben sich 20 bis 276 Patientinnen und Patienten.

In der Summe der Teilschritte 6a und 6b ergeben sich 68 bis 707 Patientinnen und Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen, nicht resezierbaren oder metastasierenden HER2-positiven Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs (GEJ) mit PD-L1-exprimierenden Tumoren ( $CPS \geq 1$ ) in Erstlinientherapie.

Aufgrund von Unsicherheiten bezüglich der Datenlage in der Zielpopulation in Deutschland sind sowohl eine Über- als auch eine Unterschätzung der Patientenzahlen möglich.

### **2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Keytruda (Wirkstoff: Pembrolizumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 12. Juni 2024):

[https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/keytruda-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/keytruda-epar-product-information_de.pdf)

Die Einleitung und Überwachung der Therapie mit Pembrolizumab soll nur durch in der Therapie von Patientinnen und Patienten mit Karzinomen des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs erfahrene Fachärztinnen und Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie, sowie durch Fachärztinnen und Fachärzte für Innere

Medizin und Gastroenterologie und weitere, an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärztinnen und Ärzte anderer Fachgruppen erfolgen.

Gemäß den Vorgaben der EMA hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers Schulungsmaterial, welches Informationen für medizinisches Fachpersonal und für Patientinnen und Patienten enthält, zur Verfügung zu stellen. Das Schulungsmaterial enthält insbesondere Anweisungen zum Umgang mit den unter Pembrolizumab potenziell auftretenden immunvermittelten Nebenwirkungen sowie zu infusionsbedingten Reaktionen.

## 2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. Juni 2024).

Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem, nicht resezierbarem oder metastasierendem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS  $\geq$  1); Erstlinientherapie

### Behandlungsdauer:

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Für die Berechnung der „Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

Die dargestellten Jahrestherapiekosten beziehen sich auf das erste Behandlungsjahr.

| Bezeichnung der Therapie  | Behandlungsmodus                    | Anzahl Behandlungen/<br>Patientin bzw.<br>Patient/Jahr | Behandlungsdauer/<br>Behandlung<br>(Tage) | Behandlungstage/<br>Patientin bzw.<br>Patient/<br>Jahr |
|---|-------------------------------------|--|---|--|
| Zu bewertendes Arzneimittel   |                                     |  |   |  |
| <i>Pembrolizumab in Kombination mit Trastuzumab, 5-Fluorouracil und Cisplatin</i> |                                     |  |   |  |
| Pembrolizumab   | 1 x pro 21-Tage Zyklus              | 17,4   | 1   | 17,4   |
|   | <i>oder</i>                         |  |   |  |
|   | 1 x pro 42-Tage Zyklus              | 8,7  | 1   | 8,7  |
| Trastuzumab   | 1 x pro 21-Tage Zyklus              | 17,4   | 1   | 17,4   |
| 5-Fluorouracil  | 1 x an Tag 1-5 eines 21-Tage Zyklus | 17,4   | 5   | 87   |
| Cisplatin   | 1 x pro 21-Tage Zyklus              | 17,4   | 1   | 17,4   |

| Bezeichnung der Therapie  | Behandlungsmodus                             | Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr | Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage) | Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr |
|---|--|--|-------------------------------------|---|
| Zweckmäßige Vergleichstherapie                                    |  |  |                                     |   |
| <i>Trastuzumab in Kombination mit Capecitabin und Cisplatin</i>   |  |  |                                     |   |
| Trastuzumab   | 1 x pro 21-Tage Zyklus                       | 17,4   | 1                                   | 17,4  |
| Capecitabin   | 2 x täglich an Tag 1-14 eines 21-Tage Zyklus | 17,4   | 14                                  | 243,6   |
| Cisplatin   | 1 x pro 21-Tage Zyklus                       | 17,4   | 1                                   | 17,4  |
| <i>Trastuzumab in Kombination mit 5-Fluoruracil und Cisplatin</i> |  |  |                                     |   |
| Trastuzumab   | 1 x pro 21-Tage Zyklus                       | 17,4   | 1                                   | 17,4  |
| 5-Fluorouracil  | 1 x an Tag 1-5 eines 21-Tage Zyklus          | 17,4   | 5                                   | 87  |
| Cisplatin   | 1 x pro 21-Tage Zyklus                       | 17,4   | 1                                   | 17,4  |

### Verbrauch:

Bei Dosierungen in Abhängigkeit von Körpergewicht (KG) oder Körperoberfläche (KOF) wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2021 – Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt (durchschnittliche Körpergröße: 1,72 m, durchschnittliches Körpergewicht: 77,7 kg). Hieraus berechnet sich eine Körperoberfläche von 1,91 m<sup>2</sup> (Berechnung nach Du Bois 1916)<sup>2</sup>.

Für die Kostendarstellung werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Patientenindividuelle Dosisanpassungen, z. B. aufgrund von Nebenwirkungen oder Komorbiditäten, werden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.

2 Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (2021, beide Geschlechter, ab 15 Jahren), [www.gbe-bund.de](http://www.gbe-bund.de)



| Bezeichnung der Therapie  | Dosierung/ Anwendung                      | Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage | Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag       | Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr | Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke         |
|---|---|--|---|---|--|
| Zu bewertendes Arzneimittel   |   |  |   |   |  |
| <i>Pembrolizumab in Kombination mit Trastuzumab, 5-Fluorouracil und Cisplatin</i> |   |  |   |   |  |
| Pembrolizumab   | 200 mg                                    | 200 mg   | 2 x 100 mg                                      | 17,4  | 34,8 x 100 mg  |
|   | <i>oder</i>                               |  |   |   |  |
|   | 400 mg                                    | 400 mg   | 4 x 100 mg                                      | 8,7   | 34,8 x 100 mg  |
| Trastuzumab   | Zyklus 1:<br>8 mg kg/KG<br>= 621,6 mg     | 621,6 mg                                       | 1 x 420 mg<br>+<br>1 x 150 mg<br>+<br>1 x 60 mg | 1   | 1 x 420 mg<br>+<br>1 x 150 mg<br>+<br>1 x 60 mg      |
|   | ab Zyklus 2:<br>6 mg kg/KG<br>= 466,2 mg  | 466,2 mg                                       | 1 x 420 mg<br>+<br>1 x 60 mg                    | 16,4  | 16,4 x 420 mg<br>+<br>16,4 x 60 mg                   |
| 5-Fluorouracil  | 800 mg/m <sup>2</sup><br>= 1 528 mg       | 1 528 mg                                       | 1 x 2 500 mg                                    | 87  | 87 x 2 500 mg  |
| Cisplatin   | 80 mg/m <sup>2</sup> =<br>152,8 mg        | 152,8 mg                                       | 1 x 100 mg<br>+<br>1 x 50 mg<br>+<br>1 x 10 mg  | 17,4  | 17,4 x 100 mg +<br>17,4 x 50 mg<br>+<br>17,4 x 10 mg |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie  |   |  |   |   |  |
| <i>Trastuzumab in Kombination mit Capecitabin und Cisplatin</i>                   |   |  |   |   |  |
| Trastuzumab   | Zyklus 1:<br>8 mg kg/KG<br>= 621,6 mg     | 621,6 mg                                       | 1 x 420 mg<br>+<br>1 x 150 mg<br>+<br>1 x 60 mg | 1   | 1 x 420 mg<br>+<br>1 x 150 mg<br>+<br>1 x 60 mg      |
|   | ab Zyklus 2:<br>6 mg kg/KG<br>= 466,2 mg  | 466,2 mg                                       | 1 x 420 mg<br>+<br>1 x 60 mg                    | 16,4  | 16,4 x 420 mg<br>+<br>16,4 x 60 mg                   |
| Capecitabin   | 1 000 mg<br>/m <sup>2</sup><br>= 1 800 mg | 3 600 mg                                       | 6 x 500 mg<br>+<br>4 x 150 mg                   | 243,6   | 1 461,6 x 500 mg<br>+                                |

| Bezeichnung der Therapie   | Dosierung/ Anwendung                     | Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage | Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag       | Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr | Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke            |
|--|--|--|---|---|---|
|  |  |  |   |   | 974,4 x 150 mg  |
| Cisplatin  | 80 mg/m <sup>2</sup> = 152,8 mg          | 152,8 mg                                       | 1 x 100 mg<br>+<br>1 x 50 mg<br>+<br>1 x 10 mg  | 17,4  | 17,4 x 100 mg<br>+<br>17,4 x 50 mg<br>+<br>17,4 x 10 mg |
| <i>Trastuzumab in Kombination mit 5-Fluorouracil und Cisplatin</i> |  |  |   |   |   |
| Trastuzumab  | Zyklus 1:<br>8 mg kg/KG<br>= 621,6 mg    | 621,6 mg                                       | 1 x 420 mg<br>+<br>1 x 150 mg<br>+<br>1 x 60 mg | 1   | 1 x 420 mg<br>+<br>1 x 150 mg<br>+<br>1 x 60 mg         |
|  | ab Zyklus 2:<br>6 mg kg/KG<br>= 466,2 mg | 466,2 mg                                       | 1 x 420 mg<br>+<br>1 x 60 mg                    | 16,4  | 16,4 x 420 mg<br>+<br>16,4 x 60 mg                      |
| 5-Fluorouracil   | 800 mg/m <sup>2</sup><br>= 1 528 mg      | 1 528 mg                                       | 1 x 2 500 mg                                    | 87  | 87 x 2 500 mg   |
| Cisplatin  | 80 mg/m <sup>2</sup> = 152,8 mg          | 152,8 mg                                       | 1 x 100 mg<br>+<br>1 x 50 mg<br>+<br>1 x 10 mg  | 17,4  | 17,4 x 100 mg<br>+<br>17,4 x 50 mg<br>+<br>17,4 x 10 mg |

#### Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130 a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet. Sofern Festbeträge in der Kostendarstellung abgebildet wurden, stellen diese ggf. nicht die günstigste verfügbare Alternative dar.

#### **Kosten der Arzneimittel:**

Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem, nicht resezierbarem oder metastasierendem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 1); Erstlinientherapie

| Bezeichnung der Therapie  | Packungsgröße | Kosten (Apothekenaugabepreis) | Rabatt § 130 SGB V | Rabatt § 130a SGB V | Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte |
|---|---------------|-------------------------------|--------------------|---------------------|---|
| <b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>  |               |                               |                    |                     |   |
| Pembrolizumab   | 1 IFK         | 2 974,82 €                    | 2,00 €             | 166,60 €            | 2 806,22 €  |
| Trastuzumab 60 mg   | 1 PIK         | 325,56 €                      | 2,00 €             | 17,40 €             | 306,16 €  |
| Trastuzumab 150 mg  | 1 PIK         | 798,23 €                      | 2,00 €             | 43,57 €             | 752,66 €  |
| Trastuzumab 420 mg  | 1 PIK         | 2 216,22 €                    | 2,00 €             | 123,28 €            | 2 090,94 €  |
| 5-Fluorouracil 2 500 mg <sup>3</sup>  | 1 ILL         | 23,60 €                       | 2,00 €             | 0,97 €              | 20,63 €   |
| Cisplatin 10 mg   | 1 IFK         | 17,53 €                       | 2,00 €             | 0,30 €              | 15,23 €   |
| Cisplatin 50 mg   | 1 IFK         | 47,71 €                       | 2,00 €             | 1,73 €              | 43,98 €   |
| Cisplatin 100 mg  | 1 IFK         | 76,59 €                       | 2,00 €             | 3,10 €              | 71,49 €   |
| <b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>   |               |                               |                    |                     |   |
| Trastuzumab 60 mg   | 1 PIK         | 325,56 €                      | 2,00 €             | 17,40 €             | 306,16 €  |
| Trastuzumab 150 mg  | 1 IFK         | 798,23 €                      | 2,00 €             | 43,57 €             | 752,66 €  |
| Trastuzumab 420 mg  | 1 IFK         | 2 216,22 €                    | 2,00 €             | 123,28 €            | 2 090,94 €  |
| 5-Fluorouracil 2 500 mg <sup>3</sup>  | 1 ILO         | 23,60 €                       | 2,00 €             | 0,97 €              | 20,63 €   |
| Capecitabin 150 mg <sup>3</sup>   | 120 FTA       | 54,15 €                       | 2,00 €             | 3,39 €              | 48,76 €   |
| Capecitabin 500 mg <sup>3</sup>   | 120 FTA       | 151,84 €                      | 2,00 €             | 11,11 €             | 138,73 €  |
| Cisplatin 10 mg   | 1 IFK         | 17,53 €                       | 2,00 €             | 0,30 €              | 15,23 €   |
| Cisplatin 50 mg   | 1 IFK         | 47,71 €                       | 2,00 €             | 1,73 €              | 43,98 €   |
| Cisplatin 100 mg  | 1 IFK         | 76,59 €                       | 2,00 €             | 3,10 €              | 71,49 €   |
| <b>Abkürzungen:</b><br>FTA = Filmtabletten; IFK = Infusionslösungskonzentrat; ILL = Injektions- /Infusionslösung; ILO = Injektionslösung; PIK = Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrates |               |                               |                    |                     |   |

Stand Lauer-Tabax: 1. Juni 2024

#### Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

#### Sonstige GKV-Leistungen:

3 Festbetrag  
3 Festbetrag

Der Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen (§§ 4 und 5 der Arzneimittelpreisverordnung) vom 01.10.2009, die so genannte „Hilfstaxe“, wird zur Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen. Hilfsweise ist der in den Verzeichnisdiensten nach § 131 Abs. 4 SGB V öffentlich zugängliche Apothekenverkaufspreis (AVP) eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage.

Nach der Hilfstaxe in ihrer aktuell gültigen Fassung fallen Zuschläge für die Herstellung bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen von maximal 100 € pro applikationsfertiger Zubereitung, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 100 € pro applikationsfertiger Einheit an. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises an, sondern folgenden Regularien zur Berechnung in der Hilfstaxe. Die Kostendarstellung erfolgt aufgrund des AVP und des maximalen Zuschlages für die Herstellung und stellt nur eine näherungsweise Abbildung der Therapiekosten dar. In dieser Darstellung unberücksichtigt sind beispielsweise die Abschläge auf den Apothekeneinkaufspreis des Wirkstoffes, die Abrechnung der Verwürfe, die Berechnung der Applikationsgefäße und Trägerlösungen nach den Regularien der Anlage 3 der Hilfstaxe.

## **2.5 Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können**

Gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 benennt der G-BA alle Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

### Grundlagen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels

Eine Benennung gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfordert, dass auf Basis der Fachinformation für das bewertete Arzneimittel geprüft wird, ob dieses in einer Kombinationstherapie mit anderen Arzneimitteln im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann. Die Prüfung erfolgt im ersten Schritt auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation für das bewertete Arzneimittel.

Sofern das bewertete Arzneimittel im Anwendungsgebiet des Beschlusses (bewertetes Anwendungsgebiet) einen Wirkstoff oder eine fixe Kombination von Wirkstoffen enthält und ausschließlich zum Einsatz in Monotherapie zugelassen ist, kommt eine Kombinationstherapie aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung nicht in Betracht, weshalb keine Benennung erfolgt.

Eine Benennung kommt ebenfalls nicht in Betracht, sofern der G-BA für das bewertete Arzneimittel gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Hat der G-BA eine Freistellung für ein Reserveantibiotikum nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V beschlossen, gilt der Zusatznutzen als belegt; das Ausmaß des Zusatznutzens und seine therapeutische Bedeutung sind vom G-BA nicht zu bewerten. Aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrags des G-BA nach Beschluss über eine Freistellung nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V im Hinblick auf das Ausmaß des Zusatznutzens und die therapeutische Bedeutung des zu bewertenden Reserveantibiotikums besteht durch die verfahrensrechtliche Privilegierung der pharmazeutischen Unternehmer eine Limitation dahingehend, dass für freigestellte Reserveantibiotika weder der Nachweis eines bestehenden noch eines erwartbaren mindestens beträchtlichen Zusatznutzens in den Verfahren nach § 35a Absatz 1 oder 6 SGB V bzw. § 35a Absatz 1d SGB V möglich ist. Die

verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika muss daher, um Wertungswidersprüche zu vermeiden, auch auf der Ebene der Benennung nach § 35a Absatz 3 S. 4 SGB V berücksichtigt werden.

Hinsichtlich der weiteren Prüfschritte wird zwischen einer „bestimmten“ oder „unbestimmten“ Kombination differenziert, die gegebenenfalls auch die Grundlage für eine Benennung darstellt.

Dabei liegt eine „bestimmte Kombination“ vor, wenn konkret ein oder mehrere einzelne Wirkstoffe genannt werden, die in Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

Eine „unbestimmte Kombination“ liegt vor, wenn zwar Angaben zu einer Kombinationstherapie vorhanden sind, jedoch keine konkreten Wirkstoffe genannt werden. Eine unbestimmte Kombination kann vorliegen, wenn in den Angaben zu einer Kombinationstherapie

- eine Wirkstoffklasse oder -gruppe genannt wird, aus welcher einzelne, nicht näher konkretisierte Wirkstoffe in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder
- keine Wirkstoffe, Wirkstoffklassen oder -gruppen genannt werden, jedoch das bewertete Arzneimittel zusätzlich zu einer, in der jeweiligen Fachinformation näher beschriebenen therapeutischen Anwendung, für die jedoch keine Angaben zu Wirkstoffen im Rahmen dieser therapeutischen Anwendung aus der Fachinformation hervorgehen, angewendet wird.

### Kombinationspartner

Der Kombinationspartner ist ein Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, das in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann.

Damit ein Arzneimittel als Kombinationspartner in Betracht kommen kann, muss es zum Beschlussdatum des vorliegenden Beschlusses als Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 2 Absatz 1 AM-NutzenV i.V.m den entsprechenden Regelungen im 5. Kapitel Verfo des G-BA einzuordnen sein. Zudem muss das Arzneimittel in dem bewerteten Anwendungsgebiet zugelassen sein, wobei eine Zulassung nur für ein Teilgebiet des bewerteten Anwendungsgebiets ausreichend ist.

Auf der Grundlage einer „unbestimmten Kombination“ muss der Kombinationspartner den Angaben zu der Wirkstoffklasse oder -gruppe oder der therapeutischen Anwendung laut Fachinformation des bewerteten Arzneimittels im bewerteten Anwendungsgebiet zuzuordnen sein, wobei für die Definition einer Wirkstoffgruppe die entsprechenden Angaben in der Fachinformation des bewerteten Arzneimittels zugrunde gelegt werden.

Zudem dürfen auf Seiten des Kombinationspartners keine Ausschlussgründe für eine Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel vorliegen, insbesondere keine ausschließliche Zulassung als Monotherapie.

Zudem wird auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation des in Betracht kommenden Kombinationspartners geprüft, ob Angaben enthalten sind, nach denen ein Einsatz in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausgeschlossen ist. Entsprechende

Angaben können beispielsweise Dosierungsangaben oder Warnhinweise sein. Für den Fall, dass das Arzneimittel im Rahmen einer bestimmten oder unbestimmten Kombination angewendet wird, welche das bewertete Arzneimittel nicht umfasst, so ist eine Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel ausgeschlossen.

Darüber hinaus dürfen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels laut dessen Fachinformation keine spezifischen Angaben enthalten sein, die einen Einsatz in Kombinationstherapie mit dem in Betracht kommenden Kombinationspartner im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausschließen.

Nicht als Kombinationspartner in Betracht kommen Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für die der G-BA gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika gilt auch für das als Kombinationspartner in Betracht kommende Arzneimittel entsprechend.

### Benennung

Die Arzneimittel, welche als Kombinationspartner nach den voranstehenden Prüfungspunkten bestimmt worden sind, werden durch Angabe des jeweiligen Wirkstoffes und des Handelsnamens benannt. Die Benennung kann mehrere Wirkstoffe umfassen, sofern mehrere Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen in derselben Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder aber unterschiedliche Kombinationen mit verschiedenen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen der Benennung zugrunde liegen.

Sofern der vorliegende Beschluss zu dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet mehrere Patientengruppen enthält, erfolgt die Benennung von Kombinationspartnern für jede einzelne Patientengruppe gesondert.

### Ausnahme von der Benennung

Von der Benennung wurden Kombinationstherapien ausgenommen, für die – patientengruppenbezogen - ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen in einem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V festgestellt worden ist oder nach § 35a Absatz 1 Satz 1 SGB V festgestellt wurde, dass die Kombination einen mindestens beträchtlichen Zusatznutzen erwarten lässt. Dabei muss die Kombinationstherapie, die von der Benennung ausgenommen wird, in der Regel identisch sein mit der Kombinationstherapie, die den voranstehenden Feststellungen zugrunde lag.

Bei Benennungen auf der Grundlage von unbestimmten Kombinationen werden nur jene Kombinationspartner aufgrund eines Beschlusses nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V für das bewertete Arzneimittel, in dem ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen festgestellt worden war, von der Benennung ausgenommen, die zum Zeitpunkt dieses Beschlusses zugelassen waren.

### Rechtswirkungen der Benennung

Die Benennung von Kombinationen erfolgt gemäß den gesetzlichen Vorgaben nach § 35a Absatz 3 Satz 4 und dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmen. Mit der Benennung ist keine Aussage dahingehend verbunden, inwieweit eine Therapie mit dem zu

bewertenden Arzneimittel in Kombination mit benannten Arzneimitteln dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht. Die Prüfung wurde ausschließlich auf Grundlage der arzneimittelzulassungsrechtlichen Möglichkeit eines Einsatzes der Arzneimittel in Kombinationstherapie im bewerteten Anwendungsgebiet auf der Grundlage von Fachinformationen vorgenommen; der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse oder die Anwendung der Arzneimittel in der Versorgungsrealität waren aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrages des G-BA im Rahmen des § 35a Absatz 3 S. 4 SGB V nicht Gegenstand der Prüfung.

Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

#### Begründung für die Feststellungen zur Benennung im vorliegenden Beschluss:

Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem, nicht resezierbarem oder metastasierendem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS  $\geq$  1); Erstlinientherapie

Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.

Referenzen:

Fachinformation zu Pembrolizumab (Keytruda); Keytruda 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Stand: März 2024

### **3. Bürokratiekostenermittlung**

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

### **4. Verfahrensablauf**

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 8. November 2022 die zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Nach Erteilung der Positive-Opinion fand eine Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie statt. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 10. Oktober 2023 die zweckmäßige Vergleichstherapie neu bestimmt.

Am 29. Dezember 2023 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 Satz 2 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Pembrolizumab beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 3. Januar 2024 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Pembrolizumab beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 26. März 2024 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 2. April 2024 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche

Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 23. April 2024.

Die mündliche Anhörung fand am 6. Mai 2024 statt.

Mit Schreiben vom 8. Mai 2024 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 31. Mai 2024 übermittelt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 11. Juni 2024 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 20. Juni 2024 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

### Zeitlicher Beratungsverlauf

| Sitzung                     | Datum                        | Beratungsgegenstand   |
|-----------------------------|------------------------------|---|
| Unterausschuss Arzneimittel | 8. November 2022             | Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie  |
| Unterausschuss Arzneimittel | 10. Oktober 2023             | Neubestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie   |
| AG § 35a                    | 30. April 2024               | Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung                    |
| Unterausschuss Arzneimittel | 6. Mai 2024                  | Durchführung der mündlichen Anhörung, Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen |
| AG § 35a                    | 15. Mai 2024<br>5. Juni 2024 | Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens                  |
| Unterausschuss Arzneimittel | 11. Juni 2024                | Abschließende Beratung der Beschlussvorlage   |
| Plenum                      | 20. Juni 2024                | Beschlussfassung über die Änderung der AM-RL  |



Berlin, den 20. Juni 2024

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

## 5. Beschluss

### **Beschluss**

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:

Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)

Pembrolizumab (neues Anwendungsgebiet: Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs, PD-L1-Expression  $\geq 1$ , HER2+, Erstlinie, Kombination mit Trastuzumab und Fluoropyrimidin- und Platin-basierter Chemotherapie)

Vom 20. Juni 2024

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 20. Juni 2024 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 20. Juni 2024 (BAnz AT 18.07.2024 B2) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

- I. **In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Pembrolizumab gemäß dem Beschluss vom 02. Februar 2023 nach Nummer. 5 folgende Angaben angefügt:**

## **Pembrolizumab**

Beschluss vom: 20. Juni 2024

In Kraft getreten am: 20. Juni 2024

BAnz AT 31.07.2024 B3

### **Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 23. August 2023):**

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

### **Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 20. Juni 2024):**

Siehe neues Anwendungsgebiet laut Zulassung.

### **1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem, nicht resezierbarem oder metastasierendem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS  $\geq$  1); Erstlinientherapie

#### **Zweckmäßige Vergleichstherapie für Pembrolizumab in Kombination mit Trastuzumab sowie einer Fluoropyrimidin- und Platin-basierten Chemotherapie:**

- Trastuzumab in Kombination mit Capecitabin und Cisplatin  
*oder*
- Trastuzumab in Kombination mit 5-Fluoruracil und Cisplatin

#### **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Pembrolizumab in Kombination mit Trastuzumab sowie einer Fluoropyrimidin- und Platin-basierten Chemotherapie gegenüber Trastuzumab in Kombination mit 5-Fluorouracil und Cisplatin:**

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

#### **Studienergebnisse nach Endpunkten:<sup>4</sup>**

Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem, nicht resezierbarem oder metastasierendem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS  $\geq$  1); Erstlinientherapie

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

<sup>4</sup> Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A24-01), sofern nicht anders indiziert.

## Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

| Endpunktkategorie  | Effektrichtung/<br>Verzerrungspotential | Zusammenfassung  |
|--|---|--|
| Mortalität   | ↔                                       | Kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied.   |
| Morbidität   | n. b.                                   | Es liegen keine bewertbaren Daten vor.   |
| Gesundheitsbezogene Lebensqualität   | n. b.                                   | Es liegen keine bewertbaren Daten vor.   |
| Nebenwirkungen   | ↔                                       | Kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied in den Endpunkten SUE und schwere UE. Für den Endpunkt Therapieabbrüche aufgrund von UE sowie zu spezifischen UE liegen keine bewertbaren Daten vor. |
| Erläuterungen:<br>↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit<br>↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit<br>↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit<br>↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit<br>↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied<br>∅: Es liegen keine Daten vor.<br>n. b.: nicht bewertbar |   |  |

Studie KEYNOTE-811: Pembrolizumab + Trastuzumab + fluoropyrimidin- und platinbasierte Chemotherapie\* versus Trastuzumab + fluoropyrimidin- und platinbasierte Chemotherapie\*

(\* 5-Fluorouracil + Cisplatin (FP), Capecitabin + Oxaliplatin (CAPOX) und S-1 (Fixkombination aus Tegafur, Gimeracil und Oteracil) und Oxaliplatin).

Relevante Teilpopulation: Patientinnen und Patienten mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 1) und Chemotherapie-Regime FP: Pembrolizumab + Trastuzumab + FP versus Trastuzumab + FP.

### Mortalität

| Endpunkt               | Pembrolizumab +<br>Trastuzumab +<br>Chemotherapie |   | Trastuzumab +<br>Chemotherapie |   | Intervention<br>versus<br>Kontrolle              |
|------------------------|---|---|--------------------------------|---|--|
|                        | N   | Mediane<br>Überlebenszeit in<br>Monaten<br>[95 %-KI] <sup>a</sup><br><br><i>Patientinnen und<br/>Patienten mit<br/>Ereignis n (%)</i> | N                              | Mediane<br>Überlebenszeit in<br>Monaten<br>[95 %-KI] <sup>a</sup><br><br><i>Patientinnen und<br/>Patienten mit<br/>Ereignis n (%)</i> | Hazard Ratio<br>[95 %-KI]<br>p-Wert <sup>b</sup> |
| <b>Gesamtüberleben</b> |   |   |                                |   |  |
|                        | 47  | 16,4<br>[10,2; 20,1]<br>40 (85,1)   | 43                             | 11,2<br>[8,2; 15,3]<br>38 (88,4)  | 0,77<br>[0,50; 1,21]<br>0,260                    |

## Morbidität

| Endpunkt                                  | Pembrolizumab +<br>Trastuzumab +<br>Chemotherapie |  | Trastuzumab +<br>Chemotherapie |  | Intervention<br>versus<br>Kontrolle              |
|---|---|--|--------------------------------|--|--|
|   | N   | Mediane Zeit bis<br>zum Ereignis in<br>Monaten<br>[95 %-KI] <sup>a</sup><br><br><i>Patientinnen und<br/>Patienten mit<br/>Ereignis n (%)</i> | N                              | Mediane Zeit bis<br>zum Ereignis in<br>Monaten<br>[95 %-KI] <sup>a</sup><br><br><i>Patientinnen und<br/>Patienten mit<br/>Ereignis n (%)</i> | Hazard Ratio<br>[95 %-KI]<br>p-Wert <sup>b</sup> |
| <b>Symptomatik (EORTC QLQ-C30)</b>        |   |  |                                |  |  |
| <i>keine geeigneten Daten<sup>c</sup></i> |   |  |                                |  |  |
| <b>Symptomatik (EORTC QLQ-STO22)</b>      |   |  |                                |  |  |
| <i>keine geeigneten Daten<sup>c</sup></i> |   |  |                                |  |  |
| <b>Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)</b>     |   |  |                                |  |  |
| <i>keine geeigneten Daten<sup>c</sup></i> |   |  |                                |  |  |

## Gesundheitsbezogene Lebensqualität

| Endpunkt                                  | Pembrolizumab +<br>Trastuzumab +<br>Chemotherapie |  | Trastuzumab +<br>Chemotherapie |  | Intervention<br>versus<br>Kontrolle              |
|---|---|--|--------------------------------|--|--|
|   | N   | Mediane Zeit bis<br>zum Ereignis in<br>Monaten<br>[95 %-KI] <sup>a</sup><br><br><i>Patientinnen und<br/>Patienten mit<br/>Ereignis n (%)</i> | N                              | Mediane Zeit bis<br>zum Ereignis in<br>Monaten<br>[95 %-KI] <sup>a</sup><br><br><i>Patientinnen und<br/>Patienten mit<br/>Ereignis n (%)</i> | Hazard Ratio<br>[95 %-KI]<br>p-Wert <sup>b</sup> |
| <b>EORTC QLQ-C30</b>                      |   |  |                                |  |  |
| <i>keine geeigneten Daten<sup>c</sup></i> |   |  |                                |  |  |

## Nebenwirkungen

| Endpunkt  | Pembrolizumab +<br>Trastuzumab +<br>Chemotherapie |  | Trastuzumab +<br>Chemotherapie |  | Intervention versus<br>Kontrolle                 |
|---|---|--|--------------------------------|--|--|
|   | N   | Mediane Zeit bis<br>zum Ereignis in<br>Monaten<br>[95 %-KI] <sup>a</sup><br><br><i>Patientinnen und<br/>Patienten mit<br/>Ereignis n (%)</i> | N                              | Mediane Zeit bis<br>zum Ereignis in<br>Monaten<br>[95 %-KI] <sup>a</sup><br><br><i>Patientinnen und<br/>Patienten mit<br/>Ereignis n (%)</i> | Hazard Ratio<br>[95 %-KI]<br>p-Wert <sup>b</sup> |
| <b>Unerwünschte Ereignisse (ergänzend dargestellt)</b>  |   |  |                                |  |  |
|   | 47  | 0,1<br>[0,1; 0,3] <sup>d</sup><br>46 (97,9)  | 42                             | 0,2<br>[0,1; 0,3] <sup>d</sup><br>42 (100,0)   | -  |
| <b>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)</b>   |   |  |                                |  |  |
|   | 47  | 13,3<br>[5,3; n.b.] <sup>d</sup><br>23 (48,9)  | 42                             | 12,6<br>[4,5; n.b.] <sup>d</sup><br>79 (56,4)  | 0,88<br>[0,48; 1,60]<br>0,673                    |
| <b>Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)</b>   |   |  |                                |  |  |
|   | 47  | 2,3<br>[1,1; 3,7] <sup>d</sup><br>39 (83,0)  | 42                             | 2,4<br>[1,4; 6,7] <sup>d</sup><br>28 (66,7)  | 1,37<br>[0,84; 2,22]<br>0,209                    |
| <b>Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen</b>  |   |  |                                |  |  |
| <i>Keine geeigneten Daten<sup>e</sup></i>   |   |  |                                |  |  |
| <b>Spezifische unerwünschte Ereignisse</b>  |   |  |                                |  |  |
| Herzerkrankungen (SOC, schwere UE; CTCAE-Grad ≥ 3)  |   |  |                                |  |  |
|   | k.A.  | k.A.   | k.A.                           | k.A.   | k.A.   |
| Immunvermittelte UE (ergänzend dargestellt) <sup>f</sup>  |   |  |                                |  |  |
|   | k.A.  | k.A.   | k.A.                           | k.A.   | -  |
| immunvermittelte SUE (PT-Sammlung) <sup>f</sup>   |   |  |                                |  |  |
|   | k.A.  | k.A.   | k.A.                           | k.A.   | k.A.   |
| immunvermittelte schwere UE (PT-Sammlung; CTCAE-Grad ≥ 3) <sup>f</sup>  |   |  |                                |  |  |
|   | k.A.  | k.A.   | k.A.                           | k.A.   | k.A.   |
| weitere spezifische UE  |   |  |                                |  |  |
| <i>Keine geeigneten Daten<sup>g</sup></i>   |   |  |                                |  |  |
| <p>a. Kaplan-Meier-Schätzung</p> <p>b. HR, KI und p-Wert: Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Wald-KI und zweiseitigem Wald-Test, unstratifiziert</p> <p>c. Zu diesen Auswertungen legt der pharmazeutische Unternehmer im Dossier nur für die von ihm betrachtete Patientenpopulation Angaben zu den Rücklaufzahlen der Fragebögen vor. Diese umfasst alle Patientinnen und Patienten mit PD-L1 CPS ≥ 1 unabhängig von der erhaltenen Therapie. Da die bewertungsrelevante Teilpopulation (CPS ≥ 1 und FP-Behandlung) nur etwa 15 % dieser Population ausmacht, sind die vorhanden</p> |   |  |                                |  |  |

Angaben zu den Rückläufen für die relevante Teilpopulation nicht aussagekräftig. Somit ist keine Einschätzung zum Anteil fehlender Werte für die bewertungsrelevante Teilpopulation möglich.

- d. Umrechnung von Wochen in Monate; Berechnung des IQWiG
- e. Für den Endpunkt Abbruch wegen UE geht aus den Angaben des pharmazeutischen Unternehmers in Modul 4 A nicht hervor, ob es sich um Auswertungen der Zeit bis zum Abbruch aller Wirkstoffkomponenten oder bis zum Abbruch mindestens 1 Wirkstoffkomponente handelt. Patientinnen und Patienten konnten nach dem Abbruch einzelner Wirkstoffe gemäß Studienprotokoll mit den verbleibenden Wirkstoffen weiterbehandelt werden. Eine alleinige Auswertung zum Abbruch aller Wirkstoffkomponenten ist in der vorliegenden Datensituation (4 Wirkstoffkomponenten im Interventionsarm und 3 Wirkstoffkomponenten im Vergleichsarm) nicht sinnvoll interpretierbar.
- f. Herangezogen wird jeweils die Operationalisierung der pharmazeutischen Unternehmer-spezifischen MedDRA PT-Sammlung aus dem Endpunkt unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse (AEOSI, Version 23).
- g. Geeignete Auswertungen (Ereigniszeitanalysen) zu UE nach PT und SOC sind für die relevante Teilpopulation nicht vollständig vorhanden, die Auswahl spezifischer UE ist daher nicht möglich.

Verwendete Abkürzungen:

AEOSI = Adverse Events of Special Interest; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); EORTC QLQ-C30 = European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30; EORTC QLQ-STO22 = European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Gastric Cancer 22; EQ-5D = European Quality of Life-5 Dimensions; FP = 5-Fluorouracil + Cisplatin; HR = Hazard Ratio; k. A. = keine Angabe; KI = Konfidenzintervall; MedDRA = Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; N = Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n = Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; n. b. = nicht berechenbar; PT = bevorzugter Begriff; SOC = Systemorganklasse; SUE = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE = unerwünschtes Ereignis; VAS = visuelle Analogskala

## **2. Anzahl der Patientinnen und Patienten beziehungsweise Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen**

Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem, nicht resezierbarem oder metastasierendem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS  $\geq$  1); Erstlinientherapie

circa 70 bis 710 Patientinnen und Patienten

## **3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Keytruda (Wirkstoff: Pembrolizumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 12. Juni 2024):

[https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/keytruda-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/keytruda-epar-product-information_de.pdf)

Die Einleitung und Überwachung der Therapie mit Pembrolizumab soll nur durch in der Therapie von Patientinnen und Patienten mit Karzinomen des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs erfahrene Fachärztinnen und Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie, sowie durch Fachärztinnen und Fachärzte für Innere Medizin und Gastroenterologie und weitere, an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärztinnen und Ärzte anderer Fachgruppen erfolgen.

Gemäß den Vorgaben der EMA hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers Schulungsmaterial, welches Informationen für medizinisches Fachpersonal und für Patientinnen und Patienten enthält, zur Verfügung zu

stellen. Das Schulungsmaterial enthält insbesondere Anweisungen zum Umgang mit den unter Pembrolizumab potenziell auftretenden immunvermittelten Nebenwirkungen sowie zu infusionsbedingten Reaktionen.

#### 4. Therapiekosten

##### Jahrestherapiekosten:

Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem, nicht resezierbarem oder metastasierendem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS  $\geq$  1); Erstlinientherapie

| Bezeichnung der Therapie  | Jahrestherapiekosten/ Patientin beziehungsweise Patient |
|---|---|
| <b>Zu bewertendes Arzneimittel:</b>   |   |
| <i>Pembrolizumab in Kombination mit Trastuzumab, 5-Fluorouracil und Cisplatin</i> |   |
| Pembrolizumab   | 97 656,46 €   |
| Trastuzumab   | 42 462,20 €   |
| 5-Fluorouracil  | 1 794,81 €  |
| Cisplatin   | 2 274,18 €  |
| Gesamt  | 144 187,65 €  |
| <b>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</b>  |   |
| <i>Trastuzumab in Kombination mit Capecitabin und Cisplatin</i>                   |   |
| Trastuzumab   | 42 462,20 €   |
| Capecitabin   | 2 085,66 €  |
| Cisplatin   | 2 274,18 €  |
| Gesamt  | 46 822,04 €   |
| <i>Trastuzumab in Kombination mit 5-Fluoruracil und Cisplatin</i>                 |   |
| Trastuzumab   | 42 462,20 €   |
| 5-Fluoruracil   | 1 794,81 €  |
| Cisplatin   | 2 274,18 €  |
| Gesamt  | 46 531,19 €   |

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. Juni 2024)



### Sonstige GKV-Leistungen:

| Bezeichnung der Therapie  | Art der Leistung  | Kosten/ Einheit | Anzahl/ Zyklus | Anzahl/ Patientin beziehungsweise Patient / Jahr | Kosten/ Patientin beziehungsweise Patient / Jahr |
|---|---|-----------------|----------------|--|--|
| Zu bewertendes Arzneimittel:  |   |                 |                |  |  |
| <i>Pembrolizumab in Kombination mit Trastuzumab, 5-Fluorouracil und Cisplatin</i> |   |                 |                |  |  |
| Pembrolizumab   | Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern | 100 €           | 1              | 8,7 - 17,4                                       | 870 € - 1 740 €                                  |
| Trastuzumab   | Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern | 100 €           | 1              | 17,4   | 1 740 €  |
| 5-Fluorouracil  | Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung     | 100 €           | 5              | 87   | 8 700 €  |
| Cisplatin   | Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung     | 100 €           | 1              | 17,4   | 1 740 €  |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie:   |   |                 |                |  |  |
| <i>Trastuzumab in Kombination mit Capecitabin und Cisplatin</i>                   |   |                 |                |  |  |
| Trastuzumab   | Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern | 100 €           | 1              | 17,4   | 1 740 €  |
| Cisplatin   | Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung     | 100 €           | 1              | 17,4   | 1 740 €  |
| <i>Trastuzumab in Kombination mit 5-Fluorouracil und Cisplatin</i>                |   |                 |                |  |  |
| Trastuzumab   | Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit                          | 100 €           | 1              | 17,4   | 1 740 €  |

| Bezeichnung der Therapie | Art der Leistung  | Kosten/ Einheit | Anzahl/ Zyklus | Anzahl/ Patientin beziehungsweise Patient / Jahr | Kosten/ Patientin beziehungsweise Patient / Jahr |
|--------------------------|---|-----------------|----------------|--|--|
|                          | monoklonalen Antikörpern  |                 |                |  |  |
| 5-Fluorouracil           | Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung | 100 €           | 5              | 87   | 8 700 €  |
| Cisplatin                | Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung | 100 €           | 1              | 17,4   | 1 740 €  |

**5. Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können**

Im Rahmen der Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V werden die folgenden Feststellungen getroffen:

Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem, nicht resezierbarem oder metastasierendem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS  $\geq$  1); Erstlinientherapie

- Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.

Die Benennung von Kombinationen dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmern. Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

**II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 20. Juni 2024 in Kraft.**

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 20. Juni 2024

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

## 6. Veröffentlichung im Bundesanzeiger

BAnz AT 31.07.2024 B3 (<https://www.bundesanzeiger.de/pub/de/amtlicher-teil?3>)

## **B. Bewertungsverfahren**

### **1. Bewertungsgrundlagen**

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 29. Dezember 2023 ein Dossier zum Wirkstoff Pembrolizumab eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 2. April 2024 auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) zur Stellungnahme veröffentlicht. Das vom IQWiG erstellte Addendum zur Nutzenbewertung wurde dem G-BA am 31. Mai 2024 übermittelt.

### **2. Bewertungsentscheidung**

#### **2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"*

#### **2.2 Nutzenbewertung**

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und zur Nutzenbewertung des IQWiG sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

##### **2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"*

##### **2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen"*

##### **2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"*

##### **2.2.4 Therapiekosten**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"*

### **C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens**

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S.2, 92 Abs.3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

## 1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Pembrolizumab (Neues Anwendungsgebiet: Adenokarzinom des Magens oder des gastroös



Gemeinsamer  
Bundesausschuss

### Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

**Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Pembrolizumab (Neues Anwendungsgebiet: Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs, PD-L1-Expression  $\geq$  1, HER2+, Erstlinie, Kombination mit Trastuzumab, Fluoropyrimidin- und Platin-basierter Chemotherapie)**

#### Steckbrief

- **Wirkstoff:** Pembrolizumab
- **Handelsname:** Keytruda
- **Therapeutisches Gebiet:** Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs (onkologische Erkrankungen)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** MSD Sharp & Dohme GmbH

#### Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.01.2024
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 02.04.2024
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 23.04.2024
- **Beschlussfassung:** Mitte Juni 2024
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

### Bemerkungen

Der maßgebliche Zeitpunkt für den Beginn des Nutzenbewertungsverfahrens wurde gemäß § 35a Absatz 5b SGB V verlegt.

Nutzenbewertung nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 2 VerfO

### Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2024-01-01-D-1023)

#### Modul 1

(PDF 486,57 kB)

#### Modul 2

(PDF 546,83 kB)

#### Modul 3

(PDF 1,22 MB)

#### Modul 4

(PDF 4,73 MB)

#### Modul 4 Anhang

(PDF 3,01 MB)

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1002/>

02.04.2024 - Seite 1 von 4

## Zweckmäßige Vergleichstherapie

### Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

(PDF 1,92 MB)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Pembrolizumab (Keytruda)

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

Patientenpopulation der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie

**Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem, nicht resezierbarem oder metastasierendem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS  $\geq$  1); Erstlinientherapie**

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Pembrolizumab in Kombination mit Trastuzumab sowie einer Fluoropyrimidin- und Platin-basierten Chemotherapie:

- Trastuzumab in Kombination mit Capecitabin und Cisplatin oder
- Trastuzumab in Kombination mit 5-Fluoruracil und Cisplatin

Stand der Information: Oktober 2023

*Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie basieren auf dem zum Beratungszeitpunkt allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse und stehen unter dem Vorbehalt, dass sich in Bezug auf die Kriterien nach dem 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), auf dessen Grundlage der G-BA seine Feststellungen trifft, eine neue Sachlage in einer Weise ergibt, die eine Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der VerfO des G-BA). Es liegt im Verantwortungsbereich des pharmazeutischen Unternehmers die Aktualität der zweckmäßigen Vergleichstherapie spätestens zur Erstellung eines Dossiers für die Nutzenbewertung zu prüfen. Diesbezüglich kann bei Bedarf eine Beratung nach 5. Kapitel § 7 VerfO des G-BA angefordert werden. Die rechtlich verbindliche Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgt erst mit dem Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 3 SGB V.*

## Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 02.04.2024 veröffentlicht:

### Nutzenbewertung IQWiG

(PDF 856,96 kB)

### Benennung Kombinationen – Entwurf für Stellungnahmeverfahren

(PDF 158,42 kB)

## Stellungnahmen



### Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 23.04.2024
  - Mündliche Anhörung: 06.05.2024
- Bitte melden Sie sich bis zum 29.04.2024 **per E-Mail** unter Angabe der Dossiernummer an.

### Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen und verzichten Sie auf formgebende Formatierungen und Endnotes:

#### **Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word**

(Word 37,34 kB)

### Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **23.04.2024** elektronisch bevorzugt über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** einzureichen. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich ([nutzenbewertung35a@g-ba.de](mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de) mit Betreffzeile *Stellungnahme - Pembrolizumab - 2024-01-01-D-1023*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung am 06.05.2024 wird als Videokonferenz durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 29.04.2024 unter [nutzenbewertung35a@g-ba.de](mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de) unter Angabe der Dossiernummer an. Sie erhalten weitere Informationen und Ihre Zugangsdaten nach Bestätigung Ihrer Teilnahme.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Mitte Juni 2024). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

### Beschlüsse

Arzneimittel-Richtlinie/Anlage XII: Pembrolizumab – Verlegung des Zeitpunktes für den Beginn eines

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1002/>

02.04.2024 - Seite 3 von 4

## Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Pembrolizumab (Neues Anwendungsgebiet: Adenokarzinom des Magens oder des gastroös Nutzenbewertungsverfahrens

**Beschlussdatum:** 06.07.2023

**Inkrafttreten:** 06.07.2023

### Beschlusstext

(PDF 102,76 kB)

### Tragende Gründe zum Beschluss

(PDF 123,62 kB)

[Details zu diesem Beschluss](#)

## Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

- [Verfahren vom 15.08.2015 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
- [Verfahren vom 15.08.2016 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
- [Verfahren vom 15.02.2017 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
- [Verfahren vom 01.06.2017 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
- [Verfahren vom 15.09.2017 \(Verfahren abgeschlossen\) \[aufgehoben\]](#)
- [Verfahren vom 15.10.2018 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
- [Verfahren vom 01.01.2019 \(Verfahren abgeschlossen\) \[aufgehoben\]](#)
- [Verfahren vom 01.04.2019 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
- [Verfahren vom 01.04.2019 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
- [Verfahren vom 01.04.2019 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
- [Verfahren vom 01.12.2019 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
- [Verfahren vom 01.12.2019 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
- [Verfahren vom 01.12.2019 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
- [Verfahren vom 01.04.2021 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
- [Verfahren vom 01.04.2021 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
- [Verfahren vom 01.04.2021 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
- [Verfahren vom 15.11.2021 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
- [Verfahren vom 15.11.2021 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
- [Verfahren vom 15.12.2021 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
- [Verfahren vom 15.12.2021 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
- [Verfahren vom 01.07.2022 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
- [Verfahren vom 01.08.2022 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
- [Verfahren vom 01.08.2022 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
- [Verfahren vom 01.08.2022 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
- [Verfahren vom 01.08.2022 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
- [Verfahren vom 01.08.2022 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
- [Verfahren vom 01.08.2022 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
- [Verfahren vom 01.08.2022 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
- [Verfahren vom 01.08.2022 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
- [Verfahren vom 01.08.2022 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
- [Verfahren vom 01.08.2022 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
- [Verfahren vom 01.08.2022 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
- [Verfahren vom 02.04.2024 \(Verfahrensstart verschoben\)](#)
- [Verfahren vom 01.01.2024 \(Stellungnahmeverfahren eröffnet\)](#)
- [Verfahren vom 01.01.2024 \(Stellungnahmeverfahren eröffnet\)](#)

[Letzte Änderungen](#) | [als RSS-Feed](#) ([Tipps zur Nutzung](#))

## 2. Ablauf der mündlichen Anhörung



### Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 6. Mai 2024 um 13:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

---

**Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA  
Wirkstoff Pembrolizumab**

#### Ablauf

- 1) Allgemeine Aspekte
- 2) Zweckmäßige Vergleichstherapie<sup>1</sup>
- 3) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit<sup>1</sup> des Zusatznutzens
- 4) Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen
- 5) Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung
- 6) Therapiekosten, auch im Vergleich<sup>1</sup> zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

---

<sup>1</sup>Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

### 3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

| Organisation  | Eingangsdatum |
|---|---------------|
| MSD Sharp & Dohme GmbH  | 23.04.2024    |
| vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.   | 23.04.2024    |
| AIO Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie<br>DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie,<br>DGVS Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten | 24.04.2024    |

### 4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

| Organisation, Name  | Frage 1 | Frage 2 | Frage 3 | Frage 4 | Frage 5 | Frage 6 |
|---|---------|---------|---------|---------|---------|---------|
| MSD Sharp & Dohme GmbH  |         |         |         |         |         |         |
| Fr. Frank-Tewaag  | Ja      | Nein    | Nein    | Nein    | Nein    | Ja      |
| Fr. Bauer   | Ja      | Nein    | Nein    | Nein    | Nein    | Ja      |
| Fr. Frénoy  | Ja      | Nein    | Nein    | Nein    | Nein    | Ja      |
| Hr. Dr. Kiessling   | Ja      | Nein    | Nein    | Nein    | Nein    | Nein    |
| vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.   |         |         |         |         |         |         |
| Hr. Dr. Rasch   | Ja      | Nein    | Nein    | Nein    | Nein    | Nein    |
| AIO Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie<br>DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie,<br>DGVS Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten |         |         |         |         |         |         |
| Hr. Prof. Dr. Wörmann   | Nein    | Nein    | Nein    | Nein    | Nein    | Nein    |
| Hr. PD Dr. Thuss-Patience   | Nein    | Ja      | Ja      | Ja      | Ja      | Nein    |

## 5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

### 5.1 Stellungnahme der MSD Sharp & Dohme GmbH

|                   |                           |
|-------------------|---------------------------|
| Datum             | 23.04.2024                |
| Stellungnahme zu  | Pembrolizumab (KEYTRUDA®) |
| Stellungnahme von | MSD Sharp & Dohme GmbH    |

**Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten**

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

| Allgemeine Anmerkung  | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)   |
|---|---|
| <p><b>Die Wahl der Kombinationschemotherapie (5-Fluorouracil [5-FU] und Cisplatin oder Capecitabin und Oxaliplatin) in der Studie KEYNOTE 811 erfolgte im Einklang mit dem Grundsatz der Therapie nach ärztlicher Maßgabe und entspricht dem deutschen Therapiestandard und Versorgungsalltag im vorliegenden Anwendungsgebiet. Die Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) ist nicht sachgerecht. Die Nutzenbewertung sollte auf Basis der Studie KEYNOTE 811 für die Patient:innen mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (Combined Positive Score [CPS] <math>\geq</math> 1) erfolgen und somit ergibt sich ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber der zVT.</b></p> <p>Im Anschluss an die Positive Opinion des Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) der Europäischen Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency, EMA) am 28. August 2023 erfolgte seitens des Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) im Oktober 2023 eine Änderung der zVT. Damit einhergehend wird durch den G-BA Oxaliplatin nicht länger als Teil der zVT im Rahmen der Kombinationstherapie mit Trastuzumab sowie einer Fluoropyrimidin- und Platin-basierten Chemotherapie angesehen (1).</p> <p>MSD stimmt der Änderung der zVT nicht zu, da die zVT „Therapie nach ärztlicher Maßgabe“ unter Berücksichtigung von Oxaliplatin als Platinkomponente, gemäß der finalen Niederschrift zum Beratungsgespräch am 09. November 2022 (Vorgangsnummer 2022-B-213) (2), den etablierten, langjährigen Therapiestandard für Patient:innen in der Erstlinientherapie des lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierenden HER2-positiven Adenokarzinoms</p> | <p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>Aus den Tragenden Gründen, 2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie, S. 4 f.:</p> <p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:</p> <p><u>Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem, nicht resezierbarem oder metastasierendem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS <math>\geq</math> 1); Erstlinientherapie</u></p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie für Pembrolizumab in Kombination mit Trastuzumab sowie einer Fluoropyrimidin- und Platin-basierten Chemotherapie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Trastuzumab in Kombination mit Capecitabin und Cisplatin</li> <li>oder</li> <li>- Trastuzumab in Kombination mit 5-Fluoruracil und Cisplatin</li> </ul> <p>Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA und § 6 Abs. 2 AM-NutzenV:</p> <p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige</p> |

| Allgemeine Anmerkung  | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)  |
|---|--|
| <p>des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs bei Erwachsenen darstellt (2).</p> <p>Das vom G-BA in der Beratung geforderte Multikomparatordesign der Studie KEYNOTE 811 entspricht dem deutschen Therapiestandard und Versorgungsalltag im vorliegenden Anwendungsgebiet in besonderer Weise:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Die Kombination aus einer Chemotherapie-Doublette, aus einem Fluoropyrimidin (5-FU oder Capecitabin) und einer Platinkomponente (Cisplatin oder Oxaliplatin), mit dem Anti-HER2-Antikörper Trastuzumab ist der Therapiestandard im vorliegenden Anwendungsgebiet.</li> <li>• Bei der Auswahl des Fluoropyrimidins und der Platinkomponente in der Kombinationstherapie mit Trastuzumab sollte, wie in den Leitlinien und von wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften empfohlen, die individuelle Komorbidität und die zu erwartende Toxizität in der Therapieentscheidung <u>regelmäßig berücksichtigt werden</u>.</li> <li>• Trastuzumab in Kombination mit Oxaliplatin als Platinkomponente <u>wird in Deutschland im Versorgungsalltag regelmäßig</u> in der Behandlung des fortgeschrittenen HER2-positiven Adenokarzinoms des Magens und gastroösophagealen Übergangs <u>angewendet</u>, wie in verschiedenen Studien und Auswertungen im deutschen Versorgungskontext gezeigt wurde.</li> </ul> | <p>Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen. Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.</li> <li>2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.</li> <li>3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.</li> <li>4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.</li> </ol> <p>Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV ist bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf die tatsächliche Versorgungssituation, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde, abzustellen. Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 AMNutzenv kann der G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der</p> |

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

| Allgemeine Anmerkung   | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)   |
|--|---|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>Die Wahl der Kombinationschemotherapie in der Studie KEYNOTE 811 erfolgte patientenindividuell im Einklang mit dem Grundsatz der Therapie nach ärztlicher Maßgabe.</li> </ul> <p>Gemäß den schriftlichen Ausführungen der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) und der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften im Rahmen der ursprünglichen zVT Bestimmung gibt es neben den Cisplatin-basierten Kombinationstherapien mit Trastuzumab einen weiteren Therapiestandard mit Oxaliplatin. Diese Oxaliplatin-basierten Kombinationstherapien (Trastuzumab plus Oxaliplatin und 5-FU oder Capecitabin) sind ebenso wirksam und führen zu vergleichbaren Ergebnissen wie die in der ToGA-Studie untersuchten Behandlungsregime. Dies wurde in einer gemeinsamen Stellungnahme der Fachgesellschaften im Rahmen der erneuten Bestimmung der zVT bestätigt (1).</p> <p>Die aktuellen Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) (3) und die Europäische Gesellschaft für Medizinische Onkologie (European Society for Medical Oncology, ESMO) Leitlinien (4) empfehlen bei Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2)-positiven Tumoren eine Kombination aus Trastuzumab mit Cisplatin oder Oxaliplatin und einem Fluoropyrimidin, basierend auf Studien, die vergleichbare Wirksamkeit zwischen den beiden Chemotherapieoptionen gezeigt haben (5-7).</p> <p>In der multizentrischen Phase-III-Studie REAL-2 (8, 9) wurden die Wirksamkeit und Sicherheit von Capecitabin im Vergleich zu 5-FU und Oxaliplatin im Vergleich zu Cisplatin bei fortgeschrittenem</p> | <p>zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmen, wenn er im Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 7 Absatz 4 feststellt, dass diese nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im zu bewertenden Anwendungsgebiet als Therapiestandard oder als Teil des Therapiestandards in der Versorgungssituation, auf die nach Satz 2 abzustellen ist, gilt und</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>erstmal mit dem zu bewertenden Arzneimittel ein im Anwendungsgebiet zugelassenes Arzneimittel zur Verfügung steht,</li> <li>die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist oder</li> <li>die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse für relevante Patientengruppen oder Indikationsbereiche den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist.</li> </ol> <p>Eine zweckmäßige Vergleichstherapie kann auch eine nichtmedikamentöse Therapie, die bestmögliche unterstützende Therapie einschließlich einer symptomatischen oder palliativen Behandlung oder das beobachtende Abwarten sein.</p> <p>Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA und § 6 Abs. 2 AM-NutzenV:<br/>[...] zu 4. [...]</p> |



| Allgemeine Anmerkung  | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)   |
|---|---|
| <p>Magenkarzinom untersucht. Oxaliplatin erwies sich als nicht unterlegen gegenüber Cisplatin. Eine Meta-Analyse von fünf Studien (10) zeigte keinen signifikanten Unterschied im Gesamtüberleben. Die Nebenwirkungsprofile unterschieden sich, Oxaliplatin assoziiert mit weniger Neutropenien, Übelkeit und Alopezie, aber höherem Risiko für neurosensorische Toxizitäten und Thrombozytopenien. Im Gegensatz zu Cisplatin benötigt die Gabe von Oxaliplatin keine vorherige Hyperhydratation (11, 12).</p> <p>Auch die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften weisen in ihrer Stellungnahme darauf hin, dass die Auswahl des Fluoropyrimidins und des Platin-Produktes, in Abhängigkeit von Komorbidität und der zu erwartenden Toxizität, <u>regelmäßig in den Behandlungsentscheidungen in der vorliegenden Indikation berücksichtigt werden sollen</u> (1).</p> <p>Eine deutsche Studie aus der klinischen Versorgung an 171 Standorten ergab, dass Trastuzumab nicht nur mit Cisplatin, sondern auch mit Oxaliplatin als Therapieoption bei einem Drittel der Patient:innen eingesetzt wurde (13). Auch Auswertungen des Krebsregisters Niedersachsen (14) und der SAPHIR-Registerstudie (15) bestätigen, dass die Kombination von Trastuzumab mit Oxaliplatin als Platinkomponente in Deutschland regelmäßig im Versorgungalltag angewendet wird.</p> <p>Im Rahmen der zVT sollten alle Therapieoptionen zur Verfügung stehen, für die positive Evidenz im Anwendungsgebiet besteht. Die bestehenden Zulassungen entsprechen nicht dem aktuellen Therapiestandard in der Versorgungssituation, da keine entsprechenden Zulassungserweiterungen oder Dosisanpassungen mehr beantragt werden, sondern diese lediglich als evidenzbasierte Empfehlung handlungsleitend in der Versorgungspraxis sind. Aus diesem Grund sollten etablierte Chemotherapien, welche sich in der</p> | <p>Es liegt eine gemeinsame schriftliche Äußerung der Arbeitsgemeinschaft für Internistische Onkologie (AIO) der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG), der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) und der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie und Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) vor.</p> <p>[...]</p> <p>Gemäß aktuellen Leitlinien und schriftlicher Äußerung der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften zur Frage der Vergleichstherapie ist für Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem, nicht resezierbarem oder metastasierendem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs der HER2-Status entscheidend.</p> <p>Bei HER2-positiven Patientinnen und Patienten soll laut deutscher S3-Leitlinie sowie internationalen Leitlinien im Rahmen einer palliativen Erstlinienbehandlung eine Cisplatin-/ Fluoropyrimidin-basierte Therapie um Trastuzumab ergänzt werden. Diese Empfehlung leitet sich im Wesentlichen aus den Resultaten der ToGA-Studie ab. Die Ergebnisse dieser randomisierten Phase-III-Studie zeigten, dass der Zusatz von Trastuzumab zur Chemotherapie bestehend aus Capecitabin plus Cisplatin oder 5- Fluorouracil plus Cisplatin bei Patientinnen und Patienten mit positivem HER2-Status eine signifikante Verbesserung der medianen Überlebenszeit im Vergleich zur alleinigen Chemotherapie bewirkte.</p> <p>Die ToGA-Studie führte zur Zulassung von Trastuzumab in Kombination mit Capecitabin oder 5-Fluorouracil und Cisplatin zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem metastasiertem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs,</p> |

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

| Allgemeine Anmerkung   | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)   |
|--|---|
| <p>klinischen Anwendung über Jahre hinweg bewährt haben und entsprechend den Leitlinienempfehlungen zum Einsatz kommen, bei der Festlegung der zVT berücksichtigt werden. Die Bestimmung des Therapiestandards in der Versorgungssituation sollte daher auch solche Therapien umfassen, die in der patientenindividuellen Therapieentscheidung regelhaft vorzuziehen sind.</p> <p>Zusammenfassend, entspricht die patientenindividuelle Wahl der Kombinationschemotherapien nach ärztlicher Maßgabe in der Studie KEYNOTE 811 dem Therapiestandard in dem vorliegenden Anwendungsgebiet. Die Änderung der zVT ist als unsachgemäß zu betrachten. Insbesondere die Berücksichtigung von Komorbidität und Toxizität spielen bei der Auswahl der Platinkomponente eine zentrale Rolle und werden regelhaft in der Therapieentscheidung berücksichtigt. Die Nutzenbewertung sollte auf Basis der Studie KEYNOTE 811 (CPS <math>\geq</math> 1) erfolgen und somit ergibt sich ein <b>Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen</b> gegenüber der zVT.</p> | <p>die bisher keine Krebstherapie gegen ihre metastasierte Erkrankung erhalten haben. Die Wirkstoffe Capecitabin und 5- Fluorouracil sind zusätzlich für das fortgeschrittene Magenkarzinom zugelassen.</p> <p>Laut den schriftlichen und mündlichen Ausführungen der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften besteht die Basis in der systemischen Erstlinientherapie beim fortgeschrittenen Magenkarzinom aus einer Chemotherapie-Doublette aus einem Fluoropyrimidin (5-Fluorouracil oder Capecitabin) und einem Platin-Analogon (Cisplatin oder Oxaliplatin). In der schriftlichen Stellungnahme des Stellungnahmeverfahrens wurde ausgeführt, dass bei der Wahl der Systemtherapie für Adenokarzinome des oberen Gastrointestinaltraktes die Lokalisation gastroösophagealer Übergang oder Magen keine entscheidende Rolle spiele. Die Wirkstoffe Oxaliplatin und Cisplatin seien hinsichtlich der Wirksamkeit mindestens als gleichwertig zu betrachten. Oxaliplatin zeige im Vergleich zu Cisplatin ein insgesamt besseres Sicherheits- und Nebenwirkungsprofil. Vorteile von Oxaliplatin seien eine geringere Rate und Schwere von Übelkeit und Erbrechen und eine weniger ausgeprägte Beeinträchtigung der Nierenfunktion und des Gehörs, was zur Folge habe, dass Oxaliplatin in der Versorgung bevorzugt eingesetzt werde.</p> <p>Die gemäß der schriftlichen Ausführungen der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften zur Frage der Vergleichstherapie und im Stellungnahmeverfahren genannten Platin- und Fluoropyrimidin-basierten Chemotherapien umfassen somit sowohl zugelassene als auch für das vorliegende Anwendungsgebiet nicht zugelassene Arzneimittel – hier: Oxaliplatin. Der Wirkstoff Oxaliplatin ist in einer Kombinationstherapie mit Trastuzumab nicht zugelassen. In den vorliegenden nationalen und internationalen Leitlinien wird primär die</p> |

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

| Allgemeine Anmerkung  | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)  |
|---|--|
|   | <p>zugelassene Kombinationstherapie aus Trastuzumab, Cisplatin und 5-Fluorouracil oder Capecitabin empfohlen und damit auf Cisplatin als Platin-Komponente in dieser Kombinationstherapie abgestellt. Aus Sicht des G-BA lässt sich auf Basis der vorliegenden Evidenz insgesamt nicht ableiten, dass Oxaliplatin gegenüber Cisplatin anhand belastbarer Daten und entsprechenden Therapieempfehlungen in den Leitlinien regelhaft vorzuziehen wäre.</p> <p>Somit lässt sich nicht ableiten, dass die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln gegenüber den im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse regelhaft vorzuziehen wäre. Die Voraussetzungen, gemäß § 6 Abs. 2 Satz 3 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln als zweckmäßige Vergleichstherapie zu bestimmen, liegen damit nicht vor.</p> <p>In der Gesamtbetrachtung bestimmt der G-BA Trastuzumab in Kombination mit 5- Fluorouracil und Cisplatin oder Trastuzumab in Kombination mit Capecitabin und Cisplatin als zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>Die vorliegend bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie umfasst mehrere, alternative Therapieoptionen. Diese alternativen Therapieoptionen sind für die Vergleichstherapie gleichermaßen zweckmäßig.</p> |
| <p>In der Studie KEYNOTE 811 standen zwei Chemotherapie-Regime (5-FU + Cisplatin [FP] oder Capecitabin + Oxaliplatin [CAPOX]) zur patientenindividuellen Therapie nach ärztlicher Maßgabe, welche dem deutschen Therapiestandard entsprechen, zur Auswahl. Dabei hat sich</p> | <p>Aus den Tragenden Gründen, 2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens, S. 7</p> <p>Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Pembrolizumab wie folgt bewertet:</p>   |

| Allgemeine Anmerkung   | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)  |
|--|--|
| <p>die Mehrzahl (85,0 %) der Prüfarzt:innen für das Chemotherapie-Regime CAPOX entschieden.</p> <p>In der Teilpopulation (CPS <math>\geq</math> 1) zeigen die Ergebnisse des Endpunktes Gesamtüberleben einen statistisch signifikanten Unterschied (Hazard Ratio [HR] [95 %-Konfidenzintervall [KI]]: 0,77 [0,63; 0,93]; p = 0,007) zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Trastuzumab und Chemotherapie gegenüber Placebo in Kombination mit Trastuzumab und Chemotherapie. Patient:innen, welche mit Pembrolizumab in Kombination mit Trastuzumab und Chemotherapie behandelt werden, haben einen Vorteil im medianen Gesamtüberleben von 4,3 Monaten.</p> <p>Für die Studie KEYNOTE 811 wurden umfangreiche Subgruppenanalysen durchgeführt. Für die Subgruppe nach Chemotherapie (FP vs. CAPOX) wurde kein positiver Interaktionstest bei dem Gesamtüberleben beobachtet (p = 0.890). Betrachtet man dennoch die Ergebnisse, zeigt sich in der Kategorie CAPOX ein statistisch signifikanter Vorteil (HR [95 %-KI]: 0,80 [0,65; 0,99]; p = 0,044) zugunsten von Pembrolizumab. Bei FP ergibt sich ein numerischer Vorteil (HR [95 %-KI]: 0,77 [0,50; 1,21]; p = 0,260) zugunsten von Pembrolizumab. Die Behandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit Trastuzumab und CAPOX bzw. FP zeigt einen Vorteil im medianen Gesamtüberleben von 4,3 Monaten bzw. 4,2 Monaten.</p> <p>Aufgrund der geringen Fallzahl für die Kategorie FP (n = 90) ist statistisch nur ein numerischer Vorteil zu erwarten, dennoch liegt ein bedeutsamer Vorteil für Pembrolizumab vor. Hierbei ist zu betonen, dass die Effekte nach Chemotherapie (FP vs. CAPOX) gleichgerichtet sind und die Vorteile im medianen Gesamtüberleben sich gleichen. Das unterstreicht die Tatsache, dass kein positiver Interaktionstest bei dem Gesamtüberleben (p = 0.890) besteht. Zudem stimmt das HR des</p> | <p><u>Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem, nicht resezierbarem oder metastasierendem HER2- positivem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs mit PD-L1- exprimierenden Tumoren (CPS <math>\geq</math> 1); Erstlinientherapie</u></p> <p>Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p> <p>Begründung:</p> <p>Bei der vorliegenden Nutzenbewertung handelt es sich die Bewertung von Pembrolizumab als Kombinationstherapie mit Trastuzumab sowie einer Fluoropyrimidin- und Platin-basierten Chemotherapie zur Erstlinienbehandlung des lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierenden HER2-positiven Adenokarzinoms des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs bei Erwachsenen mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS <math>\geq</math> 1) infolge einer Anwendungsgebietserweiterung.</p> <p>Für den Nachweis eines Zusatznutzens von Pembrolizumab hat der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse der Phase-III-Studie KEYNOTE 811 vorgelegt.</p> <p>Die KEYNOTE 811 ist eine seit 2018 laufende, doppelblinde, randomisierte, multizentrische Studie zum Vergleich von Pembrolizumab in Kombination mit Trastuzumab und einer fluoropyrimidin- und platinbasierten Chemotherapie mit Placebo in Kombination mit Trastuzumab und einer fluoropyrimidin- und platinbasierten Chemotherapie. Als fluoropyrimidin- und platinbasiertes Chemotherapie-Regime wurden in der globalen Kohorte der Studie 5-Fluorouracil + Cisplatin (FP) oder Capecitabin + Oxaliplatin (CAPOX) eingesetzt. In der japanischen Kohorte wurde eine Kombination aus S-1</p> |

| Allgemeine Anmerkung   | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)  |
|--|--|
| <p>Gesamtüberlebens für die Kategorie FP als auch für die Teilpopulation (CPS <math>\geq</math> 1) mit 0,77 überein.</p> <p>In der Studie KEYNOTE 811 stand eine patientenindividuelle Therapie nach ärztlicher Maßgabe, welche dem deutschen Therapiestandard entspricht, zur Auswahl. Die Nutzenbewertung sollte auf Basis der Studie KEYNOTE 811 (CPS <math>\geq</math> 1) erfolgen und somit ergibt sich ein <b>Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen</b> gegenüber der zVT.</p> | <p>(Fixkombination aus Tegafur, Gimeracil und Oteracil) und Oxaliplatin verabreicht. Die Studie wird in 160 Studienzentren in Asien, Australien, Europa, und Nord- und Südamerika durchgeführt.</p> <p>In die für die Nutzenbewertung relevante globale Kohorte der Studie wurden insgesamt 698 Erwachsene mit einem lokal fortgeschrittenen, nicht resezierbarem oder metastasierendem HER2-positiven Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs eingeschlossen und im Verhältnis 1:1 randomisiert. Der Anteil der Teilpopulation der Patientinnen und Patienten, die PD-L1 exprimierende Tumoren mit einem CPS <math>\geq</math> 1 aufweisen, beträgt 298 Patientinnen und Patienten im Interventions- und 296 Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm. Der Anteil der Patientinnen und Patienten, die mit dem für die Nutzenbewertung relevanten Behandlungs-Schema Trastuzumab in Kombination mit 5-Fluoruracil und Cisplatin behandelt werden, beträgt 47 Patientinnen und Patienten im Interventions- und 43 Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm.</p> <p>Für die Studie KEYNOTE 811 liegen insgesamt 3 Datenschnitte vor:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Datenschnitt 14.07.2020: geplante Interimsanalyse nach mindestens 8,5 Monaten Beobachtungszeit nach Randomisierung von 260 Patientinnen und Patienten</li> <li>2. Datenschnitt 25.05.2022: geplante Interimsanalyse nach mindestens 542 Ereignissen im Endpunkt PFS ca. 9 Monate nach Randomisierung der letzten Patientin oder des letzten Patienten</li> <li>3. Datenschnitt 29.03.2023: geplante Interimsanalyse nach mindestens 606 Ereignissen im Endpunkt PFS nach mindestens 18 Monaten nach Randomisierung der letzten Patientin oder des letzten Patienten</li> </ol> |

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)  |
|----------------------|--|
|                      | <p>Die finale Analyse der Studie ist nach ca. 551 Ereignissen im Endpunkt Gesamtüberleben und mindestens 28 Monate nach Randomisierung der letzten Patientin oder des letzten Patienten geplant. Für die Nutzenbewertung werden die Ergebnisse des Datenschnittes vom 29.03.2023 herangezogen.</p> <p><i>Zur relevanten Teilpopulation und zur Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie</i></p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer legt im Dossier Analysen zu einer Teilpopulation der Studie KEYNOTE 811 vor, deren Patientinnen und Patienten einen CPS <math>\geq 1</math> aufweisen und mit den Chemotherapie-Regime FP oder CAPOX behandelt werden. Die vom G-BA bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie umfasst die zugelassenen Chemotherapien Trastuzumab in Kombination mit FP und Trastuzumab in Kombination mit Capecitabin und Cisplatin. Das in der Studie eingesetzte Chemotherapie-Regime CAPOX ist nicht von der zweckmäßigen Vergleichstherapie umfasst.</p> <p>Im Modul 4 des Dossiers liegen keine spezifischen Auswertungen zu der für die Nutzenbewertung relevanten Teilpopulation mit dem Behandlungs-Schema FP vor. Die Angaben zur für die Nutzenbewertung relevanten Teilpopulation liegen im Dossier im Rahmen von Subgruppenanalysen vor, da es sich bei dem gewähltem Chemotherapie-Regime (FP vs. CAPOX) um ein präspezifiziertes Subgruppenmerkmal handelt.</p> <p>Für die Beschreibung der Patientencharakteristika für die relevante Teilpopulation werden in der Nutzenbewertung näherungsweise alle Studienteilnehmenden betrachtet, die das Chemotherapie-Schema FP bekommen haben, unabhängig vom PD-L1-Status. Dabei hatten fast alle</p> |

| Allgemeine Anmerkung  | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)  |
|---|--|
|   | Patientinnen und Patienten eine metastasierende Erkrankung (94 % im Interventionsarm vs. 98 % im Vergleichsarm).   |
| <p>In der Studie KEYNOTE 811 entspricht die patientenindividuelle Wahl der Kombinationschemotherapien nach ärztlicher Maßgabe dem deutschen Therapiestandard. Die Wahl des Chemotherapie-Regimes erfolgte vor der Randomisierung durch die behandelnden Prüfärzt:innen.</p> <p>Die medizinische Rationale, weshalb die patientenindividuelle Wahl nach Ermessen der Prüfärzt:innen für CAPOX angezeigt war, wurde im Treatment Eligibility Assessment Case Report Form (CRF) dokumentiert. Insgesamt wurden in der Studie KEYNOTE 811 (CPS <math>\geq</math> 1) 593 Patient:innen behandelt. Hiervon erhielten 89 (15,0 %) Patient:innen FP und 504 (85,0 %) Patient:innen CAPOX. Der Hauptgrund für die Wahl des Chemotherapie-Regimes CAPOX war das Nutzen-Risiko-Profil (n = 249, 49,4 %). Ein weiterer Grund für die Anwendung von CAPOX war der Patientenwunsch (n = 113, 22,4 %). Bei den verbleibenden 28,2 % der Patient:innen, welche mit CAPOX behandelt wurden, gaben die Prüfärzt:innen „weitere Gründe“ als medizinische Rationale ihres patientenindividuellen Ermessens an.</p> <p>In der Studie KEYNOTE 811 stand eine patientenindividuelle Therapie nach ärztlicher Maßgabe, welche dem deutschen Therapiestandard entspricht, zur Auswahl. Die Prüfärzt:innen entschieden sich patientenindividuell und basierend auf einer medizinischen Rationale für das Chemotherapie-Regime CAPOX. Dies bekräftigt die Therapiefreiheit nach medizinisch-wissenschaftlichen Kriterien und</p> | <p><u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</u></p> <p><u>Mortalität</u></p> <p>Gesamtüberleben</p> <p>Das Gesamtüberleben ist in der Studie KEYNOTE 811 definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Tod jeglicher Ursache.</p> <p>Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Trastuzumab, 5-Fluorouracil und Cisplatin im Vergleich zu Trastuzumab in Kombination mit 5-Fluorouracil und Cisplatin. Für das Gesamtüberleben ist ein Zusatznutzen somit nicht belegt.</p> <p><u>Morbidität</u></p> <p>Symptomatik (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-STO22)</p> <p>Die Krankheitssymptomatik wird in der Studie KEYNOTE 811 mittels der Symptomskalen des krebsspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 und des Magenkarzinom-spezifischen Zusatzmoduls EORTC QLQ-STO22 erhoben. Der EORTC QLQ-STO22-Fragebogen wird in der vorliegenden Situation sowohl für die Patientinnen und Patienten mit Magenkarzinom als auch für die Patientinnen und Patienten mit einem Karzinom des gastroösophagealen Übergangs als hinreichend valide betrachtet, auch wenn der Fragebogen primär für das Magenkarzinom entwickelt wurde. Der pharmazeutische Unternehmer legt im Dossier Ereigniszeitanalysen zur Zeit bis zur ersten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte einschließlich der Rücklaufzahlen der Fragebögen nur für die von ihm</p> |

| Allgemeine Anmerkung  | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)  |
|---|--|
| <p>spiegelt den deutschen Versorgungsalltag wider. Der Einsatz von CAPOX bei der Behandlung von Patient:innen im betrachteten Anwendungsgebiet wird hiermit bestätigt. Die Nutzenbewertung sollte auf Basis der Studie KEYNOTE 811 (CPS <math>\geq 1</math>) erfolgen und somit ergibt sich ein <b>Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen</b> gegenüber der zVT.</p> | <p>betrachtete Patientenpopulation mit einem CPS <math>\geq 1</math> unabhängig vom Chemotherapie-Regime vor. Die für die Nutzenbewertung relevante Teilpopulation entspricht ca. 15 % dieser Population, somit sind die vorhandenen Angaben zu den Rücklaufquoten der Fragebögen für die relevante Teilpopulation nicht aussagekräftig und es ist keine Einschätzung zum Anteil fehlender Werte möglich. Die Daten werden daher als nicht verwertbar angesehen.</p> <p>Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)</p> <p>Der Gesundheitszustand wird mittels der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D-Fragebogens erhoben. Der pharmazeutische Unternehmer legt im Dossier Ereigniszeitanalysen zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 15 Punkte einschließlich der Rücklaufzahlen der Fragebögen nur für die von ihm betrachtete Patientenpopulation mit einem CPS <math>\geq 1</math> unabhängig vom Chemotherapie-Regime vor.</p> <p>Die für die Nutzenbewertung relevante Teilpopulation entspricht ca. 15 % dieser Population, somit sind die vorhandenen Angaben zu den Rücklaufquoten der Fragebögen für die relevante Teilpopulation nicht aussagekräftig und es ist keine Einschätzung zum Anteil fehlender Werte möglich. Die Daten werden daher als nicht verwertbar angesehen.</p> <p>Lebensqualität</p> <p>Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wird in der Studie KEYNOTE 811 mittels der Funktionsskalen des krebsspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 erhoben. Der pharmazeutische Unternehmer legt im Dossier Ereigniszeitanalysen zur Zeit bis zur ersten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte einschließlich der Rücklaufzahlen der Fragebögen nur für die von ihm betrachtete Patientenpopulation mit einem CPS <math>\geq 1</math> unabhängig vom Chemotherapie-Regime vor. Die für die</p> |



Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)  |
|----------------------|--|
|                      | <p>Nutzenbewertung relevante Teilpopulation entspricht ca. 15 % dieser Population, somit sind die vorhandenen Angaben zu den Rücklaufquoten der Fragebögen für die relevante Teilpopulation nicht aussagekräftig und es ist keine Einschätzung zum Anteil fehlender Werte möglich. Die Daten werden daher als nicht verwertbar angesehen.</p> <p><u>Nebenwirkungen</u></p> <p>Unerwünschte Ereignisse (UE) gesamt</p> <p>Bei nahezu allen Studienteilnehmenden traten unerwünschte Ereignisse auf. Die Ergebnisse werden nur ergänzend dargestellt.</p> <p>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE), schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad <math>\geq 3</math>)</p> <p>Für die Endpunkte SUE und schwere UE zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.</p> <p>Therapieabbrüche aufgrund von UE</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer legt im Dossier für den Endpunkt Therapieabbrüche aufgrund von UE Auswertungen für die relevante Teilpopulation in Form von Subgruppenanalysen vor. Anhand der Angaben ist jedoch unklar, ob es sich um Auswertungen der Zeit bis zum Abbruch aller Wirkstoffkomponenten oder Auswertungen der Zeit bis zum Abbruch <math>\geq 1</math> Wirkstoffkomponente handelt. Für die Nutzenbewertung werden Auswertungen zu der Zeit bis zum Abbruch von mindestens einer Wirkstoffkomponente als erforderlich angesehen. Die Daten werden somit als nicht verwertbar erachtet.</p> <p>Spezifische UE Herzerkrankungen (schwere UE), Immunvermittelte SUE, Immunvermittelte schwere UE</p> |

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)   |
|----------------------|---|
|                      | <p>Für die Endpunkte Herzerkrankungen (schwere UE), immunvermittelte SUE sowie für immunvermittelte schwere UEs liegen für die relevante Teilpopulation keine Auswertungen vor. Dies resultiert daraus, dass die Auswertungen zur relevanten Teilpopulation den Subgruppenanalysen des pharmazeutischen Unternehmers entnommen wurden. Vor dem Hintergrund, dass immunvermittelte UE bei der Anwendung von PD-1-Inhibitoren zu erwarten sind, werden potentiell negative Effekte zu Endpunkten der immunvermittelten UE somit nicht identifiziert.</p> <p>Weitere spezifischen UE</p> <p>Eine Auswahl gegebenenfalls weiterer spezifischer UE war nicht möglich, da die Daten zu Ereigniszeitanalysen nach PT und SOC für die relevante Teilpopulation unvollständig sind. Dies resultiert daraus, dass die Auswertungen zur relevanten Teilpopulation den Subgruppenanalysen des pharmazeutischen Unternehmers entnommen wurden.</p> <p>In der Gesamtschau der Ergebnisse zu den Nebenwirkungen lässt sich für Pembrolizumab in Kombination mit Trastuzumab, 5-Fluorouracil und Cisplatin im Vergleich zu Trastuzumab, 5-Fluorouracil und Cisplatin hinsichtlich der SUE und schweren UE (CTCAE-Grad <math>\geq 3</math>) weder ein Vorteil noch ein Nachteil feststellen. Dabei liegen allerdings keine oder keine verwertbaren Ergebnisse zu Auswertungen für die relevante Teilpopulation zu Therapieabbrüchen aufgrund von UE, Herzerkrankungen (schwere UE), Immunvermittelte SUE, Immunvermittelte schwere UE und weiteren spezifischen UE vor.</p> <p>Gesamtbewertung</p> <p>Für die Nutzenbewertung von Pembrolizumab in Kombination mit Trastuzumab sowie einer Fluoropyrimidin- und Platin-basierten</p> |

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)   |
|----------------------|---|
|                      | <p>Chemotherapie zur Erstlinienbehandlung des lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierenden HER2-positiven Adenokarzinoms des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs bei Erwachsenen mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS <math>\geq</math> 1) liegen Ergebnisse aus der Studie KEYNOTE 811 zu den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen vor.</p> <p>Für die Nutzenbewertung wird eine Teilpopulation der noch laufenden Studie herangezogen, in der Pembrolizumab in Kombination mit Trastuzumab, 5-Fluorouracil und Cisplatin mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Trastuzumab in Kombination mit 5-Fluorouracil und Cisplatin verglichen wird.</p> <p>Für das Gesamtüberleben zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied. Die Krankheitssymptomatik wurde in der Studie mit dem krebsspezifischen Fragebogen EORTC QLQ-C30 und dem Magenkarzinom-spezifischen Zusatzmoduls EORTC QLQ-STO22 erhoben. Zudem wurde der Gesundheitszustand über die EQ-5D VAS erfasst. Die jeweiligen Auswertungen sind aufgrund unbekannter Rücklaufquoten in Bezug auf die relevante Teilpopulation jedoch nicht verwertbar.</p> <p>Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie mit dem Fragebogen EORTC QLQ-C30 erhoben. Die diesbezüglichen Auswertungen sind jedoch ebenfalls aufgrund unbekannter Rücklaufquoten in Bezug auf die relevante Teilpopulation nicht verwertbar.</p> <p>Hinsichtlich der Nebenwirkungen lässt sich für Pembrolizumab in Kombination mit Trastuzumab, 5-Fluorouracil und Cisplatin im Vergleich zu Trastuzumab, 5-Fluorouracil und Cisplatin hinsichtlich der SUE und schweren UE (CTCAE-Grad <math>\geq</math> 3) weder ein Vorteil noch ein Nachteil</p> |

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)   |
|----------------------|---|
|                      | <p>feststellen. Dabei liegen allerdings keine verwertbaren Ergebnisse für die relevante Teilpopulation zu Therapieabbrüchen aufgrund von UE, Herzerkrankungen (schwere UE), Immunvermittelte SUE, Immunvermittelte schwere UE und weiteren spezifischen UE vor.</p> <p>In der Gesamtbetrachtung der vorliegenden Ergebnisse zu den patientenrelevanten Endpunkten zeigt sich für das Gesamtüberleben kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es liegen keine bewertbaren Daten zur Beurteilung der Morbidität (Krankheitssymptomatik, Gesundheitszustand) und der Lebensqualität vor. Bei den Nebenwirkungen lässt sich für die Gesamtraten der Endpunkte SUE und schwere UE (CTCAE-Grad <math>\geq 3</math>) weder ein Vor- noch Nachteil ableiten. Für weitere Endpunkte in der Kategorie Nebenwirkungen liegen keine verwertbaren Daten vor. Im Ergebnis stellt der G-BA somit fest, dass für Pembrolizumab in Kombination mit Trastuzumab, 5-Fluorouracil und Cisplatin zur Erstlinienbehandlung des lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierenden HER2-positiven Adenokarzinoms des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs bei Erwachsenen mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS <math>\geq 1</math>) ein Zusatznutzen nicht belegt ist.</p> |

### Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|--|---|
|                 | Anmerkung:<br><br>Vorgeschlagene Änderung:                 |   |

## Literaturverzeichnis

1. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Berlin 2023.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2022-B15-213. Stand: 20. Januar 2023. 2023.
3. DGHO. Onkopedia Leitlinie-Magenkarzinom 2023 [Available from: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/magenkarzinom/@@guideline/html/index.html>]; Zugriff am 05.07.2023.
4. Lordick F, Carneiro F, Cascinu S, Fleitas T, Haustermans K, Piessen G, et al. Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up☆. *Annals of Oncology*. 2022;33(10):1005-20.
5. Al-Batran SE, Kroening H, Hannig CV, Hamm T, Moorahrend E, Petersen V, et al. 2333 Trastuzumab in combination with different first-line chemotherapies for treatment of HER2-positive metastatic gastric or gastro-oesophageal junction cancer: Updated findings from the German non-interventional study HerMES. *European Journal of Cancer*. 2015;51:S444.
6. Gong J, Liu T, Fan Q, Bai L, Bi F, Qin S, et al. Optimal regimen of trastuzumab in combination with oxaliplatin/ capecitabine in first-line treatment of HER2-positive advanced gastric cancer (CGOG1001): a multicenter, phase II trial. *BMC Cancer*. 2016;16:68.
7. Ryu MH, Yoo C, Kim JG, Ryoo BY, Park YS, Park SR, et al. Multicenter phase II study of trastuzumab in combination with capecitabine and oxaliplatin for advanced gastric cancer. *Eur J Cancer*. 2015;51(4):482-8.
8. European Medicines Agency (EMA). Xeloda EPAR Product Information. ANHANG I ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS 2005.
9. Cunningham D, Starling N, Rao S, Iveson T, Nicolson M, Coxon F, et al. Capecitabine and oxaliplatin for advanced esophagogastric cancer. *N Engl J Med*. 2008;358(1):36-46.
10. Huang J, Zhao Y, Xu Y, Zhu Y, Huang J, Liu Y, et al. Comparative effectiveness and safety between oxaliplatin-based and cisplatin-based therapy in advanced gastric cancer: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Oncotarget*. 2016;7(23):34824-31.
11. Ribosepharm. Fachinformation Cisplatin.  
Stand der Information: 12.2018.
12. Ribosepharm. Fachinformation Oxaliplatin.  
Stand der Information: 02.2019
13. Al-Batran SE, Moorahrend E, Maintz C, Goetze TO, Hempel D, Thuss-Patience P, et al. Clinical Practice Observation of Trastuzumab in Patients with Human Epidermal Growth Receptor 2-Positive Metastatic Adenocarcinoma of the Stomach or Gastroesophageal Junction. *Oncologist*. 2020;25(8):e1181-e7.
14. Kleine-Budde K KM, Steinmann S, Brand T., editor Ösophagus- und Magenkarzinome – Was sagen die Daten des Klinischen Krebsregisters Niedersachsen? Qualitätskonferenz: Onkologische Versorgungsrealität Niedersachsen; 13. März 2024.
15. Lordick F R-SA, von der Heyde E, Dörfel S, Kretzschmar A, Jänicke M, Binnerer A, Siebenbach HU, Matillon C, Zahn M-O, Müller L, Lorenzen S, Potthoff K, Forstbauer H, Nusch A, Dechow T., editor Erste Prospektive Daten zu Patientencharakteristika und Therapiepräferenzen bei metastasierten gastro-ösophagealen Karzinomen 2021.

## 5.2 Stellungnahme der vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

|                   |  |
|-------------------|--|
| Datum             | 23.04.2024   |
| Stellungnahme zu  | Pembrolizumab (Keytruda)   |
| Stellungnahme von | <i>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.<br/>Hausvogteiplatz 13<br/>10117 Berlin<br/>Dr. Andrej Rasch, Paul Bussilliat</i> |

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

| Allgemeine Anmerkung   | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)                                    |
|--|--|
| <p><b>Hintergrund</b></p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 2. April 2024 eine Nutzenbewertung zu Pembrolizumab (Keytruda) von MSD Sharp &amp; Dohme GmbH veröffentlicht.</p> <p>Pembrolizumab ist in einem weiteren Anwendungsgebiet in Kombination mit Trastuzumab sowie einer Fluoropyrimidin und Platin-basierten Chemotherapie zugelassen zur Erstlinienbehandlung des lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierenden HER2-positiven Adenokarzinoms des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs bei Erwachsenen mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS <math>\geq</math> 1).</p> <p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie legt der G-BA Trastuzumab in Kombination mit Capecitabin und Cisplatin oder Trastuzumab in Kombination mit 5-Fluoruracil und Cisplatin fest.</p> <p>Das IQWiG sieht in seiner Bewertung einen Zusatznutzen als nicht belegt an, da weder positive noch negative Effekte in der herangezogenen Studie vorlägen. Der Hersteller beansprucht hingegen einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen basierend auf Vorteilen beim Gesamtüberleben sowie der Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod. Diese Ergebnisse werden jedoch vom IQWiG nicht berücksichtigt, da es eine kleinere Teilpopulation der Studie als relevant einstuft.</p> | <p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> |
| <p><b>Kriterien der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht nachvollziehbar</b></p>   | <p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>              |



Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

| Allgemeine Anmerkung   | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--|---|
| <p>Es ist grundsätzlich kritisch anzumerken, dass die vom G-BA veröffentlichten „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zwar nachvollziehbare und damit begrüßenswerte Informationen zur Recherchestrategie sowie zu Ergebnissen dieser Recherche bieten, jedoch die eigentliche Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht dargelegt werden. Dabei geht es insbesondere um die Interpretation des § 6 Abs. 3 Nr. 4 des 5. Kapitels der Verfo: „Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.“ Um die Entscheidung des G-BA zur Festlegung bzw. zur Änderung der zVT nachvollziehen zu können, sind hierzu tragende Gründe für die Festlegung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie notwendig. Diese sollten regelhaft vom G-BA zusammen mit den „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zur Verfügung gestellt werden.</p> |   |

### Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|--|---|
|                 | Anmerkung:<br><br>Vorgeschlagene Änderung:   |   |
|                 | Anmerkung:<br><br>Vorgeschlagene Änderung:   |   |

Literatur:

### 5.3 Stellungnahme der AIO, DGHO, DGVS

|                   |                                    |
|-------------------|------------------------------------|
| Datum             | 23. April 2024                     |
| Stellungnahme zu  | Pembrolizumab, Magenkarzinom HER2+ |
| Stellungnahme von | <i>AIO, DGHO, DGVS</i>             |

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: AIO Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie

DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie,

DGVS Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten

| Allgemeine Anmerkung   |  | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |                    |              |                    |       |  |              |                    |              |                    |   |  |              |         |              |   |   |  |  |  |
|--|--|---|--------------------|--------------|--------------------|-------|--|--------------|--------------------|--------------|--------------------|---|--|--------------|---------|--------------|---|---|--|--|--|
| <p><b>1. Zusammenfassung</b></p> <p>Die frühe Nutzenbewertung von Pembrolizumab (Keytruda®) ist ein weiteres Verfahren der frühen Nutzenbewertung für ein neues Arzneimittel zur systemischen Therapie des Adenokarzinoms des Magens und des gastroösophagealen Übergangs. Pembrolizumab wird angewendet in Kombination mit Trastuzumab sowie einer Fluoropyrimidin- und Platin-basierter Chemotherapie zur Erstlinienbehandlung des lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierenden HER2+ Adenokarzinoms des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs bei PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS <math>\geq</math> 1). Der G-BA hat das IQWiG mit dem Bericht beauftragt. Subgruppen, zweckmäßige Vergleichstherapie sowie Bewertungsvorschläge sind in Tabelle 1 zusammengefasst.</p> <p><b>Tabelle 1: Vorschläge zum Zusatznutzen von Trastuzumab Pembrolizumab</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Subgruppen</th> <th rowspan="2">ZVT</th> <th colspan="2">pU</th> <th colspan="2">IQWiG</th> </tr> <tr> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnissicherheit</th> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnissicherheit</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>-</td> <td>Trastuzumab + Capecitabin und Cisplatin oder<br/>Trastuzumab + 5-FU und Cisplatin</td> <td>beträchtlich</td> <td>Hinweis</td> <td>nicht belegt</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table> <p>Legende: pU – pharmazeutischer Unternehmer, ZVT – zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Unsere Anmerkungen sind:</p> |  | Subgruppen  | ZVT                | pU           |                    | IQWiG |  | Zusatznutzen | Ergebnissicherheit | Zusatznutzen | Ergebnissicherheit | - | Trastuzumab + Capecitabin und Cisplatin oder<br>Trastuzumab + 5-FU und Cisplatin | beträchtlich | Hinweis | nicht belegt | - | <p>Die zusammenfassenden Ausführungen der Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.</p> |  |  |  |
| Subgruppen   | ZVT  |   |                    | pU           |                    | IQWiG |  |              |                    |              |                    |   |  |              |         |              |   |   |  |  |  |
|  |  | Zusatznutzen  | Ergebnissicherheit | Zusatznutzen | Ergebnissicherheit |       |  |              |                    |              |                    |   |  |              |         |              |   |   |  |  |  |
| -  | Trastuzumab + Capecitabin und Cisplatin oder<br>Trastuzumab + 5-FU und Cisplatin | beträchtlich  | Hinweis            | nicht belegt | -                  |       |  |              |                    |              |                    |   |  |              |         |              |   |   |  |  |  |

Stellungnehmer: AIO Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie

DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie,

DGVS Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten

| Allgemeine Anmerkung   | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--|---|
| <ul style="list-style-type: none"><li>• Die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie umfasst alle zugelassenen Arzneimittel. Sie enthält jetzt keine Oxaliplatin-haltigen Therapieschemata. Das entspricht nicht der Versorgung. Basis in der systemischen Erstlinientherapie von Patientinnen und Patienten (Pat.) mit lokal fortgeschrittenem, nicht resezierbarem oder metastasiertem, HER2-negativem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs ist die Chemotherapie-Doublette aus einem Fluoropyrimidin (5-Fluorouracil oder Capecitabin, FP) und einem Platinanalogon (Cisplatin oder Oxaliplatin). Bei der Wahl der Systemtherapie für Adenokarzinome des oberen GI Traktes spielt die Lokalisation gastroösophagealer Übergang oder Magen keine entscheidende Rolle. Abhängig von Risikoprofil, Vorerkrankungen und Nebenwirkungsprofil des individuellen Patienten werden sowohl Cisplatin, wie auch Oxaliplatin in Kombination mit 5-FU als auch Capecitabin eingesetzt. Mehrheitlich werden Kombinationen mit Oxaliplatin verwendet. Es ist schwer nachvollziehbar, warum Oxaliplatin als Kombinationstherapie im Verfahren zu Nivolumab in der Erstlinientherapie aufgeführt wurde, aber in diesem Verfahren nicht akzeptiert wird (Vorgangsnummer 2021-12-01-D-762).</li><li>• Basis der frühen Nutzenbewertung sind die Daten der internationalen, randomisierten, Placebo-kontrollierten Studie KEYNOTE 811 zum Vergleich einer Kombination von Pembrolizumab mit Trastuzumab sowie FP- und Platin-haltiger Chemotherapie vs Trastuzumab plus Chemotherapie.</li><li>• Die Hinzunahme von Pembrolizumab führte zur Steigerung der Ansprechrate, zur signifikanten Verlängerung des progressionsfreien Überlebens und der Gesamtüberlebenszeit.</li><li>• Das Nebenwirkungsprofil von Pembrolizumab entspricht den bisherigen Erfahrungen. Die Rate von Therapieabbrüchen aufgrund unerwünschter Ereignisse lag im Pembrolizumab-Arm höher als im Placebo-Arm.</li></ul> |   |

Stellungnehmer: AIO Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie

DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie,

DGVS Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten

| Allgemeine Anmerkung   | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)                                      |
|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>In der Bewertung des klinischen Nutzens auf der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale v1.1 erhält Pembrolizumab aus der Studie KEYNOTE 811 den Grad 2 (Skala 1 (niedrig) – 5 (hoch)).</li> </ul> <p>Die Immuncheckpoint-Inhibitoren gehören auch bei Pat. mit HER2+, PD-L1+, fortgeschrittenem Adenokarzinom von Magen oder gastroösophagealem Übergang jetzt zum Standard in der Erstlinientherapie.</p>  |  |
| <p><b>2. Einleitung</b></p> <p>Das Magenkarzinom gehört zu den häufigen malignen Erkrankungen. Wie in anderen Teilen der westlichen Welt nimmt die Inzidenz auch in Deutschland in den letzten Jahrzehnten kontinuierlich ab. Männer sind doppelt so häufig betroffen wie Frauen. Die Prognose der Pat. wird vor allem vom Stadium, aber auch von Histologie, Allgemeinzustand und Komorbidität bestimmt.</p> <p>In frühen und lokal begrenzten Stadien ist der Therapieanspruch kurativ, im metastasierten Stadium besteht nach dem heutigen Stand des Wissens keine kurative Therapieoption [1-3]. Vor Einleitung einer systemischen Therapie im fortgeschrittenen/metastasierten Stadium ist der HER2 Status zu überprüfen, da dieser Auswirkungen auf die Therapiemöglichkeiten hat.</p> | <p>Die einleitenden Ausführungen der Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.</p> |
| <p><b>3. Stand des Wissens</b></p> <p>Ein aktueller Therapiealgorithmus ist in Abbildung 1 dargestellt.</p> <p><i>Abbildung 1: Erstlinientherapie des fortgeschrittenen Magenkarzinoms [2]</i></p>   | <p>Die Ausführungen der Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.</p>              |

Stellungnehmer: AIO Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie

DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie,

DGVS Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten

| Allgemeine Anmerkung   | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--|---|
| <p><b>Algorithmus für die Erstlinientherapie des fortgeschrittenen Magenkarzinoms</b></p> <pre>graph TD; A[Fortgeschrittenes Magenkarzinom] --&gt; B[Erstlinientherapie]; B --&gt; C[Platin-Fluoropyrimidin Doublette Chemotherapie]; C --&gt; D[HER2+ / PD-L1-]; C --&gt; E[HER2+ / PD-L1+]; C --&gt; F[HER2- / PD-L1+]; C --&gt; G[MSI-H/dMMR]; D --&gt; H[plus Trastuzumab]; E --&gt; I[plus Trastuzumab und Pembrolizumab]; F --&gt; J[plus Nivolumab oder Pembrolizumab]; G --&gt; K[plus Nivolumab oder Pembrolizumab];</pre> <p>Legende:<br/><sup>1</sup> Nivolumab in Europa zugelassen bei PD-L1 CPS <math>\geq 5</math> entsprechend Checkmate-649-Studie; <sup>2</sup> Pembrolizumab in Europa zugelassen bei Adenokarzinomen des Ösophagus bei PD-L1 CPS <math>\geq 10</math> entsprechend Keynote-590-Studie und bei HER2 positiven Adenokarzinomen des Magens und ösophago-gastralen Übergangs bei PD-L1 CPS <math>\geq 1</math> entsprechend Keynote-859-Studie und Keynote 811-Studie.</p> <p>Pembrolizumab ist ein Anti-PD-L1-Antikörper. Pembrolizumab war bereits zugelassen zur Monotherapie des nicht-resezierbaren oder metastasierten Magenkarzinoms mit hochfrequenter Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H) oder mit einer Mismatch-Reparatur Defizienz (dMMR) und einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach einer vorherigen Therapie. Pembrolizumab ist ebenfalls zugelassen in der Erstlinientherapie des fortgeschrittenen, HER2- Magenkarzinoms.</p> |   |

Stellungnehmer: AIO Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie

DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie,

DGVS Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten

| Allgemeine Anmerkung   |   |  |  |                |  |   |   | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |              |           |               |                |                 |  |  |                 |   |  |  |     |  |   |   |  |  |
|--|---|--|--|----------------|--|---|---|---|--------------|-----------|---------------|----------------|-----------------|--|--|-----------------|---|--|--|-----|--|---|---|--|--|
| <p>Daten aus Phase-III-Studien zur Kombination mit Trastuzumab und Chemotherapie in der Erstlinientherapie des HER2+ Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs sind in Tabelle 2 zusammengefasst.</p> <p><b>Tabelle 2: Therapie mit Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie bei Pat. mit HER2+, PD-L1+, fortgeschrittenem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergang</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Studie</th> <th>Risikogruppe</th> <th>Kontrolle</th> <th>Neue Therapie</th> <th>N<sup>1</sup></th> <th>RR<sup>2</sup></th> <th>PFÜ<sup>3</sup><br/>(HR<sup>4</sup>)</th> <th>ÜLZ<sup>5</sup><br/>(HR<sup>3</sup>)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>KEYNOTE 811 [4]</td> <td>fortgeschritten nicht resezierbar, oder metastasiert, HER2+, PD-L1 ≥1</td> <td>Cisplatin + 5FU<br/>oder<br/>Oxaliplatin + Capecitabin</td> <td>Cisplatin + 5FU<br/>oder<br/>Oxaliplatin + Capecitabin + Pembrolizumab</td> <td>594</td> <td>58,4<sup>6</sup> vs 73,2<br/><br/>p = 0,001</td> <td>7,3 vs 10,9<br/><br/>0,69<sup>7</sup><br/><br/>p &lt; 0,001</td> <td>15,7 vs 20,0<br/><br/>0,77<br/><br/>p = 0,007</td> </tr> </tbody> </table> |   |  |  |                |  |   |   | Studie  | Risikogruppe | Kontrolle | Neue Therapie | N <sup>1</sup> | RR <sup>2</sup> | PFÜ <sup>3</sup><br>(HR <sup>4</sup> ) | ÜLZ <sup>5</sup><br>(HR <sup>3</sup> ) | KEYNOTE 811 [4] | fortgeschritten nicht resezierbar, oder metastasiert, HER2+, PD-L1 ≥1 | Cisplatin + 5FU<br>oder<br>Oxaliplatin + Capecitabin | Cisplatin + 5FU<br>oder<br>Oxaliplatin + Capecitabin + Pembrolizumab | 594 | 58,4 <sup>6</sup> vs 73,2<br><br>p = 0,001 | 7,3 vs 10,9<br><br>0,69 <sup>7</sup><br><br>p < 0,001 | 15,7 vs 20,0<br><br>0,77<br><br>p = 0,007 |  |  |
| Studie   | Risikogruppe  | Kontrolle  | Neue Therapie  | N <sup>1</sup> | RR <sup>2</sup>                            | PFÜ <sup>3</sup><br>(HR <sup>4</sup> )                | ÜLZ <sup>5</sup><br>(HR <sup>3</sup> )    |   |              |           |               |                |                 |  |  |                 |   |  |  |     |  |   |   |  |  |
| KEYNOTE 811 [4]  | fortgeschritten nicht resezierbar, oder metastasiert, HER2+, PD-L1 ≥1 | Cisplatin + 5FU<br>oder<br>Oxaliplatin + Capecitabin | Cisplatin + 5FU<br>oder<br>Oxaliplatin + Capecitabin + Pembrolizumab | 594            | 58,4 <sup>6</sup> vs 73,2<br><br>p = 0,001 | 7,3 vs 10,9<br><br>0,69 <sup>7</sup><br><br>p < 0,001 | 15,7 vs 20,0<br><br>0,77<br><br>p = 0,007 |   |              |           |               |                |                 |  |  |                 |   |  |  |     |  |   |   |  |  |
| <p><sup>1</sup> N - Anzahl Pat.; <sup>2</sup> RR - Remissionsrate in %; <sup>3</sup> PFÜ - progressionsfreie Überlebenszeit, in Monaten; <sup>4</sup> HR - Hazard Ratio; <sup>5</sup> ÜLZ - Gesamtüberlebenszeit, in Monaten; <sup>6</sup> Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für neue Therapie; <sup>7</sup> Hazard Ratio für neue Therapie; <sup>8</sup> n.e. – Median nicht erreicht;</p>   |   |  |  |                |  |   |   |   |              |           |               |                |                 |  |  |                 |   |  |  |     |  |   |   |  |  |



## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: AIO Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie

DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie,

DGVS Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)  |
|--------------|---|--|
|              | <p><b>4. Dossier und Bewertung von Pembrolizumab</b></p> <p><b>4.1. Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)</b></p> <p>Standard in der Erstlinienchemotherapie des fortgeschrittenen nichtresezierbaren oder metastasierten Adenokarzinom von Magen oder gastroösophagealem Übergang ist eine Chemotherapie-Doublette. Diese beinhaltet</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fluoropyrimidin: 5-FU, Capecitabin</li> <li>• Platin: Cisplatin, Oxaliplatin</li> </ul> <p>Zahlreiche randomisierte und kontrollierte Studien zeigen mindestens Gleichwertigkeit von Oxaliplatin und Cisplatin hinsichtlich der Wirksamkeit (Ansprechrate, Progressions-freies und Gesamtüberleben) bei Patienten mit Magenkarzinom im fortgeschrittenen Stadium. Oxaliplatin zeigt im Vergleich zu Cisplatin ein insgesamt besseres Sicherheits- und Nebenwirkungsprofil. Vorteile von Oxaliplatin sind eine geringere Rate und Schwere von Übelkeit und Erbrechen, deutlich seltener Schädigung der Niere und keine Schädigung des Gehörs. Oxaliplatin hat sich deshalb, und auch wegen der einfacheren Anwendbarkeit, in der</p> | <p>Die Ausführungen der Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>Aus den Tragenden Gründen, 2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie, S. 4 f.:</p> <p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:</p> <p><u>Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem, nicht resezierbarem oder metastasierendem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS <math>\geq</math> 1); Erstlinientherapie</u></p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie für Pembrolizumab in Kombination mit Trastuzumab</p> |

Stellungnehmer: AIO Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie

DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie,

DGVS Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung                                   | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)  |
|-----------------|--|--|
|                 | klinischen Routineversorgung in Deutschland, Europa und weiten Teilen der Welt durchgesetzt. | sowie einer Fluoropyrimidin- und Platin-basierten Chemotherapie:<br><ul style="list-style-type: none"><li>- Trastuzumab in Kombination mit Capecitabin und Cisplatin</li></ul> oder <ul style="list-style-type: none"><li>- Trastuzumab in Kombination mit 5-Fluoruracil und Cisplatin</li></ul> Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA und § 6 Abs. 2 AM-NutzenV:<br><br>Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen. Bei der |

Stellungnehmer: AIO Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie

DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie,

DGVS Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)   |
|-----------------|--|---|
|                 |  | <p>Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:</p> <ol style="list-style-type: none"><li>1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.</li><li>2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.</li><li>3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.</li><li>4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse</li></ol> |

Stellungnehmer: AIO Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie

DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie,

DGVS Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)  |
|-----------------|--|--|
|                 |  | <p>zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.</p> <p>Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV ist bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf die tatsächliche Versorgungssituation, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde, abzustellen. Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 AM-NutzenV kann der G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmen, wenn er im Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 7 Absatz 4 feststellt, dass diese nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im zu bewertenden Anwendungsgebiet als Therapiestandard oder als Teil des Therapiestandards in der Versorgungssituation, auf die nach Satz 2 abzustellen ist, gilt und</p> |

Stellungnehmer: AIO Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie

DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie,

DGVS Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)   |
|-----------------|--|---|
|                 |  | <p>1. erstmals mit dem zu bewertenden Arzneimittel ein im Anwendungsgebiet zugelassenes Arzneimittel zur Verfügung steht,</p> <p>2. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist oder</p> <p>3. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse für relevante Patientengruppen oder Indikationsbereiche den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist.</p> <p>Eine zweckmäßige Vergleichstherapie kann auch eine nichtmedikamentöse Therapie, die bestmögliche unterstützende Therapie einschließlich einer symptomatischen oder</p> |

Stellungnehmer: AIO Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie

DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie,

DGVS Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)  |
|-----------------|--|--|
|                 |  | <p>palliativen Behandlung oder das beobachtende Abwarten sein.</p> <p>Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA und § 6 Abs. 2 AM-NutzenV:<br/>[...] zu 4. [...]</p> <p>Es liegt eine gemeinsame schriftliche Äußerung der Arbeitsgemeinschaft für Internistische Onkologie (AIO) der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG), der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) und der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie und Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) vor.</p> <p>[...]</p> <p>Gemäß aktuellen Leitlinien und schriftlicher Äußerung der wissenschaftlichmedizinischen Fachgesellschaften zur Frage der Vergleichstherapie ist für Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem, nicht resezierbarem oder metastasierendem Adenokarzinom des Magens</p> |

Stellungnehmer: AIO Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie

DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie,

DGVS Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)  |
|-----------------|--|--|
|                 |  | <p>oder des gastroösophagealen Übergangs der HER2-Status entscheidend.</p> <p>Bei HER2-positiven Patientinnen und Patienten soll laut deutscher S3-Leitlinie sowie internationalen Leitlinien im Rahmen einer palliativen Erstlinienbehandlung eine Cisplatin-/Fluoropyrimidin-basierte Therapie um Trastuzumab ergänzt werden. Diese Empfehlung leitet sich im Wesentlichen aus den Resultaten der ToGA-Studie ab. Die Ergebnisse dieser randomisierten Phase-III-Studie zeigten, dass der Zusatz von Trastuzumab zur Chemotherapie bestehend aus Capecitabin plus Cisplatin oder 5-Fluorouracil plus Cisplatin bei Patientinnen und Patienten mit positivem HER2-Status eine signifikante Verbesserung der medianen Überlebenszeit im Vergleich zur alleinigen Chemotherapie bewirkte.</p> <p>Die ToGA-Studie führte zur Zulassung von Trastuzumab in Kombination mit Capecitabin oder 5-Fluorouracil und Cisplatin zur Behandlung von</p> |

Stellungnehmer: AIO Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie

DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie,

DGVS Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)   |
|-----------------|--|---|
|                 |  | <p>erwachsenen Patienten mit HER2-positivem metastasiertem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs, die bisher keine Krebstherapie gegen ihre metastasierte Erkrankung erhalten haben. Die Wirkstoffe Capecitabin und 5- Fluorouracil sind zusätzlich für das fortgeschrittene Magenkarzinom zugelassen.</p> <p>Laut den schriftlichen und mündlichen Ausführungen der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften besteht die Basis in der systemischen Erstlinientherapie beim fortgeschrittenen Magenkarzinom aus einer Chemotherapie-Doublette aus einem Fluoropyrimidin (5-Fluorouracil oder Capecitabin) und einem Platin-Analogen (Cisplatin oder Oxaliplatin). In der schriftlichen Stellungnahme des Stellungnahmeverfahrens wurde ausgeführt, dass bei der Wahl der Systemtherapie für Adenokarzinome des oberen Gastrointestinaltraktes die Lokalisation gastroösophagealer Übergang oder Magen keine</p> |



Stellungnehmer: AIO Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie

DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie,

DGVS Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)   |
|-----------------|--|---|
|                 |  | <p>entscheidende Rolle spielen. Die Wirkstoffe Oxaliplatin und Cisplatin seien hinsichtlich der Wirksamkeit mindestens als gleichwertig zu betrachten. Oxaliplatin zeige im Vergleich zu Cisplatin ein insgesamt besseres Sicherheits- und Nebenwirkungsprofil. Vorteile von Oxaliplatin seien eine geringere Rate und Schwere von Übelkeit und Erbrechen und eine weniger ausgeprägte Beeinträchtigung der Nierenfunktion und des Gehörs, was zur Folge habe, dass Oxaliplatin in der Versorgung bevorzugt eingesetzt werde.</p> <p>Die gemäß der schriftlichen Ausführungen der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften zur Frage der Vergleichstherapie und im Stellungnahmeverfahren genannten Platin- und Fluoropyrimidin-basierten Chemotherapien umfassen somit sowohl zugelassene als auch für das vorliegende Anwendungsgebiet nicht zugelassene Arzneimittel – hier: Oxaliplatin. Der Wirkstoff Oxaliplatin ist in einer Kombinationstherapie mit Trastuzumab nicht zugelassen. In den vorliegenden</p> |

Stellungnehmer: AIO Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie

DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie,

DGVS Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)  |
|-----------------|--|--|
|                 |  | <p>nationalen und internationalen Leitlinien wird primär die zugelassene Kombinationstherapie aus Trastuzumab, Cisplatin und 5-Fluorouracil oder Capecitabin empfohlen und damit auf Cisplatin als Platin-Komponente in dieser Kombinationstherapie abgestellt. Aus Sicht des G-BA lässt sich auf Basis der vorliegenden Evidenz insgesamt nicht ableiten, dass Oxaliplatin gegenüber Cisplatin anhand belastbarer Daten und entsprechenden Therapieempfehlungen in den Leitlinien regelhaft vorzuziehen wäre.</p> <p>Somit lässt sich nicht ableiten, dass die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln gegenüber den im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse regelhaft vorzuziehen wäre. Die Voraussetzungen, gemäß § 6 Abs. 2 Satz 3 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln als zweckmäßige</p> |

Stellungnehmer: AIO Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie

DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie,

DGVS Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)  |
|-----------------|---|--|
|                 |   | <p>Vergleichstherapie zu bestimmen, liegen damit nicht vor.</p> <p>In der Gesamtbetrachtung bestimmt der G-BA Trastuzumab in Kombination mit 5- Fluorouracil und Cisplatin oder Trastuzumab in Kombination mit Capecitabin und Cisplatin als zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>Die vorliegend bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie umfasst mehrere, alternative Therapieoptionen. Diese alternativen Therapieoptionen sind für die Vergleichstherapie gleichermaßen zweckmäßig.</p> |
|                 | <p><b>4. 2. Studien</b></p> <p>Basis der frühen Nutzenbewertung ist die internationale, randomisierte, Placebo-kontrollierte Studie KEYNOTE 811. Deutsche Zentren waren an der Studie beteiligt. Die Ergebnisse wurden in Peer-Review-Journals publiziert [4]. Im Dossier wird die zulassungsrelevante Population der PD-L1-positiven Pat. ausgewertet.</p> | <p>Die Ausführungen der Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.</p>  |

Stellungnehmer: AIO Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie

DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie,

DGVS Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung   | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)   |
|-----------------|--|---|
|                 | <p><b>4. 3. Endpunkte</b></p> <p><b>4. 3. 1. Überlebenszeit</b></p> <p>Die Gesamtüberlebenszeit ist der wichtigste Parameter bei Pat. mit rezidiviertem/refraktärem Magenkarzinom. Die Gesamtüberlebenszeit war einer der beiden ko-primären Endpunkte von KEYNOTE 811. Die Hinzunahme von Pembrolizumab führte zur signifikanten Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit. Der Effekt ist nachhaltig: nach 24 Monaten wird der Anteil von überlebenden Pat. mit 42,5% im Pembrolizumab und mit 35,8% im Placebo-Arm berechnet.</p> | <p>Aus den Tragenden Gründen, 2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens, S. 9:</p> <p><u>Mortalität</u></p> <p>Gesamtüberleben</p> <p>Das Gesamtüberleben ist in der Studie KEYNOTE 811 definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Tod jeglicher Ursache. Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Trastuzumab, 5-Fluorouracil und Cisplatin im Vergleich zu Trastuzumab in Kombination mit 5-Fluorouracil und Cisplatin. Für das Gesamtüberleben ist ein Zusatznutzen somit nicht belegt.</p> |

Stellungnehmer: AIO Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie

DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie,

DGVS Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung   | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)   |
|-----------------|--|---|
|                 | <p><b>4. 3. 2. Morbidität</b></p> <p><b>4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben / Remissionsrate</b></p> <p>Das progressionsfreie Überleben war einer der beiden ko-primären Endpunkte von KEYNOTE 811. Sie wurde signifikant verlängert (HR 0,69; Median 3,6 Monate).</p> <p>Die Ansprechrate lag bei 73,2%.</p> | <p>Aus den Tragenden Gründen, 2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens, S. 9 f.:</p> <p><u>Morbidität</u></p> <p>Symptomatik (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-STO22)</p> <p>Die Krankheitssymptomatik wird in der Studie KEYNOTE 811 mittels der Symptomskalen des krebsspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 und des Magenkarzinom-spezifischen Zusatzmoduls EORTC QLQ-STO22 erhoben. Der EORTC QLQ-STO22-Fragebogen wird in der vorliegenden Situation sowohl für die Patientinnen und Patienten mit Magenkarzinom als auch für die Patientinnen und Patienten mit einem Karzinom des gastroösophagealen Übergangs als hinreichend valide betrachtet, auch wenn der Fragebogen primär für das Magenkarzinom entwickelt wurde.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer legt im Dossier Ereigniszeitanalysen zur Zeit bis zur ersten</p> |

Stellungnehmer: AIO Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie

DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie,

DGVS Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)   |
|-----------------|--|---|
|                 |  | <p>Verschlechterung um mindestens 10 Punkte einschließlich der Rücklaufzahlen der Fragebögen nur für die von ihm betrachtete Patientenpopulation mit einem CPS <math>\geq 1</math> unabhängig vom Chemotherapie-Regime vor. Die für die Nutzenbewertung relevante Teilpopulation entspricht ca. 15 % dieser Population, somit sind die vorhandenen Angaben zu den Rücklaufquoten der Fragebögen für die relevante Teilpopulation nicht aussagekräftig und es ist keine Einschätzung zum Anteil fehlender Werte möglich. Die Daten werden daher als nicht verwertbar angesehen.</p> <p>Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)</p> <p>Der Gesundheitszustand wird mittels der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D-Fragebogens erhoben. Der pharmazeutische Unternehmer legt im Dossier Ereigniszeitanalysen zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 15 Punkte einschließlich der Rücklaufzahlen der Fragebögen nur für die von ihm betrachtete</p> |

Stellungnehmer: AIO Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie

DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie,

DGVS Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)  |
|-----------------|---|--|
|                 |   | <p>Patientenpopulation mit einem CPS <math>\geq 1</math> unabhängig vom Chemotherapie-Regime vor. Die für die Nutzenbewertung relevante Teilpopulation entspricht ca. 15 % dieser Population, somit sind die vorhandenen Angaben zu den Rücklaufquoten der Fragebögen für die relevante Teilpopulation nicht aussagekräftig und es ist keine Einschätzung zum Anteil fehlender Werte möglich. Die Daten werden daher als nicht verwertbar angesehen.</p>   |
|                 | <p><b>4. 3. 2. 2. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome</b></p> <p>Lebensqualität und Patient-Reported-Outcome wurden mittels der validierten Fragebogens EORTC-QLQ-C30 und EORTC-QLQ-STO22 erhoben. Hier zeigen sich nur wenige Veränderungen. Beim Endpunkt ‚soziale Funktion‘ ergibt sich ein signifikanter Effekt zuungunsten von Pembrolizumab, bei der emotionalen Funktion ein signifikanter Effekt zugunsten von Pembrolizumab.</p> | <p>Aus den Tragenden Gründen, 2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens, S. 10:</p> <p><b>Lebensqualität</b></p> <p>Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wird in der Studie KEYNOTE 811 mittels der Funktionsskalen des krebspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 erhoben. Der pharmazeutische Unternehmer legt im Dossier Ereigniszeitanalysen zur Zeit bis zur ersten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte einschließlich der Rücklaufzahlen der Fragebögen nur für die von ihm betrachtete</p> |

Stellungnehmer: AIO Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie

DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie,

DGVS Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung   | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)  |
|-----------------|--|--|
|                 |  | <p>Patientenpopulation mit einem CPS <math>\geq 1</math> unabhängig vom Chemotherapie-Regime vor. Die für die Nutzenbewertung relevante Teilpopulation entspricht ca. 15 % dieser Population, somit sind die vorhandenen Angaben zu den Rücklaufquoten der Fragebögen für die relevante Teilpopulation nicht aussagekräftig und es ist keine Einschätzung zum Anteil fehlender Werte möglich. Die Daten werden daher als nicht verwertbar angesehen.</p> |
|                 | <p><b>4. 3. 3. Nebenwirkungen</b></p> <p>Schwere unerwünschte Ereignisse traten in der Gesamtpopulation von KEYNOTE 811 bei 58% der Pat. im Pembrolizumab- und bei 51% im Placebo-Arm auf. Die häufigsten Nebenwirkungen waren Diarrhoe, Übelkeit und Anämie. Diese traten in den beiden Studienarmen gleich häufig auf.</p> <p>Die Rate von Therapieabbrüchen aufgrund von Nebenwirkungen lag bei 42,6% im Pembrolizumab-versus 36,6% im Placebo-Arm.</p> | <p>Aus den Tragenden Gründen, 2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens, S. 10 f.:</p> <p><b>Nebenwirkungen</b></p> <p>Unerwünschte Ereignisse (UE) gesamt</p> <p>Bei nahezu allen Studienteilnehmenden traten unerwünschte Ereignisse auf. Die Ergebnisse werden nur ergänzend dargestellt.</p> <p>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE), schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad <math>\geq 3</math>)</p>                       |



Stellungnehmer: AIO Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie

DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie,

DGVS Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)   |
|-----------------|--|---|
|                 |  | <p>Für die Endpunkte SUE und schwere UE zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.</p> <p>Therapieabbrüche aufgrund von UE</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer legt im Dossier für den Endpunkt Therapieabbrüche aufgrund von UE Auswertungen für die relevante Teilpopulation in Form von Subgruppenanalysen vor. Anhand der Angaben ist jedoch unklar, ob es sich um Auswertungen der Zeit bis zum Abbruch aller Wirkstoffkomponenten oder Auswertungen der Zeit bis zum Abbruch <math>\geq 1</math> Wirkstoffkomponente handelt. Für die Nutzenbewertung werden Auswertungen zu der Zeit bis zum Abbruch von mindestens einer Wirkstoffkomponente als erforderlich angesehen. Die Daten werden somit als nicht verwertbar erachtet.</p> <p>Spezifische UE</p> |

Stellungnehmer: AIO Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie

DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie,

DGVS Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)   |
|-----------------|--|---|
|                 |  | <p>Herzerkrankungen (schwere UE), Immunvermittelte SUE, Immunvermittelte schwere UE</p> <p>Für die Endpunkte Herzerkrankungen (schwere UE), immunvermittelte SUE sowie für immunvermittelte schwere UEs liegen für die relevante Teilpopulation keine Auswertungen vor. Dies resultiert daraus, dass die Auswertungen zur relevanten Teilpopulation den Subgruppenanalysen des pharmazeutischen Unternehmers entnommen wurden. Vor dem Hintergrund, dass immunvermittelte UE bei der Anwendung von PD-1-Inhibitoren zu erwarten sind, werden potentiell negative Effekte zu Endpunkten der immunvermittelten UE somit nicht identifiziert.</p> <p>Weitere spezifischen UE</p> <p>Eine Auswahl gegebenenfalls weiterer spezifischer UE war nicht möglich, da die Daten zu Ereigniszeitanalysen nach PT und SOC für die relevante Teilpopulation unvollständig sind. Dies resultiert daraus, dass die Auswertungen zur relevanten Teilpopulation den Subgruppenanalysen</p> |

Stellungnehmer: AIO Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie

DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie,

DGVS Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)   |
|-----------------|--|---|
|                 |  | <p>des pharmazeutischen Unternehmers entnommen wurden.</p> <p>In der Gesamtschau der Ergebnisse zu den Nebenwirkungen lässt sich für Pembrolizumab in Kombination mit Trastuzumab, 5-Fluorouracil und Cisplatin im Vergleich zu Trastuzumab, 5-Fluorouracil und Cisplatin hinsichtlich der SUE und schweren UE (CTCAE-Grad <math>\geq 3</math>) weder ein Vorteil noch ein Nachteil feststellen. Dabei liegen allerdings keine oder keine verwertbaren Ergebnisse zu Auswertungen für die relevante Teilpopulation zu Therapieabbrüchen aufgrund von UE, Herzerkrankungen (schwere UE), Immunvermittelte SUE, Immunvermittelte schwere UE und weiteren spezifischen UE vor.</p> |

Stellungnehmer: AIO Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie

DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie,

DGVS Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung   | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)                         |
|-----------------|--|---|
|                 | <p><b>4. 4. Bericht des IQWiG</b></p> <p>Im Bericht des IQWiG wird der Zusatznutzen von Pembrolizumab bei der Gesamtüberlebenszeit mit ‚erheblich‘ bewertet. Die vorgelegten Daten zu den Endpunkten der Morbidität, der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu den Nebenwirkungen werden als nicht geeignet angesehen. Diese Einschätzung führt in der Gesamtbewertung dazu, dass in der Nutzen-Schaden-Abwägung insgesamt eine Quantifizierung des Zusatznutzens nicht möglich sei.</p> <p>Der Bericht wurde ohne Beteiligung von Pat. erstellt.</p>                               | <p>Die Ausführungen der Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.</p> |
|                 | <p><b>4. 4. Bericht des IQWiG</b></p> <p>Die Bewertung fokussiert auf die Verwendung von CAPOX in der Zulassungsstudie. Oxaliplatin ist nicht in der ZVT aufgeführt. Dies führt in der Bewertung des IQWiG dazu, dass in der Nutzen-Schaden-Abwägung insgesamt eine Quantifizierung des Zusatznutzens nicht möglich sei.</p> <p>Die Kombination Capecitabin + Oxaliplatin ist nicht in der ZVT abgebildet, wurde aber vom IQWiG in mindestens einem früheren Verfahren zum fortgeschrittenen Magenkarzinom mitbewertet.</p> <p>Der Bericht wurde ohne Beteiligung von Pat. erstellt.</p> | <p>Die Ausführungen der Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.</p> |

Stellungnehmer: AIO Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie

DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie,

DGVS Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)                         |
|-----------------|---|---|
|                 | <p><b>5. Kombinationstherapie</b></p> <p>Pembrolizumab wird regelhaft in Kombination mit Trastuzumab sowie einer Fluoropyrimidin- und Platin-haltigen Chemotherapie eingesetzt.</p>   | <p>Die Ausführungen der Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.</p> |
|                 | <p>Wissenschaftliche medizinische Fachgesellschaften haben in den letzten Jahren validierte Instrumente für eine Bewertung des klinischen Nutzens neuer Arzneimittel unter Patienten-orientierten Gesichtspunkten entwickelt. In Kooperation mit der European Society for Medical Oncology (ESMO) ergänzen wir unsere Stellungnahme mit der Bewertung von Pembrolizumab anhand der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS) Version 1.1. Diese sieht bei Arzneimitteln für die nicht-kurative Therapie eine Einteilung von 1 (niedrig) bis 5 (hoch) vor [5].</p> <p>ESMO-MCBS v1.1      Pembrolizumab:      2</p> <p>Hier ist allerdings zu beachten, dass diese Bewertung auf der Publikation der ITT-Population und nicht auf der zulassungskonformen Population der Pat. mit PD-L1 positiven Tumoren beruht.</p> | <p>Die Ausführungen der Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.</p> |

Stellungnehmer: AIO Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie

DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie,

DGVS Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)                         |
|-----------------|---|---|
|                 | <p><b>7. Diskussion</b></p> <p>Diese frühe Nutzenbewertung von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie in der Erstlinientherapie von Pat. mit HER2+, fortgeschrittenem/nicht resezierbarem oder metastasiertem Adenokarzinom von Magen oder gastroösophagealem Übergang ist komplex. Dazu tragen mehrere Faktoren bei.</p> <p><u>Subgruppen</u></p> <p>Wir begrüßen ausdrücklich, dass eine in früheren Verfahren durchgeführte Subgruppenbildung mit Differenzierung von Magenkarzinom und Karzinomen des gastroösophagealem Übergang in dieses Verfahren nicht übernommen wurde.</p> <p><u>Studie</u></p> <p>Die Zulassungsstudie KEYNOTE 811 war nicht auf die Zulassungspopulation der PD-L1 positiven Pat. ausgerichtet. Entsprechend enthält die Publikation mehr Pat. Das führt in der ESMO MCBS auch zu einem falschen Eindruck, weil diese Auswertung sich an der ITT orientiert und nicht an den PD-L1+ Pat.</p> | <p>Die Ausführungen der Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.</p> |

Stellungnehmer: AIO Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie

DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie,

DGVS Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung   | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|--|---|
|                 | <p><u>Ergebnisse</u></p> <p>Pat. mit fortgeschrittenem, HER2+ Adenokarzinom von Magen oder gastroösophagealem Übergang haben inzwischen eine bessere Prognose als Pat. mit HER2- Karzinom. Das zeigt sich auch im Vergleich der Studien KEYNOTE 859 und KEYNOTE 811. Die Remissionsrate von &gt;70% ist herausragend. Auch eine Überlebensrate von &gt;40% nach 2 Jahren wäre noch vor 5 Jahren nicht vorstellbar gewesen. Dennoch zeigt sich noch ein weiterhin bestehender, ungedeckter Bedarf zur Nachhaltigkeit der Ergebnisse.</p> <p><u>Vergleichstherapie</u></p> <p>Der G-BA hat in der jetzt aufgeführten ZVT das Schema Capecitabin / Oxaliplatin (CAPOX / XELOX) herausgenommen. Diese Festlegung orientiert sich vermutlich strikt an den Zulassungsbestimmungen. Sie reflektiert allerdings nicht die Versorgungsrealität. Oxaliplatin hat ein anderes, für die meisten Pat. günstigeres Nebenwirkungsspektrum. Das wird auch in KEYNOTE 811 deutlich: 85% der Pat. erhielten ein Oxaliplatin-haltiges Chemotherapie-Regime, nur 15% ein Cisplatin-haltiges Regime.</p> |   |

## Literaturverzeichnis

1. Interdisziplinäre S3-Leitlinie: Magenkarzinom - Diagnostik und Therapie der Adenokarzinome des Magens und ösophagogastralen Übergangs. Registernummer 032 - 009OL, August 2019.  
[https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/032-009I\\_S3\\_Magenkarzinom\\_Diagnostik\\_Therapie\\_Adenokarzinome\\_oesophagogastraler\\_Uebergang\\_2019-12.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-009I_S3_Magenkarzinom_Diagnostik_Therapie_Adenokarzinome_oesophagogastraler_Uebergang_2019-12.pdf)
2. Lordick F et al.: Magenkarzinom. Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH, Status März 2024.  
<https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/magenkarzinom/@@guideline/html/index.html>
3. Lordick F, Carneiro F, Cascinu S et al.: Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 33:1005-1020, 2022.  
DOI:10.1016/j.annonc.2022.07.004
4. Janjigian YY, Kawazoe A, Bai X et al.: Pembrolizumab plus trastuzumab and chemotherapy for HER2-positive gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma: interim analyses from the phase 3 KEYNOTE-811 randomised placebo-controlled trial. Lancet 402:2197-2208, 2023. DOI: [10.1016/S0140-6736\(23\)02033-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)02033-0)
5. [ESMO-MCBS Scorecards | ESMO](#)



## D. Anlagen

### 1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

# Mündliche Anhörung



gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung  
**des Gemeinsamen Bundesausschusses**

**hier: Wirkstoff Pembrolizumab (D-1023 + D-1024)**

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin  
am 6. Mai 2024  
von 13.00 Uhr bis 13.56 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende für die Firma **MSD Sharp & Dohme GmbH (MSD)**:

Zusammenfassende Dokumentation

Frau Frank-Tewaag

Frau Bauer

Herr Frénoy

Herr Dr. Kiessling

Frau Cvejic

Frau Gau

Angemeldete Teilnehmende für die Firma **Eisai GmbH (Eisai):**

Frau Stern

Herr Dr. Peters

Angemeldete Teilnehmende für die Firma **Astellas Pharma GmbH (Astellas):**

Frau Dr. Büssgen

Herr Dr. Felder

Angemeldete Teilnehmende für die Firma **Amgen GmbH (Amgen):**

Frau Stein

Frau Servatius

Angemeldete Teilnehmende für die Firma **BeiGene Germany GmbH (BeiGene):**

Frau Vinz

Frau Rohr

Angemeldete Teilnehmende für die **Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO):**

Herr Prof. Dr. Wörmann

Herr PD Dr. Thuss-Patience

Angemeldeter Teilnehmender für den **Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 13:00 Uhr

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Meine sehr verehrten Damen und Herren, herzlich willkommen zurück im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses. Nach der Mittagspause fahren wir mit unseren Anhörungen fort. Wir haben jetzt auch wieder eine Doppelung: D-1023 und D-1024, beide Male Pembrolizumab, HER2-positives Adenokarzinom des Magens, Erstlinie, und Adenokarzinom des Magens oder GEJ, HER-2, PD-L1, Erstlinie. Hierzu haben wir zwei Dossierbewertungen des IQWiG zu den entsprechenden Dossiers, erstens vom 26. März 2024 zu D-1023 und zweitens vom 27. März 2024 zu D-1024.

Wir haben zum Dossier D-1023 Stellungnahmen vom pharmazeutischen Unternehmer MSD, von den Fachgesellschaften, namentlich der Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie in der Deutschen Krebsgesellschaft, AIO, außerdem von der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie und der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten in einer gemeinsamen Stellungnahme sowie vom Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Zum zweiten Dossier D-1024 haben wir neben der Stellungnahme des pharmazeutischen Unternehmers MSD noch Stellungnahmen von weiteren pharmazeutischen Unternehmen, hier Amgen GmbH, Astellas Pharma GmbH und Eisai, und dann auch wieder eine gemeinsame Stellungnahme der Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie der DGHO und der DGVS und eine des vfa.

Ich muss zunächst die Anwesenheit feststellen, weil wir auch hier wieder Wortprotokoll führen, worin sie zu dokumentieren ist. Für den pharmazeutischen Unternehmer sind Frau Frank-Tewaag, Frau Bauer, Frau Frénoy, Herr Dr. Kiessling, Frau Cvejic und Frau Gau zugeschaltet. Für die DGHO sind Herr Professor Wörmann und Herr PD Dr. Thuss-Patience zugeschaltet. Für Eisai sind Frau Stern und Herr Dr. Peters zugeschaltet, für Astellas sind es Frau Dr. Büssgen und Herr Dr. Felder. Außerdem sind Frau Stein und Frau Servatius von Amgen zugeschaltet. Bei Frau Vinz von BeiGene machen wir zunächst ein Fragezeichen, während Frau Rohr von BeiGene zugeschaltet ist. Herr Dr. Rasch ist auch wieder zugeschaltet. Ist sonst noch jemand anwesend, der nicht aufgerufen worden ist? – Das ist nicht der Fall.

(Frau Dr. Nies: Frau Vinz ist jetzt da!)

– Frau Vinz ist da, höre ich.

Dann gebe ich dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit, in beide Dossierbewertungen einzuführen. – Frau Frénoy, bitte schön.

**Frau Frénoy (MSD):** Vielen Dank. – Ich werde die Erörterung der beiden Anwendungsgebiete gemeinsam in einem Statement einleiten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, wunderbar.

**Frau Frénoy (MSD):** Sehr geehrter Herr Vorsitzender, sehr geehrte Damen und Herren, vielen Dank für die Gelegenheit, unsere Perspektive darzustellen. Zuallererst möchte ich Ihnen meine Kolleginnen und Kollegen noch mal vorstellen. Wir sind heute ein recht großes Team, weil wir ja diese zwei Anwendungsgebiete abdecken. Anna-Lena Bauer und Christine Gau sind vom Bereich HTA und haben die Dossiers maßgeblich erstellt. Julia Frank-Tewaag und Mladena Cvejic sind verantwortlich für die gastrointestinale Onkologie im Bereich Market Access, und Dr. Stephan Kiessling leitet bei uns den Bereich gastrointestinale Onkologie in der Medizin. Mein Name ist Edith Frénoy, und ich koordiniere bei MSD den Bereich Nutzenbewertung.

In dieser Anhörung besprechen wir Adenokarzinome des Magens und des gastroösophagealen Übergangs. Die Prognose ist schlecht, und mehr als 40 Prozent der jährlich circa 15 000 Neupatientinnen und -patienten sterben im ersten Jahr nach Diagnosestellung. Die

relative Fünf-Jahres-Überlebensrate im Stadium IV liegt bei etwa 5 Prozent. Im fortgeschrittenen Stadium werden Patientinnen und Patienten nur noch palliativ behandelt, um das Überleben zu verlängern und Symptome zu verzögern. Therapiestandard gemäß deutschen Leitlinien ist eine platin- und fluoropyrimidinbasierte Chemotherapie, die bei Vorliegen eines positiven HER2- und PD-L1-Status erweitert werden kann. Trotz einiger Fortschritte in den letzten zehn Jahren besteht weiterhin ein großer Bedarf an neuen, wirksameren Therapieoptionen.

Wir befassen uns hier mit den Nutzenbewertungen zu zwei Anwendungsgebieten bei Patientinnen und Patienten mit PD-L1-positiven, nicht resektablen Magen- und Übergangskarzinomen im fortgeschrittenen Stadium, HER2-negative und HER2-positive Karzinome. Anwendungsübergreifend weisen wir darauf hin, dass die von MSD eingereichte Evidenz auf dem Vergleich mit den leitlinienkonformen platin- und fluoropyrimidinbasierten Kombinationstherapien beruht. Dies entspricht den ursprünglich vom G-BA benannten zweckmäßigen Vergleichstherapien. Durch die kurzfristigen Änderungen der zweckmäßigen Vergleichstherapien wurde die vorliegende Evidenz nicht umfassend berücksichtigt. Wir sehen die kurzfristig erfolgte Einschränkung der zweckmäßigen Vergleichstherapien als nicht sachgerecht an.

Dies vorausgesetzt, möchte ich zuerst auf die Situation für die große Mehrheit der Patientinnen und Patienten eingehen, die HER2-negativ sind. Seit November 2023 ist Pembrolizumab in Kombination mit einer Chemotherapie bei einem PD-L1 mit einem CPS  $\geq 1$  zugelassen. Gegenüber der Chemotherapie bringt Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie eine beträchtliche Verlängerung des Gesamtüberlebens bei Vorteilen in der Lebensqualität und einem späteren Einsetzen von Symptomen wie Schmerz oder Angst. Diese Ergebnisse konnte MSD in einer Metaanalyse aufgrund dreier randomisierter Phase-III-Studien zeigen.

Ich möchte jetzt auf die HER2-positiven Karzinome eingehen. Der heutige Erstlinientherapiestandard ist seit zehn Jahren Trastuzumab in Kombination mit einer Chemotherapie. Nach zehn Jahren ohne therapeutischen Fortschritt hat die EMA im August 2023 die Kombination von Pembrolizumab plus Trastuzumab und Chemotherapie für HER2-positiv Karzinome mit einer PD-L1-Expression von CPS  $\geq 1$  zugelassen. In der randomisierten Phase-III-Studie KEYNOTE 811 überlebten Patientinnen und Patienten beträchtlich länger und hatten ein deutlich geringeres Risiko zu versterben, und dies bei einem ausgeglichenen und bekannten Nebenwirkungsprofil.

Zusammenfassend sind folgende drei Aspekte von besonderer Bedeutung:

Erstens. Bei Magen- und Übergangskarzinomen ist die bisherige Prognose für Patientinnen und Patienten schlecht, und es besteht ein großer Bedarf an neuen Therapieoptionen.

Zweitens. Die eingereichte Evidenz sollte in ihrer Gesamtheit berücksichtigt werden, denn die in den Studien eingesetzten Chemotherapien gelten als Therapiestandard in der Versorgungssituation und entsprechen den ursprünglich vom G-BA benannten zweckmäßigen Vergleichstherapien.

Drittens. Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie bzw. mit Trastuzumab und Chemotherapie bringt bei einem gut bekannten Sicherheitsprofil Vorteile beim Gesamtüberleben sowie bei der Lebensqualität.

Insgesamt ergibt sich somit ein beträchtlicher Zusatznutzen von Pembrolizumab in Kombination mit Trastuzumab und Chemotherapie. – Vielen Dank, und wir stellen uns jetzt sehr gerne der Diskussion.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank, Frau Frénoy. – Ich will sofort bei der Diskussion um die zweckmäßige Vergleichstherapie ansetzen und hierzu die Kliniker befragen, weil sie zu beiden Dossiers diesbezüglich auch Anmerkungen gemacht hatten.

Beim Dossier D-1023 haben Sie bemängelt, dass die zweckmäßige Vergleichstherapie nicht den Platinwirkstoff Oxaliplatin umfasst, da er für das vorliegende Anwendungsgebiet nicht zugelassen ist. Dadurch wird natürlich die vorliegende Nutzenbewertung berührt, die für eine Auswertung der entsprechenden Teilpopulationen der Studie eine gesonderte Auswertung erforderlich macht. Sie beschreiben in Ihrer schriftlichen Stellungnahme, dass in der klinischen Praxis dem Wirkstoff Oxaliplatin aufgrund gleicher Wirksamkeit und günstigeren Nebenwirkungsprofils im Anwendungsgebiet ein höherer Stellenwert zukomme als Cisplatin. In diesem Zusammenhang wäre ich sehr dankbar, wenn Sie noch einige vertiefende Anmerkungen machen könnten, weil das ja doch auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie und möglicherweise deren Überprüfung sehr relevant ist.

Im zweiten Dossier beschreiben Sie in Ihrer schriftlichen Stellungnahme, dass die Chemotherapie-Doublette aus 5-FU oder Capecitabin und Cisplatin oder Oxaliplatin die Basis der Erstlinientherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet bilde, und führen aus, dass die Lokalisation „gastroösophagealer Übergang“ oder „Magen“ hierbei eigentlich keine entscheidende Rolle spiele. Vielmehr halten Sie fest, dass dem Wirkstoff Oxaliplatin in der klinischen Praxis aufgrund gleicher Wirksamkeit und günstigeren Nebenwirkungsprofils eben ein höherer Stellenwert zukomme als dem zugelassenen Cisplatin; das hatten wir eben auch.

Daher wäre ich auch an der Stelle dankbar, wenn Sie jetzt hier, bezogen auf diese Übergangsproblematik, den Stellenwert der beiden Platin-Analoga nochmals erläutern und vielleicht auch etwas dazu sagen könnten, wie Sie den Stellenwert der zulassungsbedingt auf das Adenokarzinom des Ösophagus eingeschränkten Therapieoption Cisplatin plus 5-FU in der Therapie des Adenokarzinoms des Magens einschätzen.

Wir müssen also im Prinzip die zVT-Debatte jetzt an den Anfang ziehen. – Wer kann dazu etwas sagen, wer möchte dazu etwas sagen? – Bitte schön, Herr Professor Wörmann.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Es ist eine etwas grundsätzlichere Frage, und dies hat zu einer relativ lebhaften Diskussion der ohnehin diskussionsfreudigen Expertengruppe geführt.

Der Hintergrund ist ja, dass wir in der Vergangenheit auch mit Ihnen regelhaft den Terminus „fluoropyrimidin- und platinhaltige Therapie“ verwendet haben, und das betrifft die Entität des Adenokarzinoms des Magens. Das geht zuerst zu Ihrer zweiten Frage. Da schließen wir inzwischen die Adenokarzinome des gastroösophagealen Übergangs mit ein.

Der wichtige Punkt daran ist: Im Ösophagus gibt es zwei unterschiedliche Karzinome, zum einen die Plattenepithelkarzinome, diejenigen, die typischerweise in den oberen zwei Dritteln sitzen, und zum anderen die Adenokarzinome im Ösophagus; das betrifft das letzte Drittel. Da gibt es einen Übergang zum Magenkarzinom, wo sie sich biologisch sehr ähnlich verhalten. Das hat dazu geführt, dass wir in den Studienkonzepten, aber auch in dem, wie wir es in der Praxis machen, die Adenokarzinome des Magens und der Grenzregion eben des Übergangs zusammenfassen, während wir die Plattenepithelkarzinome komplett anders behandeln, weil sie sich auch anders verhalten. Das haben Sie auch hier schon diskutiert, unter anderem im Hinblick auf die Rolle der Strahlentherapie.

Erster Punkt. Wir würden hier im Moment GEJ, gastroesophageal Junction Cancer, mit Adenokarzinomen des Magens zusammenfassen, weil biologisch sehr, sehr ähnlich und therapeutisch nicht unterschiedlich behandelt.

Der größere zweite Punkt ist, dass gerade bei diesen Magenkarzinomen unter anderem in Deutschland vor einigen Jahren eine wegweisende Studie über die perioperative Therapie des lokal fortgeschrittenen, aber nicht metastasierten Adenokarzinoms publiziert wurde. Dafür wurde ein Schema etabliert, das sogenannte FLOT-Schema. FLOT steht für 5-FU, L für Leucovorin – das ist die Folsäure –, O ist das Oxaliplatin darin, und T steht für Docetaxel, ein Taxan. Das heißt, wir haben das Oxaliplatin ganz, ganz frühzeitig in die Therapie dieses Adenokarzinoms integriert.

Das reflektiert, wie wir die Substanz sehen. Im Bereich des metastasierten wie des hier diskutierten Magenkarzinoms geht es vor allem um die Nebenwirkungen. Cisplatin ist übel; wir haben Ihnen oft genug dargestellt, dass dies so ist: Es verursacht starke Übelkeit, hat ein hohes nephrotoxisches Potenzial und auch ein neurotoxisches Potenzial und ist hoch belastend. Die vergleichenden Studien zeigen, dass Oxaliplatin gleichwertig ist, was die Wirksamkeit angeht, aber deutlich weniger Nebenwirkungen hat. Bei dem Patientenkollektiv hier, wo es metastasiert ist, wo wir nicht von Kuration reden, ist die Lebensqualität noch mal von besonderer Bedeutung. Deswegen konnten wir bisher sehr gut mit Ihrer übergeordneten Formulierung leben, zu sagen, fluoropyrimidin- und platinhaltige Therapien sind der Standard. Das entspricht dem, was wir tun.

Uns ist völlig bewusst, welchen Hintergrund Sie hier haben, was die Zulassung angeht, und dass es unterschiedliche Kriterien sind, abhängig davon, ob man hier die Preisbildung beeinflusst oder ob wir in Leitlinien reden. Ein Teil unseres Engagements hat auch damit zu tun, dass wir nicht zu sehr auseinanderlaufende Verfahren haben möchten. Wir können natürlich in Leitlinien weiter sagen, wir machen das genau wie bisher – das können wir auch gut begründen, und so wird es auch durchgeführt –, während Sie auf einem anderen Planeten Ihre Nutzenbewertung machen und andere Schemata verwenden, auch wenn der Planet vielleicht nicht so weit entfernt ist. Trotzdem ist es für uns schon wichtig, dass in dem, was in der Übermittlung von Ergebnissen herüberkommt, die Unterschiede nicht so weit auseinandergehen.

Unser größtes Risiko ist, dass Kolleginnen und Kollegen, die die Patienten behandeln, als Reaktion darauf, dass Oxaliplatin nicht mehr drinsteht, und wenn sie die Worte „kein Zusatznutzen“ sehen, diese Differenzierung nicht vornehmen und dann auf einmal Cisplatin einsetzen, damit sie sozusagen formal richtig sind.

Meine Schlussfolgerung hier ist: In der Versorgung ist Oxaliplatin weitestgehend der Standard, und dafür habe ich Herrn Thuss dabei, der das gleich bestätigen darf. Herrn Thuss kennen Sie schon: Er war sehr lange an der Charité tätig und ist jetzt Chefarzt bei Vivantes, hat aber deswegen auf gar keinen Fall an Kompetenz eingebüßt, sondern eher in der Praxis noch Erfahrungen dazugewonnen.

Uns wäre es wichtig, dass die Verfahren nicht so weit auseinandergehen, und deswegen wäre es für uns hilfreich, wenn Sie zu der bisherigen Formulierung 5-FU, also fluoropyrimidin- und platinhaltig, zurückkämen, wissend, dass damit nicht die komplette Zulassung abgedeckt ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Thuss, bitte.

**Herr Dr. Thuss-Patience (DGHO):** Ich pflichte natürlich Herrn Wörmann voll bei und würde es vielleicht noch ein bisschen ergänzen. Gerade im Moment überarbeiten wir die Nationalen S3-Leitlinien. Ich leite da genau die Arbeitsgruppe, die die palliative Therapie aktualisiert. Es ist in der Tat so, dass wir zum einen in der palliativen Behandlung zwischen Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs und des Magens wirklich keinen Unterschied machen. Auch genetische Analysen besagen, dass dies sehr ähnliche Tumore sind, die gleich behandelt werden. Das ist sozusagen der eine Punkt.

Zum anderen geht es um Oxaliplatin bzw. Cisplatin. Es gibt auch in der palliativen Therapie große Studien, die das verglichen haben. Die sogenannte REAL-2-Studie hat genau ein Cisplatin-5-FU-Regime mit einem Oxaliplatin-Fluoropyrimidin-Regime verglichen und gezeigt, dass das gleichwertig ist, aber besser verträglich für viele Patienten. Deshalb ist es eine ganz wesentliche Ergänzung.

In den Studien, die hier verhandelt werden, wurde es den Behandlern freigestellt, welches Regime sie wählen. Nicht umsonst haben 80, 85 Prozent das oxaliplatinhaltige Regime gewählt, weil es eben schlichtweg für die meisten Patienten besser verträglich ist. Es gibt eine kleine Gruppe von Patienten, bei denen Cisplatin eventuell sinnvoller ist. Oxaliplatin verursacht Taubheitsgefühl und Kribbeln an den Fingern. Bei Leuten, die Diabetes und sowieso

schon eine Polyneuropathie haben, ist Cisplatin möglicherweise auch ein wichtiges Medikament, oder vielleicht ist bei Patienten, die schon mit Oxaliplatin bei der Operation vorbehandelt worden sind, Cisplatin auch ganz sinnvoll.

Also, auch Cisplatin hat weiterhin einen Stellenwert, aber genau wie Herr Wörmann sagt: Oxaliplatin hat es weitgehend ersetzt, und wie gesagt, 85 Prozent haben nicht umsonst das so gewählt. Ich glaube, es ist ein ganz wichtiger Punkt, dass das offengelassen wird, dass also beide Medikamente ihren Stellenwert haben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank, Herr Dr. Thuss. – Jetzt habe ich notiert, dass es zwei Fragen gibt. – Frau Groß, GKV-SV, bitte.

**Frau Groß:** Meine Fragen haben Sie zumindest zum Teil schon beantwortet. Die erste Frage wäre gewesen, warum in den Leitlinien bisher die möglicherweise vorrangige oder für bestimmte Patienten vorrangige Anwendung von Oxaliplatin noch nicht zum Tragen kommt. Bisher wird dort auch bei den HER2-überexprimierenden Tumoren noch Cisplatin empfohlen, und die Oxaliplatin-Gabe wird als Off-Label-Use bezeichnet. Eine überarbeitete oder eine Konsultationsfassung liegt uns noch nicht vor bzw. würden wir uns nach dieser ja auch nicht richten können, weil sie eben noch nicht final ist. So, wie ich das verstanden habe, würde sich das dann in kommenden Leitlinien möglicherweise widerspiegeln.

Aber die Frage ist auch: Ist Oxaliplatin generell vorrangig? Das haben Sie auch schon zum Teil beantwortet. Also, Sie sehen durchaus noch einen Stellenwert für Cisplatin. Gibt es da tatsächlich Kriterien, sodass man wirklich vorab sagen kann, man richtet sich in der Therapieentscheidung danach und hat also schon Auswahlkriterien, die definierbar sind, welche der beiden Optionen man hier wählen würde?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Thuss, Sie hatten eben im Prinzip schon angedeutet – so hatte ich es verstanden –, dass die erste Wahl wegen gleicher Wirksamkeit, aber tendenziell niedrigerem Nebenwirkungspotenzial Oxi wäre, dass Cisplatin aber in Betracht käme, wenn vor der Operation möglicherweise eben das andere Platin gegeben worden ist, dann bei Taubheitsgefühlen etc. pp., sodass Sie da auf einen Anteil von 20, 30 Prozent kamen, die noch für Cisplatin in Betracht kämen. Vielleicht können Sie das noch mal vertiefen. Gibt es da so eine Strichliste oder abzuhakende Punkte, die man verwenden kann?

**Herr Dr. Thuss-Patience (DGHO):** Das Oxaliplatin ist in der Regel tatsächlich besser verträglich. Es bewirkt weniger Übelkeit, weniger Haarausfall und weniger Durchfälle als das Cisplatin, sodass die meisten – ich auf alle Fälle – in der Regel eher das Oxaliplatin anwenden, auch im Zusammenhang mit Trastuzumab bei HER2-Positiven. Da bin ich nicht alleine, sondern in Deutschland stimmen alle Experten von der AIO, von der Leitbildgruppe, darin völlig überein, sodass praktisch Cisplatin eine Ausnahme für Patienten ist, bei denen speziell Nebenwirkungen von Oxaliplatin gravierendere Auswirkungen hätten. Wie gesagt, Oxaliplatin bewirkt mehr dieses Taubheitsgefühl und Kribbeln, aber ist nicht genau kreuzresistent zu Cisplatin. Also würde man bei Leuten, die mit Oxaliplatin vorbehandelt worden sind, vielleicht eher Cisplatin wählen, ebenso bei Patienten, die eben Uhrmacher oder Gitarrenspieler sind, sodass man eben Taubheitsgefühl und Kribbeln an den Fingerspitzen nicht haben möchte, oder bei Diabetikern, die eben schon vorher eine Polyneuropathie haben. Also, in der Regel ist Oxaliplatin das verwendete Medikament, in Ausnahmefällen Cisplatin.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Professor Wörmann.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Frau Groß, wir haben keine Strichliste, aber wir müssen ja Patienten heute aufklären, da wir die Optionen haben, unabhängig von Off-Label-Use. Wir haben beide, wir haben gleiche Wirksamkeit, und da entscheidet sich die Mehrzahl der Patientinnen und Patienten für Oxaliplatin. Da sind dann Faktoren wie Alopezie mit enthalten, also Haarausfall. Das ist so.

Außerdem kommt noch ein bisschen ganz praktisch Folgendes dazu: Cisplatin braucht deutlich mehr Flüssigkeitsgabe vorher und hinterher. Das heißt, der Aufwand gerade auch im

ambulanten Sektor ist für Cisplatin deutlich größer. Das ist auch ein weiches Argument, aber es ist eines, das in der Praxis dann durchaus für Entscheidungen relevant ist, wenn ein Patient sich nicht für eine der beiden Optionen entschieden hat.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön.

**Herr Dr. Thuss-Patience (DGHO):** Vielleicht noch eine kurze Ergänzung zu dem Leitlinientext: Darin steht, bei HER2-überexprimierenden Tumoren sollte eine platin- und fluoropyrimidinbasierte Erstlinientherapie um Trastuzumab ergänzt werden. Also, da steht nicht Cisplatin, sondern Platin bzw. keine Platin-Derivate; das ist bewusst offen gehalten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay, danke schön. – Frau Groß, noch eine Nachfrage?

**Frau Groß:** Ich habe bezüglich der Kriterien mitgenommen, dass es vielleicht auch nicht immer nur ganz harte sind; aber dass es zumindest auch patientenbezogene Kriterien gibt, würde ich erst mal so mitnehmen, ja.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay, danke schön. – Aber ich frage jetzt noch mal nach. Herr Thuss, also auch in der Leitlinie gibt es jenseits der Frage des Zulassungsstatus keine klare Empfehlung für Oxi?

**Herr Dr. Thuss-Patience (DGHO):** Es ist bewusst offengehalten, dass man beides nehmen kann: keine klare Empfehlung, dass man nur Cisplatin nehmen soll.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay, alles klar. Danke schön. – Jetzt bekommt Frau Pitura das Wort.

**Frau Pitura:** Ja, ich muss auch noch mal zu der Auswahl der Platinkomponente bei der Systemtherapie bei den Adenokarzinomen des Magens und des gastroösophagealen Übergangs nachhaken. Wie jetzt gerade auch dargelegt, haben Sie sich in ihrer Stellungnahme dazu geäußert, dass keine Oxaliplatin-haltigen Therapieschemata mehr von der zVT umfasst sind und dass dies eben nicht der Versorgung entspricht. Können Sie vielleicht noch mal genauer beschreiben, für welche Patienten ein Therapieregime mit Oxaliplatin besser geeignet ist als eines mit Cisplatin?

In Ihrer Stellungnahme sind Sie auch auf die Schädigung der Niere oder die des Gehörs eingegangen. Jetzt gerade haben Sie auch Übelkeit, Haarausfall und Durchfälle genannt. Können Sie darauf, weil Sie in Ihrer Stellungnahme geschrieben haben, es hänge vom Risikoprofil, von den Vorerkrankungen und dem Nebenwirkungsprofil des individuellen Patienten ab, noch einmal eingehen?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Wörmann.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Ich kann das noch mal zusammenfassen. Ganz am Anfang sage ich, um es nochmals wirklich ganz deutlich zu machen: Wir haben keine Strichliste, wann man wem irgendetwas geben darf. Das hat Herr Thuss noch mal gemacht; in Onkopedia haben wir es vorher schon gehabt.

Das ist etwas, was mit den Betroffenen direkt besprochen werden muss. Bei gleicher Wertigkeit von zwei Medikamenten müssen Sie mit den Patienten besprechen, welche Optionen da sind, und das hat ganz wesentlich dann auch etwas mit Patientenpräferenz zu tun. Das ist das, was Herr Thuss eben ausführlich darzustellen versucht hat. Es geht dann im Wesentlichen darum, was Patienten für sich als schwierig erleben; das ist zum Beispiel die Übelkeit oder ist die Alopezie. Daraufhin bekommen Sie Meinungen von Patienten, ob sie sich für das eine oder das andere entscheiden, und dann sind wir klug beraten, uns daran zu orientieren.

Die beiden anderen Faktoren, die wir gerade nannten, nämlich zum Beispiel das Management mit mehr Flüssigkeit, ist ein Faktor, der nicht direkt mit den Patienten so besprochen werden muss; das ist nachgeordnet. Wenn sich ein Patient eindeutig zum Beispiel für das Cisplatin entscheidet, aus welchen Gründen auch immer, dann müssten wir es managen, das zu tun.



Die Kriterien, die wir gerade hatten, waren eben, dass es ein etwas unterschiedliches Nebenwirkungsprofil gibt, einerseits von Kriterien, die eher für die Patienten belastend sind, beispielsweise Alopezie oder mehr Übelkeit, und andererseits Faktoren wie die etwas stärkere Beeinträchtigung der Blutbildung durch Oxaliplatin. Das kann ein Patient mit einer entsprechenden Vorgeschichte auch schon als Faktor sehen, dass er das nun gerade nicht möchte, wenn er vorher schon erlebt hat, dass er unter einer niedrigen Anzahl von Blutzellen krank geworden ist.

Meines Erachtens kann ich es Ihnen nicht besser mit einer Strichliste darstellen, weil wir das, glaube ich, nicht haben dürfen. Deswegen halte ich es für absolut weise, dass wir in den Leitlinien sagen, dass wir platinhaltig behandeln, weil wir damit den Patienten bei gleicher Wirksamkeit wirklich so mitnehmen, wie wir es tun sollten. Das muss sich, glaube ich, auch in Leitlinien widerspiegeln.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Pitura, die Niere war jetzt nicht angesprochen worden, wenn ich das richtig gehört habe.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Cisplatin ist nephrotoxisch; das ist der Grund für das, was die Pflegekräfte „Wasserspiele“ nennen: Man muss vorher sehr viel Flüssigkeit geben, damit die Niere entsprechend gewässert wird, damit sich das nephrotoxische Platin nicht in der Niere ablagert und somit keinen Dauerschaden der Niere verursacht. Das heißt, Patienten sind angewiesen, vorher zu trinken. Wir haben ein sehr festes Flüssigkeitsapplikationsregime, was man vor und nach Cisplatin geben muss, wir kontrollieren die Ausscheidung, und das bedeutet in der reinen Durchführung ein paar Stunden mehr Aufwand.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Das ist dann das Management?

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Ja, das ist das Management.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay, wunderbar. – Frau Pitura, Frage beantwortet?

**Frau Pitura:** Könnten Sie noch einmal auf die Schädigung des Gehörs eingehen? Das wurde in der Stellungnahme ebenfalls hervorgehoben.

**Herr Dr. Thuss-Patience (DGHO):** Soll ich das jetzt wieder machen, Herr Wörmann?

(Herr Prof. Dr. Wörmann: Ich fände das fair!)

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, Herr Thuss. Sie haben wissenschaftlich nicht verloren und praktisch gewonnen an Erfahrung. Das war die Einleitung, die Herr Wörmann gegeben hat. Dann dürfen Sie jetzt auch eine Antwort geben. Bitte schön.

**Herr Dr. Thuss-Patience (DGHO):** Alle Platinderivate belasten etwas die Niere, alle Platinderivate belasten etwas die Nerven, und alle belasten etwas das Gehör. Aber es ist unterschiedlich: Während Oxaliplatin hauptsächlich das periphere Nervensystem belastet, belastet Cisplatin ganz deutlich eben die Niere und das Gehör. In manchen Studien wird empfohlen, dass man bei Cisplatin vorher sogar einen Hörtest macht, wobei da unter mehreren Gaben tatsächlich eine Schwerhörigkeit entstehen kann. Bei manchen Patienten – entweder solchen, die schon ein vorgeschädigtes Gehör haben, oder solchen, die es für ihren Beruf brauchen, Musiker oder Ähnliches – würde man das durch Cisplatin nicht noch weiter verschlechtern wollen, also auf keinen Fall Cisplatin nehmen.

Und auch noch einmal zu der Niere und der Wässerung: Wenn man bei schon vorgeschädigter Niere, wenn also ein Kreatinin gerade so am oberen Rand der Norm oder leicht darüber liegt, was bei älteren Patienten gar nicht so selten ist, Cisplatin gibt, dann kann das eben eine richtige Niereninsuffizienz bewirken. Und wenn man den Patienten viel Flüssigkeit gibt, dann ist das auch eine Belastung fürs Herz. Das ist der Punkt, warum man einigen Patienten gar nicht so viel Flüssigkeit geben könnte, um die Niere zu schützen.

Es gibt also verschiedene medizinische Argumente, warum man eben mit dem ganzen Armamentarium spielen möchte und warum für den einen das eine Medikament und für den

anderen das andere Medikament den Vorzug hat. Aber wie gesagt, bei den allermeisten Patienten wählt man, weil es schlichtweg besser verträglich ist, weniger Übelkeit und weniger subjektive Beschwerden bewirkt, Oxaliplatin.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Thuss. Jetzt habe ich aber noch eine spezielle Frage zu den Musikern. Eben sagten wir, Cisplatin sei vielleicht gut bei Patienten, die ohnehin zu Taubheitsgefühlen in den Fingern neigen würden, damit sie dann eben die Violine oder die Gitarre oder sonst etwas noch bedienen können. Jetzt werden sie aber schwerhörig davon. Müssen sie sich dann entscheiden, ob sie noch spielen und es nicht mehr hören oder – Spaß beiseite; Herr Wörmann, Sie sind dran.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Ganz praktisch: Ich mache vor jeder Cisplatin-Therapie ein Audiogramm, und in den höheren Tonlagen wird es schwierig für die Patienten. Dann reagieren wir nach zwei Zyklen und ändern das Cisplatin im Zweifelsfall, wenn wir schon sehen, dass es einen Unterschied macht, bevor der Patient das empfindet.

Das andere, was Herr Thuss eben gerade ansprach, sind die Ängste. Wir beide kennen von der Charité eine Patientin, die Piano spielte: Da dürfen Sie mit einem Medikament, was neurotoxisch ist und eine Polyneuropathie bewirkt, gar nicht kommen; dann würde sie eher komplett auf die Chemotherapie verzichten bzw. verzichtete sie darauf, anstatt das Risiko einzugehen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Pitura, Frage beantwortet oder Nachfrage?

**Frau Pitura:** Ja, das war hilfreich; vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Müller, KBV.

**Frau Dr. Müller:** Ich will auch noch einmal ganz kurz auf dieses Thema eingehen; wir diskutieren es sehr lange. Wir haben jetzt eine gesetzliche Regelung für Off-Label-Use im ALBVVG, und wir haben verschiedene Konstellationen, in denen wir Off-Label-Use benennen können. Eine davon ist eine Lückenkonstellation, wenn also ein bestimmtes zugelassenes Arzneimittel für eine definierbare Patientengruppe nicht infrage kommt. Darüber haben wir jetzt ausführlich geredet. Die zweite Variante ist, wenn Off-Label-Use evidenzbasiert überlegen ist.

Nun haben Sie dazu ausgeführt – sowohl Sie, Herr Thuss-Patience, als auch Herr Wörmann –, dass diese beiden eigentlich gleichwertig sind. Damit meinten Sie die Wirksamkeit, nehme ich an. Zu den Nebenwirkungen haben Sie ausgeführt. Nun bezieht sich natürlich eine Gleichwertigkeit bei uns im Rahmen der frühen Nutzenbewertung nicht nur auf die Wirksamkeit, sondern auch auf die Nebenwirkungen.

Hier wurde uns jetzt das unterschiedliche Profil ein bisschen erläutert. Es gibt viele Patienten, für die Oxaliplatin wahrscheinlich die bessere Präferenz oder die bessere Option ist, gerade auch in der palliativen Situation, wo sozusagen die Belastung durch die Therapie eine große Rolle spielt; so habe ich Sie verstanden. Es gibt aber auch ein paar Patienten, für die Cisplatin die bessere Option ist: Neurotoxizität, Teratotoxizität oder Vortherapie damit. Können Sie einfach dazu noch mal etwas sagen? Sehen Sie in bestimmten Bereichen vielleicht vor dem Hintergrund des Nebenwirkungsprofils auch eine Überlegenheit von Oxaliplatin? Ich frage dies auch vor dem Hintergrund, dass sich in dieser Studie fünf Sechstel für ein Oxaliplatin-Regime und nur ein Sechstel für ein Cisplatin-Regime entschieden haben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Professor Wörmann.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Ich glaube, das ist genau die Art von Studie, wie sie jetzt hier gerade gelaufen ist, die wir dafür sehen wollten. Es ist ein bisschen wie die Abstimmung mit den Füßen. Es ist etwas schwieriger als das, was wir vielleicht sonst an Kriterien für die Nutzenbewertung akzeptieren würden. Herr Thuss kennt die Daten noch exakter, was die Wirksamkeit für das Overall Survival, für Remissionsrate und progressionsfreies Überleben

angeht. Da gab es eben keine signifikanten Unterschiede. Erlebte Nebenwirkungen und dann eben auch das, was sich in dieser Studie zeigt, gehen zugunsten von Oxaliplatin.

Nun kann man das übergeordnet denken. Wenn wir es komplett noch mal randomisiert hätten, dann könnten wir natürlich gucken, ob vielleicht der Unterschied auch dadurch bedingt ist oder ob es einen Unterschied gibt, weil Therapien länger durchgeführt werden oder weil sie abgebrochen werden müssen. Wir können jetzt darüber spekulieren, ob das so ist. Das können wir daraus nicht herausziehen; zumindest habe ich die Daten aus den jetzt vorliegenden Studien nicht. Es wäre vielleicht spannend, danach zu gucken. Noch einmal deutlich: Die Abstimmung mit den Füßen entspricht dem, was wir gerade argumentativ zu vertreten versucht haben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön.

**Herr Dr. Thuss-Patience (DGHO):** Soll ich dazu noch etwas ergänzen?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, bitte schön, Herr Thuss.

**Herr Dr. Thuss-Patience (DGHO):** Die größte Studie, die es verglichen hat, ist die englische REAL-2-Studie. Sie hat über tausend Patienten randomisiert. Die Patienten der ersten Gruppe erhielten Cisplatin und 5-FU, die der zweiten Gruppe Cisplatin und Capecitabin, die in der dritten Oxaliplatin und 5-FU und diejenigen in der vierten Gruppe Oxaliplatin und Capecitabin. Zusätzlich haben sie alle noch Epirubicin gehabt. Das spielt jetzt nicht mehr die Rolle, denn man weiß, dass sie nicht so wirksam sind. Bei dieser Studie mit über tausend Patienten zeigte sich, dass das Oxaliplatin mindestens so wirksam ist wie das Cisplatin. Die Kaplan-Meier-Kurve war sogar eher ein bisschen günstiger, aber statistisch nicht unterschiedlich.

Außerdem kommt noch der Punkt dazu, dass die bessere Verträglichkeit sich auch in einer längeren Applikationen ausdrückt. Ich musste mal einen Vortrag über Chemotherapie bei Älteren halten. Es gibt sehr, sehr viele Arbeiten dazu, dass bei älteren Patienten tatsächlich das Oxaliplatin günstiger ist, weil besser verträglich, und sie nicht nach drei Zyklen die Therapie wegen Übelkeit oder Nierenproblemen abbrechen müssen. Insofern gibt es schon große Hinweise. Das ist nicht die eine riesige randomisierte Studie, sondern es sind viele Arbeiten, die zeigen, dass das Oxaliplatin mindestens so wirksam ist wie Cisplatin. Wenn wir uns in der AIO zu Leitlinien-Besprechungen treffen, dann gibt es die Umfrage, wer denn noch Cisplatin verwendet, woraufhin alle sagen: „Ja, aber nur in Ausnahmefällen.“

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Müller.

**Frau Dr. Müller:** Vielen Dank, das habe ich jetzt verstanden: Es gibt eine gute Evidenzbasis für die Gleichwertigkeit bei der Wirksamkeit, und es gibt aus den Studien eben auch Hinweise für einen Benefit insgesamt bei der Safety, mit unterschiedlichen Profilen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Das ist ein Benefit, der sich aber voraussichtlich in der konsolidierten Leitlinienfassung nicht in einer Empfehlung für Oxi niederschlagen wird. – Diese Einschränkung mache ich jetzt wieder, Frau Müller, weil ich merke, von welcher Seite Sie kommen. Das würde uns ja retten, aus der Problemzone herauszukommen. – Okay, danke.

Wer hat weitere Fragen, Anregungen, Wünsche? – Frau Groß, GKV.

**Frau Groß:** Ich habe noch eine weitere Frage zur zVT, diesmal etwas spezifischer in Bezug auf die HER-2 negativen Patientinnen und Patienten, und zwar geht es um den Stellenwert der Kombi Nivolumab in Kombination mit fluoropyrimidin- und platinbasierter Therapie, was eine Zulassung für CPS  $\geq 5$  hat. Welchen Stellenwert würden Sie dieser Kombination hier beimessen? Das ist ja doch ein großer Teil, also eine große Schnittmenge, und wie würde denn da die Entscheidung getroffen?

Vielleicht hängt damit noch folgende Frage zusammen: Wie sehen Sie insgesamt den Stellenwert der PD-L1-Expression – im hier vorliegenden Fall hatte die EMA darauf hingewiesen, dass es einen geringfügigen Effekt oder einen deutlich geringeren Effekt bei CPS

≤ 10 gibt –, und welche Rolle spielt das dann für die Therapieentscheidung, eventuell auch in Bezug auf die Nivolumab-Kombination? Dazu würde mich Ihre Einschätzung interessieren.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer möchte beginnen? – Oh, großes Gedränge: Zuerst hat sich Herr Thuss gemeldet.

**Herr Dr. Thuss-Patience (DGHO):** Das ist ein äußerst schwieriges Thema; darüber wird sehr viel diskutiert. Aktuell ist die Einschätzung, dass die verschiedenen Checkpoint-Hemmer keine unterschiedliche Wirkung haben. Man glaubt nicht, dass ein Checkpoint-Hemmer einem anderen überlegen ist; vielmehr ist das ein Klasseneffekt. So ist der aktuelle Stand der Meinung in der wissenschaftlichen Community.

Zudem ist auch relativ eindeutig, dass bei je höheren PD-L1-Expressionen die Wirksamkeit der Immuntherapie, der Zusatzeffekt der Immuntherapie, zunimmt. Meines Erachtens ist es von den einzelnen Studiendesigns abhängig, wo genau der Cut ist, dass beispielsweise das eine Medikament bei einem CPS von 5 zugelassen ist, während das andere auch eine Signifikanz bei der Gruppe mit einem CPS von 1 gezeigt hat und deshalb schon ab diesem Wert zugelassen ist. Ich glaube, es sind nicht unterschiedliche Wirksamkeiten der Medikamente, sondern unterschiedliche Studiendesigns, die zu diesen unterschiedlichen Zulassungen führen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Professor Wörmann.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Ich will noch einmal bestätigen, dass dies so ist, vielleicht mit einer Zuspitzung: Beim Lungenkarzinom haben wir 50 Prozent plus minus diskutiert. Wer über 50 Prozent liegt, bekommt Monotherapie, die anderen bekommen Monochemotherapie. Kein Mensch von uns glaubt, dass der Patient mit 49 Prozent Positivität eine andere Prognose hat als der mit 51 Prozent. Das ist eine artifizielle Trennung, die aufgrund des Studiendesigns gesetzt worden ist.

Wir gehen zum einen davon aus, dass PD-L1-Expression relevant ist; wir gehen aber auch davon aus, dass es nur einer der relevanten Faktoren ist. Ein Beispiel ist eine bestimmte Anzahl von Neoantigenen auf der Oberfläche, was eine ganze Zeit verfolgt wurde, die sogenannte Tumor mutational Burden, die Anzahl der Mutationen, die man findet. Auch das sind relevante Faktoren; alles auf der Tumorzellseite. Dazu kommen noch Faktoren auf der Patientenseite, was das Immunsystem angeht, die ebenfalls einen Einfluss haben können.

Das heißt, wir leben hier, von uns aus gedacht, in einer etwas artifiziell regulierten Welt, die sich nur danach orientiert, wie das Studiendesign und die Präspezifizierung der Faktoren war. Auch hier würde ich denken, dass 9 oder 11 Prozent wahrscheinlich keine Signifikanz der Expressionen ergäbe, was die klinischen Ergebnisse angeht. Aber es ist eben so definiert worden. Deswegen war Ihre erste Vorhersage oder Annahme genau richtig: Wir haben hier ein überlappendes Kollektiv, eines, das sich mit dem der Nivolumab-Zulassung überlappt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Groß, Nachfrage oder okay?

**Frau Groß:** Ja, Nachfrage wäre ganz konkret, ob Sie denn dann bei allen dafür infrage kommenden Patienten die Kombination mit dem PD-L1-Inhibitor einsetzen. Ist das mittlerweile also der Standard bei denen, die dafür infrage kommen? Wir haben hier eine zVT mit verschiedensten Optionen; da ist eben diese eine Kombi drin, aber eben auch viele Kombis ohne den Checkpoint-Inhibitor, beispielsweise die Triplet-Therapien. Zu ihnen hatten Sie schon gesagt, dass sie eher nicht mehr infrage kämen. Mir war hier konkret der Stellenwert dieser Kombination mit Nivolumab bei den dafür infrage kommenden Patienten wichtig.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer möchte dazu? – Herr Wörmann.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Standard ist die Therapie mit Immuncheckpoint-Inhibitoren in diesen Kombinationen, außer bei der kleinen Gruppe von Patienten, die potenziell Nebenwirkungen haben, also die nicht qualifizierende Kontraindikationen haben. Diese Gruppe wird zunehmend klein, weil wir inzwischen auch sehr gut mit Nebenwirkungen von Immuncheckpoint-Inhibitoren bei Patienten umgehen können, die vorher

Autoimmunphänomene hatten. Das heißt, die Zahl der Patienten mit Kontraindikationen ist sehr, sehr klein geworden.

Standard ist der Einsatz von Immuncheckpoint-Inhibitoren, weil die Effekte der Chemotherapie, der Kombinationstherapie, dadurch viel nachhaltiger sind. Das ist dieses Plateau, das wir Ihnen immer beschrieben haben, und das sehen wir eben neu bei den Immuncheckpoint-Inhibitoren. Da würde ich mich so klar aus dem Fenster hängen, und Herr Thuss kann jetzt die S3-Leitlinien noch dazu bringen. – Ich habe es richtig gesehen, glaube ich, dass darin eine Sollempfehlung steht.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Thuss.

**Herr Dr. Thuss-Patience (DGHO):** Es ist tatsächlich so, dass wir, wenn PD-L1 positiv ist, es jetzt mit einem Checkpoint-Hemmer kombinieren würden, genau so, wie Herr Wörmann das sagt, dass wir die Chemotherapie mit dem Checkpoint-Hemmer kombinieren, weil eben das Nebenwirkungsprofil der Checkpoint-Hemmer sehr günstig ist und es viele Patienten gibt, die lange davon profitieren, manche sogar sehr, sehr lange.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Groß, Frage beantwortet?

**Frau Groß:** Ja, vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Dann Frau Potthast vom IQWiG.

**Frau Dr. Potthast:** Ich möchte noch einmal auf einen ganz anderen Punkt als die zVT eingehen. Dazu aber noch mal einleitend Folgendes: Uns wurden drei Studien vorgelegt. In zwei dieser Studien, der KEYNOTE 062 und der KEYNOTE 859, befindet sich ein potenziell relevanter Anteil von Patientinnen und Patienten mit Magenkarzinom; sie haben Cisplatin und 5-FU erhalten, und für diese ist die zweckmäßige Vergleichstherapie nicht umgesetzt.

Für beide Studien haben wir jeweils Teilpopulationen herangezogen, die zumindest näherungsweise die relevanten Teilpopulationen abbilden; beispielsweise haben wir für die Studie KEYNOTE 062 Daten aus Subgruppenanalysen herausgezogen, nämlich zu denjenigen Patienten, die Cisplatin und Capecitabin erhalten haben. Dadurch liegen uns schon aufgrund dieser Thematik sowohl für die Charakterisierung der Patientenpopulation als auch für die Endpunkte verschiedener Kategorien teilweise unvollständige Daten vor. Das ist der eine Punkt, der sich jetzt aus dieser abweichenden Einschätzung der zVT ergibt.

Hinzu kommt aber noch – das ist jetzt der andere Punkt, auf den ich noch eingehen möchte – , dass wir zudem für alle drei Studien in Modul 4 A lediglich die Ergebnisse zu nicht präspezifizierten Datenschnitten vorliegen haben. Für die Studie KEYNOTE 590 fehlen uns daher die Daten vollständig, wengleich man sagen muss, dass diese Studie, bezogen auf die Größe der relevanten Teilpopulation, einen eher geringen Anteil ausmacht. Dadurch liegen uns für die beiden anderen Studien für die relevanten beziehungsweise näherungsweise herangezogenen Teilpopulationen für den präspezifizierten Datenschnitt nur unvollständige Daten vor, weil wir bei Modul 4 halt nur Ergebnisse zu dem nicht präspezifizierten Datenschnitt haben.

Das führt neben der soeben geschilderten Thematik mit der zVT ebenfalls dazu, dass wir ausschließlich Daten für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ vorliegen haben. Nach wie vor fehlen uns diese vollständigen Daten für die relevanten Teilpopulationen zu diesem prädefinierten Datenschnitt. Für uns ging bislang weder aus Modul 4 noch aus der Stellungnahme hervor, was der genaue Grund dafür war, diesen nicht präspezifizierten Datenschnitt heranzuziehen. Sie begründen das damit, dass ein längerer Zeitabschnitt abgedeckt wird; aber der konkrete Grund, warum jetzt genau zu diesem Zeitpunkt ein Datenschnitt durchgeführt wurde, war uns weder aus Modul 4 noch aus der Stellungnahme ersichtlich. Daher würden wir uns wünschen, dass Sie dazu noch mal Stellung nehmen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Gau von MSD hat sich gemeldet.

**Frau Gau (MSD):** Ich denke, zur zVT brauchen wir nichts mehr zu sagen; dazu liegt alles auf dem Tisch. Von daher konzentrieren wir uns auf die Datenschnitte.

Wir hatten ungefähr ein Jahr nach dem von Ihnen gewünschten präspezifizierten Datenschnitt für die größte der relevanten Studien noch einen weiteren Datenschnitt, der dementsprechend natürlich auch mehr als ein Jahr weitere Nachbeobachtungszeit mit sich bringt, und den wollen wir Ihnen nicht vorenthalten. Wie sich dann auch herausgestellt hat, sind die Ergebnisse absolut vergleichbar. Sie leiten aus dem früheren Datenschnitt einen erheblichen Vorteil im Gesamtüberleben ab, wir aus dem späteren einen beträchtlichen Vorteil. Auch bei den anderen Endpunkten, wenn man die zVT-Geschichte beiseitelässt, kann man aus dem Studienbericht sehr viel sehen. Die Ergebnisse sind absolut identisch. Der spätere Datenschnitt und der von Ihnen geforderte präspezifizierte Datenschnitt zeigen dasselbe Resultat, den beträchtlichen oder wie auch immer zu bezeichnenden Vorteil beim Gesamtüberleben, aber auch bei den anderen Endpunkten keine relevanten Unterschiede.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Potthast, dazu noch eine Anmerkung, eine Nachfrage?

**Frau Dr. Potthast:** Nein, das nehmen wir dann so mit. – Danke schön.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay. – Dann Frau Müller, KBV, danach Frau Groß.

**Frau Dr. Müller:** Ich wollte jetzt auch noch einmal kurz auf die Datenschnitte eingehen. Die erste Frage geht noch einmal an den pU: Gab es irgendeinen Auslöser zu dem Datenschnitt, eine Anforderung der Zulassungsbehörden? Ich frage dies, weil Sie jetzt nicht gesagt haben, dass er auch in irgendeiner Art und Weise präspezifiziert war; dem IWQiG ist er auch nicht bekannt.

Die zweite Frage: Wenn dem nicht so ist – außer vielleicht der Auslöser, noch mal reifere Daten angucken zu wollen, und Sie sagen ja, Sie hätten es nur als Bestätigung gemacht –, könnten Sie dann die nach wie vor fehlenden Auswertungen zum präspezifizierten Datenschnitt für die Teilpopulation, auf die Frau Potthast vom IQWiG eben hingewiesen ist, noch nachliefern, in kurzer Zeit?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Gau.

**Frau Gau (MSD):** Es war kein präspezifizierter Datenschnitt; es war ein Datenschnitt, der für eine Publikation herangezogen wurde, und da war es für uns klar: Die Ergebnisse sind in der Öffentlichkeit, und wir wollten auch bei Ihnen die aktuellsten Daten einreichen. Wir haben nicht für alle Studien die anderen Datenschnitte ausgewertet, sehen aber, wie gesagt, aufgrund der Studienberichte auch keinen Grund dafür, weil die Ergebnisse so vergleichbar sind und ja auch die zwei größeren Studien mit dieser CPS-Einschränkung der Zulassung in ihrer Gesamtheit dann herangezogen wurden.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Müller, man kann niemanden zu seinem Glück zwingen.

**Frau Dr. Müller:** Nein. – Wir hätten das natürlich gerne selbst beurteilt, ob die Ergebnisse vergleichbar sind. Für uns ist der Primat immer der präspezifizierte oder geforderte Datenschnitt, das wissen Sie ja wahrscheinlich auch.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, das ist der entscheidende Punkt. Okay. – Frau Groß hat zurückgezogen. Gibt es sonst noch Fragen? – Das sehe ich nicht. Dann würde ich dem pharmazeutischen Unternehmer noch einmal die Möglichkeit geben, zusammenzufassen. Wir haben jetzt relativ lange über die zVT gesprochen, aber ich glaube, das war auch der allerwichtigste Punkt. – Wer macht das für MSD? – Bitte, Frau Frénoy, dann haben Sie das Wort.

**Frau Frénoy (MSD):** Sie haben es gerade gesagt: Wir haben ziemlich viel Zeit mit dem Thema zVT verbracht. Wir würden von unserer Seite auch im Schlussstatement noch einmal darauf eingehen und wirklich nochmals unterstreichen, was wir heute von den anwesenden Klinikern

gehört haben, nämlich dass die zVT und die operationalisierte zVT in unseren Studien auch den deutschen Versorgungskontext widerspiegeln, ebenso, dass die eingesetzten Chemotherapie-Regime wirklich den deutschen Behandlungsalltag widerspiegeln.

Im Allgemeinen wollten wir auch noch mal darauf eingehen, dass wir natürlich diese Diskussion zum Thema zVT verfolgen und sehen, dass das Thema „zVT und Änderung der zVT“ öfter auf dem Tisch liegt. Uns als pU ist natürlich wichtig, Folgendes noch einmal in den Raum zu stellen: Wir möchten weiterhin, wenn wir die Studien planen, Patientinnen und Patienten in beiden Studienarmen die bestverfügbaren Therapien anbieten können, und das ist dann natürlich unabhängig vom Zulassungsstatus.

Was Pembrolizumab in den Anwendungsgebieten angeht, die heute besprochen wurden – wir sind jetzt nicht direkt darauf eingegangen, aber noch mal als Fazit –, so sehen wir ein verlängertes Gesamtüberleben in unseren Studien mit einer verzögert eingesetzt habenden Symptomatik, und von daher sehen wir einen beträchtlichen Zusatznutzen von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie in den zwei Anwendungsgebieten.

Wir bedanken uns für die heutige Diskussion und für Ihre Zeit und verabschieden uns damit.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank. Wir bedanken uns auch bei Ihnen und Ihrem Team, ebenso bei Herrn Wörmann und bei Herrn Thuss. Herr Thuss wird uns jetzt verlassen, während Herr Wörmann zur nächsten Anhörung zu Pembrolizumab noch bei uns bleibt. – Frau Frénoy, Sie sind bei der nächsten Anhörung auch noch dabei, wenn ich das richtig gesehen habe.

Diese Anhörung beenden wir jetzt. Ich wünsche denjenigen, die uns jetzt verlassen, einen schönen und produktiven Resttag.

Schluss der Anhörung: 13:56 Uhr

## **2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**





**Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen  
Vergleichstherapie**

**und**

**Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der  
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

**und**

**Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen  
Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der  
deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der  
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

**Vorgang: 2023-B-216-z Pembrolizumab**

## I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA

### Pembrolizumab

[Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen HER2-positiven Adenokarzinoms des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs]

#### Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“.

Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

nicht angezeigt

Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen

**Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V:**

- Tegafur/Gimeracil/Oteracil: Beschluss vom 20. Dezember 2012

Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Siehe systematische Literaturrecherche

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

| Wirkstoff<br>ATC-Code<br>Handelsname                    | Anwendungsgebiet<br>(Text aus Fachinformation)  |
|---|---|
| Zu bewertendes Arzneimittel:                            |   |
| Pembrolizumab<br>L01FF02<br>KEYTRUDA                    | Anwendungsgebiet laut Zulassung:<br>KEYTRUDA ist in Kombination mit Trastuzumab sowie einer Fluoropyrimidin- und Platin-basierenden Chemotherapie zur Erstlinienbehandlung des lokal fortgeschrittenen, nicht resezierbaren oder metastasierenden HER2-positiven Adenokarzinoms des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs bei Erwachsenen mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS $\geq$ 1) angezeigt. |
| <b>Zytostatika</b>                                      |   |
| Tegafur / Gimeracil<br>/ Oteracil<br>L01BC53<br>Teysuno | Teysuno ist bei Erwachsenen indiziert:<br>für die Behandlung von fortgeschrittenem Magenkrebs bei Gabe in Kombination mit Cisplatin.  |
| Capecitabin<br>L01BC06<br>generisch                     | Xeloda wird angewendet:<br>- in Kombination mit einem platinhaltigen Anwendungsschema als First-line-Therapie des fortgeschrittenen Magenkarzinoms.   |
| Cisplatin<br>L01XA01<br>generisch                       | Cisplatin ist als Monosubstanz bzw. in Kombination mit anderen Zytostatika bei der Chemotherapie folgender Tumoren angezeigt:<br>- Zur Kombinationschemotherapie (auch in Verbindung mit Radiotherapie) bei fortgeschrittenen Oesophaguskarzinomen.   |
| 5-Fluorouracil<br>L01BC02<br>generisch                  | - fortgeschrittenes Magenkarzinom<br>- fortgeschrittenes Ösophaguskarzinom  |
| Folinsäure<br>V03AF03<br>generisch                      | Calciumfolinat ist indiziert:<br>- in Kombination mit 5-Fluorouracil in der zytotoxischen Therapie.   |
| Doxorubicin   | - fortgeschrittenes Magenkarzinom   |

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

|   |  |
|---|--|
| L01DB01<br>generisch  |  |
| Epirubicin<br>L01DB03<br>generisch  | Epirubicin wird zur Behandlung einer Reihe von neoplastischen Erkrankungen eingesetzt, einschließlich: <ul style="list-style-type: none"> <li>– Magenkarzinom</li> </ul>   |
| Mitomycin<br>L01DC03<br>generisch   | Mitomycin wird in der palliativen Tumortherapie eingesetzt. Die intravenöse Anwendung von Mitomycin ist in der Monochemotherapie oder in kombinierter zytostatischer Chemotherapie bei Erwachsenen mit folgenden Erkrankungen angezeigt: <ul style="list-style-type: none"> <li>- fortgeschrittenes Magenkarzinom</li> </ul>   |
| Docetaxel<br>L01CD02<br>generisch   | Adenokarzinom des Magens<br>Docetaxel ist in Kombination mit Cisplatin und 5-Fluorouracil angezeigt zur Behandlung von Patienten mit metastasiertem Adenokarzinom des Magens, einschließlich Adenokarzinom der gastroösophagealen Übergangszone, die keine vorherige Chemotherapie gegen ihre metastasierte Erkrankung erhalten haben.   |
| <b>Antikörper</b>   |  |
| Trastuzumab<br>L01XC03<br>generisch   | Herceptin ist in Kombination mit Capecitabin oder 5-Fluorouracil und Cisplatin indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem metastasiertem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs, die bisher keine Krebstherapie gegen ihre metastasierte Erkrankung erhalten haben.<br>Herceptin ist nur bei Patienten mit metastasiertem Magenkarzinom anzuwenden, deren Tumore eine HER2-Überexpression, definiert durch ein IHC2+ und ein bestätigendes SISH- oder FISH-Ergebnis, oder durch ein IHC3+ Ergebnis, aufweisen. Hierfür sollten genaue und validierte Untersuchungsmethoden angewendet werden. |
| Pembrolizumab<br>L01FF02<br>KEYTRUDA  | [...]<br><u>Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs (gastro-oesophageal junction, GEJ)</u><br>KEYTRUDA ist in Kombination mit Trastuzumab sowie einer Fluoropyrimidin- und Platin-basierten Chemotherapie zur Erstlinienbehandlung des lokal fortgeschrittenen, nicht resezierbaren oder metastasierenden HER2-positiven Adenokarzinoms des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs bei Erwachsenen mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 1) angezeigt.  |
| <b>Anmerkung:</b> Für Cisplatin und Oxaliplatin besteht trotz umfangreicher klinischer Daten keine Zulassung für das Magenkarzinom, jedoch sind die Wirkstoffe über andere Wirkstoffe (z.B. Capecitabin, Docetaxel, Trastuzumab) als Kombinationstherapie zugelassen. |  |

Quellen: AMIce-Datenbank, Fachinformationen

## **Abteilung Fachberatung Medizin**

### **Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

#### **Vorgang: 2023-B-216-z (Pembrolizumab)**

Auftrag von: Abt. AM  
Bearbeitet von: Abt. FB Med  
Datum: 15. September 2023

## **Inhaltsverzeichnis**

|  |    |
|--|----|
| Abkürzungsverzeichnis.....                             | 3  |
| 1 Indikation.....                                      | 4  |
| 2 Systematische Recherche.....                         | 4  |
| 3 Ergebnisse.....                                      | 5  |
| 3.1 Cochrane Reviews.....                              | 5  |
| 3.2 Systematische Reviews.....                         | 6  |
| 3.3 Leitlinien.....                                    | 10 |
| 4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie..... | 31 |
| Referenzen.....  | 34 |

## **Abkürzungsverzeichnis**

|       |   |
|-------|---|
| AWMF  | Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften |
| G-BA  | Gemeinsamer Bundesausschuss   |
| GIN   | Guidelines International Network  |
| GoR   | Grade of Recommendations  |
| GRADE | Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation           |
| HR    | Hazard Ratio  |
| KI    | Konfidenzintervall  |
| LoE   | Level of Evidence   |
| NICE  | National Institute for Health and Care Excellence                           |
| OR    | Odds Ratio  |
| RR    | Relatives Risiko  |
| SIGN  | Scottish Intercollegiate Guidelines Network                                 |
| TRIP  | Turn Research into Practice Database  |
| WHO   | World Health Organization   |

## 1 Indikation

Erstlinienbehandlung des lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierten HER2-positiven Adenokarzinoms des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs bei Erwachsenen, deren Tumoren PD-L1 mit CPS  $\geq 1$  exprimieren.

*Hinweis zur Synopse: Informationen hinsichtlich nicht zugelassener Therapieoptionen sind über die vollumfängliche Darstellung der Leitlinienempfehlungen dargestellt.*

## 2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation *Adenokarzinoms des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs* durchgeführt und nach PRISMA-S dokumentiert [A]. Die Recherchestrategie wurde vor der Ausführung anhand der PRESS-Checkliste begutachtet [B]. Es erfolgte eine Datenbankrecherche ohne Sprachrestriktion in: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), PubMed. Die Recherche nach grauer Literatur umfasste eine gezielte, iterative Handsuche auf den Internetseiten von Leitlinienorganisationen. Ergänzend wurde eine freie Internetsuche (<https://www.google.com/>) unter Verwendung des privaten Modus, nach aktuellen deutsch- und englischsprachigen Leitlinien durchgeführt.

Die Erstrecherche wurde am 09.09.2022 abgeschlossen, die folgende am 17.08.2023. Die Recherchestrategie der Erstrecherche wurde unverändert übernommen und der Suchzeitraum jeweils auf die letzten fünf Jahre eingeschränkt. Die letzte Suchstrategie inkl. Angabe zu verwendeter Suchfilter ist am Ende der Synopse detailliert dargestellt. Die Recherchen ergaben insgesamt 2.573 Referenzen.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Im ersten Screening wurden auf Basis von Titel und Abstract nach Population, Intervention, Komparator und Publikationstyp nicht relevante Publikationen ausgeschlossen. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Referenzen vorgenommen. Im zweiten Screening wurden die im ersten Screening eingeschlossenen Publikationen als Volltexte gesichtet und auf ihre Relevanz und methodische Qualität geprüft. Dafür wurden dieselben Kriterien wie im ersten Screening sowie Kriterien zur methodischen Qualität der Evidenzquellen verwendet. Basierend darauf, wurden insgesamt 8 Referenzen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

Nachträglich wurde die Leitlinie der Leitlinienprogramm Onkologie zum Magenkarzinom identifiziert und in die Synopse aufgenommen. Insgesamt ergab dies 9 Referenzen, die in die Evidenzsynopse aufgenommen wurden.



## **3 Ergebnisse**

### **3.1 Cochrane Reviews**

keine

## 3.2 Systematische Reviews

---

### Guo, X. et al., 2019 [3].

A comparison between triplet and doublet chemotherapy in improving the survival of patients with advanced gastric cancer: a systematic review and meta-analysis.

#### Fragestellung

to compare the efficacy, prognosis, and toxicity of triplet chemotherapy with doublet chemotherapy in patients with advanced gastric cancer.

#### Methodik

##### Population:

- patients have pathologically proven advanced, recurrent, metastatic, or unresectable adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction

##### Intervention/Komparator:

- first-line chemotherapy setting: studies that compared at least two arms that consisted of the following chemotherapeutic drugs: fluoropyrimidine (F, either 5-fluorouracil [5-FU], capecitabine [Cap], or S-1), platinum (cisplatin [Cis] and oxaliplatin [Ox]), taxane ([T] and paclitaxel), anthracycline (doxorubicin [D] and epirubicin [E]), irinotecan (I), etoposide (E), semustine (Me), mitomycin (MMC), methotrexate (Mtx), uracil (U), or tegafur (Te)

##### Endpunkte:

- overall survival, progression-free survival (PFS), time to progress (TTP), objective response rate (ORR), and toxicity.

##### Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, Embase, and the Cochrane Register of Controlled Trials and all abstracts from the annual meetings of the European Society for Medical Oncology (ESMO) and the American Society of Clinical Oncology conferences up to October 2018

##### Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Risk of Bias Tool

#### Ergebnisse

##### Anzahl eingeschlossener Studien:

- 23 RCTs involving 4540 patients and 8 types of triplet and doublet chemotherapy regimens
- Of these studies, 2380 were assigned to the triplet and 2160 to the doublet group / patients in every study ranged from 25 to 741

#### Charakteristika der Population:

- Median age was 51 to 70 years. In these studies, 2039 and 2501 (44.9 and 55.1%, respectively) patients were Asians and Westerners, respectively. PS was well balanced in all studies. All patients had an ECOG PS of 0 or 1.

#### Studienergebnisse:

- Triplet chemotherapy was superior compared with doublet chemotherapy in terms of improving median OS (HR = 0.92; 95% CI, 0.86–0.98; P = 0.02) and PFS (HR = 0.82; 95% CI, 0.69–0.97; P = 0.02) and TTP (HR = 0.92; 95% CI, 0.86–0.98; P = 0.02) and ORR (OR = 1.21; 95% CI, 1.12–1.31; P < 0.0001) among overall populations.
- Compared with doublet chemotherapy, subgroup analysis indicated that OS improved with
  - fluoropyrimidine-based (HR = 0.80; 95% CI, 0.66–0.96; P = 0.02), platinum-based (HR = 0.75; 95% CI, 0.57–0.99; P = 0.04), and
  - other drug-based triplet (HR = 0.79; 95% CI, 0.69–0.90; P = 0.0006) chemotherapies while
  - not with anthracycline-based (HR = 0.70; 95% CI, 0.42–1.15; P = 0.16), mitomycin-based (HR = 0.81; 95% CI, 0.47–1.39; P = 0.44), taxane-based (HR = 0.91; 95% CI, 0.81–1.01; P = 0.07), and irinotecan-based triplet (HR = 1.01; 95% CI, 0.82–1.24; P = 0.94) chemotherapies.
- For different patients, compared with doublet chemotherapy, triplet chemotherapy improved OS (HR = 0.89; 95% CI, 0.81–0.99; P = 0.03) among Western patients but did not improve (HR = 0.96; 95% CI, 0.86–1.07; P = 0.47) that among Asian patients.

#### **Anmerkung/Fazit der Autoren**

In conclusion, compared with doublet chemotherapy, triplet chemotherapy, as a first-line treatment, improved OS, PFS, TTP, and OS in patients with advanced gastric cancer among overall populations, especially for fluoropyrimidine- or platinum-based triplet chemotherapy, which showed a significant improvement in OS. In the subgroup analyses, triplet chemotherapy improved OS in Western but not in Asian patients.

#### *Kommentare zum Review*

SR mit vergleichbarer Fragestellung: Cheng et al. 2019 [2], Luo et al. 2020 [6]

---

#### **Wang G et al., 2019 [9].**

Efficacy and safety of oxaliplatin-based regimen versus cisplatin-based regimen in the treatment of gastric cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials

#### **Fragestellung**

our paper aims to compare oxaliplatin-based regimen with cisplatin-based regimen in the treatment of GC in terms of meta-analysis to provide a suitable treatment option for patients diagnosed with GC

## Methodik

### Population:

- Erwachsene mit histologisch/zytologisch bestätigtem Magenkarzinom ohne Vortherapie

### Intervention:

- oxaliplatin-based regimen

### Komparator:

- cisplatin-based regimen

### Endpunkte:

- OS, Krankheitsprogression, Response, Toxizität

### Recherche/Suchzeitraum:

- Nov. 2018, CNKI, CBM, VIP, Wanfang, PUBMED, EMBASE, Cochrane Controlled Trials Register, nur englischsprachige Publikationen

### Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane RoB

## Ergebnisse

### Anzahl eingeschlossener Studien:

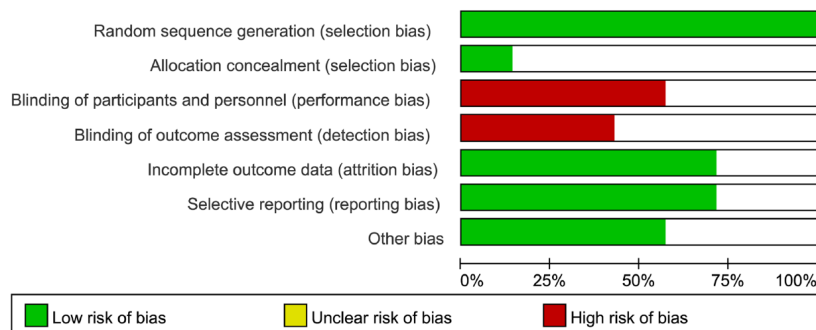
- 7 RCTs (N=2.297 Pat.)

### Charakteristika der Population/Studien:

| Study                      | Population | Patients          |                 | Sex  |        | Age   | TNM stage | Pathological type | Treatment cycle | Treatment regimen |
|----------------------------|------------|-------------------|-----------------|------|--------|-------|-----------|-------------------|-----------------|-------------------|
|                            |            | Oxaliplatin group | Cisplatin group | Male | Female |       |           |                   |                 |                   |
| Wang et al. 2008 [19]      | China      | 103               | 97              | –    | –      | 28–71 | IV        | Adenocarcinoma    | > 4             | FOLFOX4, FP       |
| Li et al. 2014 [18]        | China      | 22                | 21              | 23   | 20     | –     | IV        | Adenocarcinoma    | 3               | FOLFOX4, FLP      |
| Kim et al. 2014 [15]       | Korea      | 39                | 38              | 54   | 23     | 35–74 | III IV    | Adenocarcinoma    | 3               | DO DP             |
| Yamada et al. 2015 [11]    | Japan      | 343               | 342             | 447  | 208    | 21–85 | IV        | Adenocarcinoma    | 6               | SOX CS            |
| Al-Batran et al. 2008 [16] | German     | 112               | 106             | 143  | 75     | 27–86 | III IV    | Adenocarcinoma    | 6               | FLO FLP           |
| Cunnigham et al. 2008 [17] | UK         | 489               | 513             | 785  | 217    | 22–83 | III IV    | Adenocarcinoma    | 6               | EOF ECF           |
| Popov et al. 2008 [10]     | Serbia     | 36                | 36              | 24   | 26     | –     | II        | Adenocarcinoma    | 8               | FOLFOX4, FLP      |

*FOLFOX4/OLF* Oxaliplatin + fluorouracil + calcium folinate, *DODOF* docetaxel + oxaliplatin (+fluorouracil), *SOX* oxaliplatin + tiggitto, *XELOX* oxaliplatin + capecitabine, *EOF* oxaliplatin + epirubicin + fluorouracil, *PLF* cisplatin + fluorouracil + calcium folinate, *DCF* cisplatin + docetaxel + fluorouracil, *SP/CS* cisplatin + tiggitto, *XP* cisplatin + capecitabine, *DP* cisplatin + docetaxel, *ECF* cisplatin + epirubicin + fluorouracil, – not mentioned

### Qualität der Studien:



### Studienergebnisse:

- OS (nach 1 Jahr):
  - Vorteil für Oxaliplatin vs. Cisplatin: OR 1.25, 95% CI 1.00–1.56; p = 0.05, I<sup>2</sup>=28% (3 RCTs, N=1.263)

- Toxizität (Grad 3-4):
  - Gastrointestinal
    - Kein signifikanter Unterschied
  - Hämatopoetisch
    - niedrigere Toxizität in Oxaliplatin-Gruppe: OR=0.60, 95% CI 0.46–0.79;  $I^2=58\%$ ,  $p=0.0002$ ) bedingt durch Anämie und Neutropenie
  - periphere Neurotoxizität
    - Höhere Toxizität in Oxaliplatin-Gruppe: OR=2.21, 95% CI 1.52–3.21;  $I^2=71\%$ ,  $<0.0001$ )

#### **Anmerkung/Fazit der Autoren**

In conclusion, our meta-analysis suggested that oxaliplatin-based regimen had a significant advantage in treatment of GC compared with cisplatin-based regimen

### 3.3 Leitlinien

---

#### Alberta Health Services, 2021 [1].

Gastric cancer, Version 6.

#### Zielsetzung/Fragestellung

What are the treatment recommendations for adult patients with gastric cancer?

#### Methodik

##### Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium; trifft teilweise zu (Patientenvertretung unklar)
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt; trifft zu
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz; trifft zu
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt; trifft zu
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt; trifft teilweise zu
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert

##### Recherche/Suchzeitraum:

- Suchzeitraum: 01.01.2018 – 31.12.2020

##### LoE/GoR

###### Levels of Evidence

|            |  |
|------------|--|
| <b>I</b>   | Evidence from at least one large randomized, controlled trial of good methodological quality (low potential for bias) or meta-analyses of well-conducted randomized trials without heterogeneity |
| <b>II</b>  | Small randomized trials or large randomized trials with a suspicion of bias (lower methodological quality) or meta-analyses of such trials or of trials with demonstrated heterogeneity          |
| <b>III</b> | Prospective cohort studies   |
| <b>IV</b>  | Retrospective cohort studies or case-control studies   |
| <b>V</b>   | Studies without control group, case reports, expert opinion  |

###### Strength of Recommendations

|          |   |
|----------|---|
| <b>A</b> | Strong evidence for efficacy with a substantial clinical benefit; strongly recommended  |
| <b>B</b> | Strong or moderate evidence for efficacy but with a limited clinical benefit; generally recommended                                   |
| <b>C</b> | Insufficient evidence for efficacy or benefit does not outweigh the risk or the disadvantages (adverse events, costs, etc.); optional |
| <b>D</b> | Moderate evidence against efficacy or for adverse outcome; generally not recommended  |
| <b>E</b> | Strong evidence against efficacy or for adverse outcome; never recommended  |

Der Empfehlungsgrad ist in der vorliegenden Leitlinie nicht berichtet.

## Recommendations

### Stage IV (First Line)

- Palliative maneuvers to maintain and/or improve quality of life are indicated (e.g.: stent placement or radiotherapy to relieve dysphagia, obstruction, or bleeding).
- Palliative chemotherapy regimens are generally continued as long as tumour shrinkage or stability is confirmed, as long as the side effects remain manageable, as long as the patient wishes to continue, and as long as the treatment remains medically reasonable.
- Consider an early referral to palliative care

### *HER2 Normal:*

- Preferred
  - Oxaliplatin/fluoropyrimidine or FOLFIRI [Level of evidence: I]
    - i. A network meta-analysis of systemic therapy for advanced gastric cancer demonstrated that anthracycline triplet chemotherapy and docetaxel, cisplatin, fluorouracil (5FU) triplets showed no benefit over fluoropyrimidine (FP: 5-fluorouracil (5FU) or capecitabine) doublets for overall survival (OS) or progression-free survival (PFS), and increased toxicity was noted.
    - ii. A fluoropyrimidine doublet containing oxaliplatin or irinotecan significantly improved overall survival compared with a fluoropyrimidine plus cisplatin (for a fluoropyrimidine plus irinotecan, the HR for death was 0.85, 95% CI 0.71-0.99; for a fluoropyrimidine plus oxaliplatin, the HR was 0.83, 95% CI 0.71-0.98). The cisplatin-fluoropyrimidine doublet was also associated with more grade 3 or 4 toxicity.

**FOLFOX/CAPOX** Four phase III trials have compared oxaliplatin to cisplatin based regimens (including ECF) suggesting similar efficacy. A meta-analysis of the REAL-2 trial and two randomized phase II trials comparing oxaliplatin to cisplatin based regimens demonstrated that oxaliplatin was associated with significant improvements in PFS (HR 0.88, 95% CI 0.80-0.98) and overall survival (HR for death 0.88, 95% CI 0.78-0.99), and with less neutropenia, anemia, alopecia, and thromboembolic events, but with more neurotoxicity and diarrhea.

### **FOLFIRI**

- i. Suitable first or second line regimen for patients with an ECOG of 0-2: Irinotecan (180 mg/ m<sup>2</sup> IV over ninety minutes) and Leucovorin (400 mg/ m<sup>2</sup> IV over two hours) followed by 5-Fluorouracil (2400 mg/ m<sup>2</sup> as 46 hour infusion) every 2 weeks.
- ii. FOLFIRI followed by ECX was compared to the reverse sequence in the first line setting of metastatic GE junction/gastric adenocarcinoma. The dosing and duration of Capecitabine in the ECX arm (oral Capecitabine 1g/m<sup>2</sup> twice per day from day 2 to day 15 every 3 weeks) was different than in the REAL-2 trial.
- iii. FOLFIRI followed by ECX was superior to the reverse strategy for the primary endpoint of time to treatment failure (5.08 months versus 4.24 months, HR 0.77, CI 95% 0.63-0.83, p = 0.008). There were no significant differences in PFS or OS between the two sequences.
- iv. Patients who received first line ECX had higher rates of grade 3/4 toxicities, especially hematological ones.

*Palliative Chemotherapy Options (Established in the REAL-2 Clinical Trial) include:*

Triplet regimens with anthracyclines are historically considered as options, but no longer preferred due to increased rates of toxicity, without clear improvements in PFS or OS.

i. ECX or EOX: Epirubicin (50 mg/m<sup>2</sup> IV over twenty minutes) and either Cisplatin (60 mg/ m<sup>2</sup> IV over one hour) or Oxaliplatin (130 mg/ m<sup>2</sup> IV over two to five hours) are administered on day one, and Capecitabine 625 mg/ m<sup>2</sup> PO Q12h is administered for twenty-one consecutive days.

ii. ECF or EOF: Epirubicin (50 mg/ m<sup>2</sup> IV over twenty minutes) and either Cisplatin (60 mg/m<sup>2</sup> IV over one hour) or Oxaliplatin (130 mg/ m<sup>2</sup> IV over two to five hours) are administered on day one, and 5Fluorouracil (200 mg/ m<sup>2</sup>/day) is administered as a continuous intravenous infusion through a central venous catheter ("CVC"), peripherally inserted central catheter ("PICC line"), or port.

iii. Capecitabine-based combination regimens (e.g.: ECX, EOX, CX) offer a superior response rate (45.6% versus 38.4%, OR 1.38, CI 95% 1.10-1.73, p = 0.006) and overall survival (HR 0.87, CI 95% 0.77-0.98, p = 0.02) when compared to 5-Fluorouracil-based combination chemotherapies (e.g.: ECF, EOF, CF).

iv. Oxaliplatin is the preferred platinum as it reduces the risk of death (HR 0.88, CI 95% 0.78-0.99, p = 0.04), progression (HR 0.88, CI95% 0.80-0.98, p = 0.02), and thromboembolism.

*HER2 Positive:*

HER2 over-expression can be demonstrated in 16% of gastric cancers. The addition of Trastuzumab to six three-week cycles of Cisplatin 80 mg/ m<sup>2</sup>IV on day one plus either Capecitabine 1,000 mg/m<sup>2</sup> po BID for fourteen days or 5-Fluorouracil 800 mg/ m<sup>2</sup> continuous IV infusion on days one through five was associated with a superior progression-free (6.7 months versus 5.5 months, HR 0.71, CI95% 0.59-0.85, p = 0.0002) and overall survival (13.8 months versus 11.1 months, HR 0.74, CI95% 0.60-0.91, p = 0.0046). In a pre-planned exploratory analysis, the subset of patients with high-level HER2 expression (immunohistochemistry scores (IHC) of 2+ with FISH positivity or IHC3+) achieved a median overall survival of 16.0 months. [Level of evidence: I]

In the updated survival analysis, the median overall survival for the addition of trastuzumab was 13.1 months as compared to 11.7 months for the chemotherapy alone arm (HR 0.80, CI95% 0.67- 0.91). In the updated preplanned analysis, only the patients in the IHC3+ subgroup showed a statistically significant survival benefit (18.0 months vs 13.2 months, HR 0.66 (CI95% 0.50-0.87)). [Level of evidence: 1]

*Contraindications to platinum/fluoropyrimidine or FOLFIRI*

- In patients who have a contraindication to a platinum/fluoropyrimidine combination, or FOLFIRI, the following regimen may be considered as an alternative but it does not have the same degree of survival benefit: a. ELF: Three-week cycles where Etoposide (120 mg/ m<sup>2</sup>IV), Leucovorin (300 mg/ m<sup>2</sup>IV), and 5Fluorouracil (500 mg/ m<sup>2</sup>IV) are administered on days one, two, and three.



**Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF), 2019 [5].**

Diagnostik und Therapie der Adenokarzinome des Magens und ösophagogastralen Übergangs; S3-Leitlinie, Langversion 2.0.

**Zielsetzung/Fragestellung**

Therapie des Magenkarzinoms und der Karzinome des ösophagogastralen Übergangs.

**Methodik**

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium; trifft zu
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt; trifft zu
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz; trifft teilweise zu
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt; trifft zu
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert: Spätestens 2023 wird eine erneute Überarbeitung erfolgen

Recherche/Suchzeitraum:

- pubmed und CENTRAL
- Zeitraum: 01/2012- 03/2017 (letzte Aktualisierung AG2: 26.09.2017)
- Die LL ist ab Veröffentlichung für 5 Jahre gültig (August 2024)

LoE/GoR

**Tabelle 8: Schema der Empfehlungsgraduierung**

| Empfehlungsgrad | Beschreibung      | Ausdrucksweise |
|-----------------|-------------------|----------------|
| A               | Starke Empfehlung | soll           |
| B               | Empfehlung        | sollte         |
| 0               | Empfehlung offen  | kann           |

**Tabelle 9: Schema der Konsensstärke**

| Konsensstärke            | Prozentuale Zustimmung           |
|--------------------------|----------------------------------|
| Starker Konsens          | > 95% der Stimmberechtigten      |
| Konsens                  | > 75 - 95% der Stimmberechtigten |
| Mehrheitliche Zustimmung | > 50 - 75% der Stimmberechtigten |
| Dissens                  | < 50% der Stimmberechtigten      |

## Empfehlungen

### Medikamentöse Tumorthherapie

| 12.1.                          | Evidenzbasierte Empfehlung   | Geprüft 2019     |
|--------------------------------|--|------------------|
| Empfehlungsgrad<br><b>A</b>    | Patienten in gutem Allgemeinzustand (ECOG 0-1) soll eine systemische Chemotherapie angeboten werden. Therapieziel ist die Verbesserung des Überlebens und der Erhalt der Lebensqualität. Ein erhöhtes Alter stellt keine Kontraindikation dar. |                  |
| Level of Evidence<br><b>1a</b> | DeNovo [609, 638-658]  |                  |
|                                | Starker Konsens (96%)  |                  |
| 12.2.                          | Evidenzbasierte Empfehlung   | Geprüft 2019     |
| Empfehlungsgrad<br><b>B</b>    | Eine palliative medikamentöse Tumorthherapie sollte zum frühestmöglichen Zeitpunkt nach Diagnosestellung der lokal fortgeschritten inoperablen oder metastasierten Erkrankung eingeleitet werden.  |                  |
| Level of Evidence<br><b>1a</b> | DeNovo (alt) [539, 540, 575, 638, 647, 665-669]  |                  |
|                                | Starker Konsens (100%)   |                  |
| 12.6.                          | Konsensbasierte Empfehlung   | Modifiziert 2019 |
| <b>EK</b>                      | Vor dem Einsatz einer palliativen medikamentösen Tumorthherapie soll der HER-2-Status als positiver prädiktiver Faktor für eine Therapie mit Trastuzumab bestimmt werden.  |                  |
|                                | Starker Konsens (100%)   |                  |

## Vorgehen bei Tumoren ohne HER-2-Überexpression

| 12.7.                          | Evidenzbasierte Empfehlung  | Modifiziert 2019 |
|--------------------------------|---|------------------|
| Empfehlungsgrad<br><b>A</b>    | In der Palliativsituation soll in der Erstlinientherapie eine Platin-/Fluoropyrimidin-haltige Kombinationstherapie durchgeführt werden.   |                  |
| <b>0</b>                       | Bei Vorliegen von Kontraindikationen gegen Platin kann alternativ eine Irinotecan/Fluoropyrimidin-haltige Kombinationstherapie durchgeführt werden. Dabei handelt es sich um einen Off-Label-Use. |                  |
| Level of Evidence<br><b>1a</b> | De Novo [638]   |                  |
|                                | Starker Konsens (100%)  |                  |
| 12.8.                          | Evidenzbasierte Empfehlung  | Modifiziert 2019 |
| Empfehlungsgrad<br><b>0</b>    | Eine Docetaxel-haltige Dreifachkombination kann unter Berücksichtigung von Alter, Allgemeinzustand und Komorbidität erwogen werden.   |                  |
| Level of Evidence<br><b>1a</b> | De Novo [638]   |                  |
|                                | Konsens (86%)   |                  |
| 12.9.                          | Evidenzbasierte Empfehlung  | Modifiziert 2019 |
| Empfehlungsgrad<br><b>A</b>    | Wenn eine taxan-basierte Dreifachkombination geplant ist, soll ein modifiziertes DCF-Schema (z.B. FLOT) durchgeführt werden.  |                  |
| Level of Evidence<br><b>1a</b> | DeNovo [638]  |                  |
|                                | Starker Konsens (100%)  |                  |

| 12.10.                         | Evidenzbaiserte Empfehlung  | Modifiziert 2019 |
|--------------------------------|---|------------------|
| Empfehlungsgrad<br><b>A</b>    | Bei der Therapieentscheidung zwischen Oxaliplatin und Cisplatin sollen aufgrund vergleichbarer Wirksamkeit und unterschiedlicher Nebenwirkungen die Begleiterkrankungen des jeweiligen Patienten berücksichtigt werden. |                  |
| Level of Evidence<br><b>1a</b> | DeNovo [638]  |                  |
|                                | Starker Konsens (100%)  |                  |

| 12.11.                         | Evidenzbasierte Empfehlung  | Modifiziert 2019 |
|--------------------------------|---|------------------|
| Empfehlungsgrad<br><b>A</b>    | Die Therapieentscheidung zwischen oralen und infusionalen Fluoropyrimidinen soll aufgrund vergleichbarer Wirksamkeit und unterschiedlicher Nebenwirkungen die Begleiterkrankungen und Präferenz des jeweiligen Patienten berücksichtigen. |                  |
| Level of Evidence<br><b>1a</b> | DeNovo [638]  |                  |
|                                | Starker Konsens (100%)  |                  |

#### Vorgehen bei metastasierten Karzinomen mit HER-2- Überexpression/-Amplifikation

| 12.12.                         | Evidenzbasierte Empfehlung   | Modifiziert 2019 |
|--------------------------------|--|------------------|
| Empfehlungsgrad<br><b>A</b>    | Bei HER2-überexprimierenden Tumoren soll eine Cisplatin-/Fluoropyrimidin-basierte Erstlinienchemotherapie um Trastuzumab ergänzt werden. |                  |
| Level of Evidence<br><b>1b</b> | DeNovo (alt): [575, 692]   |                  |
|                                | Konsens (92%) – 8 Enthaltungen wegen Interessenkonflikten  |                  |

| 12.13.                         | Evidenzbasierte Empfehlung  | Geprüft 2019 |
|--------------------------------|---|--------------|
| Empfehlungsgrad<br><b>B</b>    | Die Antikörper Cetuximab, Panitumumab und Bevacizumab sollten gegenwärtig außerhalb klinischer Studien nicht eingesetzt werden. |              |
| Level of Evidence<br><b>1a</b> | DeNovo [693]  |              |
|                                | Starker Konsens (100%)  |              |

Referenzen:

Bang, Y.J., et al., Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet*, 2010. 376(9742): p. 687-97.

Bang, Y., Pathological features of advanced gastric cancer (GC): Relationship to human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) positivity in the global screening programme of the ToGA trial. *J Clin Oncol*, 2009. 27.

Song, H., Zhu, J., Lu, D., Molecular-targeted first-line therapy for advanced gastric cancer *Cochrane Database Syst Rev.* , 2017. 2016 Jul 19(7): p. CD011461.

Wagner, A.D., et al., Chemotherapy for advanced gastric cancer. *Cochrane Database Syst Rev*, 2017. 8: p. CD004064.

---

## **Leitlinienprogramm Onkologie, 2022 [4].**

*Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF),  
Deutsche Krebsgesellschaft (DKG) und Deutsche Krebshilfe (DKH)*

Diagnostik und Therapie der Plattenepithelkarzinome und Adenokarzinome des Ösophagus;  
S3-Leitlinie, Langversion 3.1

### **Zielsetzung/Fragestellung**

In der Leitlinie "Ösophaguskarzinom" wird das gesamte Spektrum der Prävention, Diagnostik und Therapie des Ösophaguskarzinoms behandelt.

### **Methodik**

#### Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

#### Recherche/Suchzeitraum:

- systematische Literaturrecherche (Suchzeitraum 06/2017 – 09/2019)

#### LoE

- Evidenzklassifizierung des Oxford Centre for Evidence-based Medicine 2009 (siehe Anhang Tabelle 1)

#### GoR

- Die Methodik des Leitlinienprogramms Onkologie sieht eine Vergabe von Empfehlungsgraden durch die Leitlinienautoren im Rahmen eines formalen Konsensusverfahrens vor.
- Festlegungen hinsichtlich der Konsensstärke:

| Konsenstärke             | Prozentuale Zustimmung            |
|--------------------------|-----------------------------------|
| Starker Konsens          | > 95 % der Stimmberechtigten      |
| Konsens                  | > 75 – 95 % der Stimmberechtigten |
| Mehrheitliche Zustimmung | > 50 – 75 % der Stimmberechtigten |
| Dissens                  | < 50 % der Stimmberechtigten      |

- Hinsichtlich der Stärke der Empfehlung werden in dieser Leitlinie drei Empfehlungsgrade unterschieden, die sich auch in der Formulierung der Empfehlungen jeweils widerspiegeln.
- Schema der Empfehlungsgraduierung:

| Empfehlungsgrad | Beschreibung      | Ausdrucksweise              |
|-----------------|-------------------|-----------------------------|
| A               | Starke Empfehlung | soll/soll nicht             |
| B               | Empfehlung        | sollte/sollte nicht         |
| 0               | Empfehlung offen  | kann/kann verzichtet werden |

## Empfehlungen

### 9.2. Palliative Erstlinientherapie: Adenokarzinom des Ösophagus und des ösophagogastralen Übergangs

| 9.2                            | Evidenzbasierte Empfehlung   | modifiziert 2022 |
|--------------------------------|--|------------------|
| Empfehlungsgrad<br><b>A</b>    | Patienten mit einem metastasierten oder lokal fortgeschrittenen, nicht kurativ behandelbaren <b>Adenokarzinom</b> des Ösophagus und des ösophagogastralen Übergangs soll eine Systemtherapie angeboten werden. Therapieziel ist die Verlängerung der Überlebenszeit und der Erhalt der Lebensqualität. |                  |
| Level of Evidence<br><b>1a</b> | [596]; [470]; [471]; [472]; [473]; [112]   |                  |
|                                | Starker Konsens  |                  |
| 9.3                            | Konsensbasierte Empfehlung   | modifiziert 2022 |
| <b>EK</b>                      | Vor Einleitung einer palliativen Systemtherapie soll der HER2-Status als prädiktiver Faktor für eine Therapie mit Trastuzumab und der PD-L1 CPS als prädiktiver Faktor für eine Therapie mit einem Immun-Checkpoint-Inhibitor bestimmt werden.   |                  |
|                                | Starker Konsens  |                  |

| 9.6                           | Evidenzbasierte Empfehlung  | modifiziert 2022 |
|-------------------------------|---|------------------|
| Empfehlungsgrad               | Bei HER2-überexprimierenden Tumoren (IHC3+ oder IHC2+ und FISH+) soll eine Cisplatin/Fluoropyrimidinbasierte Erstlinienchemotherapie um Trastuzumab ergänzt werden. |                  |
| Level of Evidence<br><b>2</b> | [602]; [233]<br>2: Leitlinienadaptationen S3-Magenkarzinom  |                  |
|                               | Starker Konsens   |                  |

### Hintergrund zu HER2-überexprimierenden Tumoren

Hierbei handelt es sich um eine Leitlinienadaptation für Patienten mit einem metastasierten oder lokal fortgeschrittenen, nicht kurativ behandelbaren Adenokarzinom des Ösophagus und des ösophagogastralen Übergangs [602].

Neben dem PD-L1 Status ist der HER2-Status als prädiktiver Faktor anzusehen.

In einer Phase-III-Studie (ToGA-Studie) verbesserte der HER2-Antikörper Trastuzumab das OS und PFS von Patienten mit HER2-positiven, fortgeschrittenen Magenkarzinomen und Adenokarzinomen des ösophagogastralen Überganges, deren Tumoren entweder immunhistochemisch HER2-positiv (IHC 3+) waren oder eine Amplifikation des HER2-Gens in der Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung aufwiesen (FISH+) (siehe auch [602]). Trastuzumab ist formal nur mit einer Cisplatin-/Fluoropyrimidin-Kombination zugelassen.

In einer Phase-3-Studie mit 780 Patienten wurde der Stellenwert von Pertuzumab in der Erstlinientherapie für Patienten mit HER2-positiven, fortgeschrittenen Magenkarzinomen und Adenokarzinomen des ösophagogastralen Überganges geprüft (Jacob-Studie, [612]). Der primäre Endpunkt einer signifikanten Überlebenszeitverlängerung wurde nicht erreicht. Das mediane Überleben lag für die Pertuzumab-basierte Kombination bei 17,5 Monaten gegenüber 14,2 Monaten für die Standardtherapie mit Trastuzumab, Cisplatin, Fluoropyrimidin (Capecitabin oder 5-Fluorouracil) (HR 0,84 p=0,0565). Damit ergibt sich keine Indikation für den zusätzlichen Einsatz von Pertuzumab in der Therapie des HER2-positiven, fortgeschrittenen Magenkarzinoms und des Adenokarzinoms des ösophagogastralen Überganges.

In einer Phase-3-Studie mit 345 Patienten wurde der Stellenwert von Trastuzumab-Emtansin (T-DM1) in der Zweitlinientherapie für Patienten mit HER2-positiven, fortgeschrittenen Magenkarzinomen und Adenokarzinomen des ösophagogastralen Überganges geprüft (Gatsby-Studie). Es zeigte sich für Trastuzumab-Emtansin kein Überlebensvorteil gegenüber einer Therapie mit einem Taxan (Docetaxel, Paclitaxel). Das mediane Überleben betrug 7,9 Monate für Trastuzumab-Emtansin und 8,6 Monate für die Taxan-behandelten Patienten (HR 1,15, p=0,86) [613].

#### Referenzen

602. Leitlinienprogramm Onkologie der AWMF, Deutschen Krebsgesellschaft e. V. und Deutschen Krebshilfe, S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie der Adenokarzinome des Magens und ösophagogastralen Übergangs (Langversion 2.0, 2019, AWMF-Registernummer: 032/0090L), 2019.

612. Tabernero, J., Hoff, P. M., Shen, L., Ohtsu, A., Shah, M. A., Cheng, K., et.al. Pertuzumab plus trastuzumab and chemotherapy for HER2-positive metastatic gastric or gastro-oesophageal junction cancer (JACOB): final analysis of a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol*, 2018. 19(10): p. 1372-1384.

613. Thuss-Patience, P. C., Shah, M. A., Ohtsu, A., Van Cutsem, E., Ajani, J. A., Castro, H., et.al. Trastuzumab emtansine versus taxane use for previously treated HER2-positive locally advanced or metastatic gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (GATSBY): an international randomised, open-label, adaptive, phase 2/3 study. *Lancet Oncol*, 2017. 18(5): p. 640-653.

### 9.3. Palliative Erstlinientherapie: Plattenepithelkarzinom des Ösophagus

| 9.7       | Konsensbasierte Empfehlung  | neu 2022 |
|-----------|---|----------|
| <b>EK</b> | Vor Einleitung einer palliativen Systemtherapie soll der PD-L1 CPS als prädiktiver Faktor für eine Therapie mit einem Immun-Checkpoint-Inhibitor bestimmt werden. |          |
|           | Starker Konsens   |          |

| 9.9                           | Evidenzbasierte Empfehlung  | neu 2022 |
|-------------------------------|---|----------|
| Empfehlungsgrad<br><b>B</b>   | Bei Patienten mit einem metastasierten oder lokal fortgeschrittenen, nicht kurativ behandelbaren Plattenepithelkarzinom des Ösophagus mit einem PD-L1 CPS $\geq$ 10 sollte eine Platin-/Fluoropyrimidin-Chemotherapie zusammen mit Pembrolizumab eingesetzt werden. |          |
| Level of Evidence<br><b>2</b> | [601]<br>2: LoE nach Oxford 2011 - einzelnes RCT<br>Für Evidenzbewertung nach GRADE siehe Evidenztabelle (Leitlinienreport)   |          |
|                               | Starker Konsens   |          |

### Hintergrund

Patienten mit einem metastasierten oder lokal fortgeschrittenem (nicht kurativ behandelbarem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus) kann eine systemische palliative Chemotherapie mit dem Ziel einer Erhaltung der Lebensqualität angeboten werden. Ein klinisch relevanter lebensverlängernder Effekt der systemischen palliativen Chemotherapie ist für das Plattenepithelkarzinom des Ösophagus nicht gesichert. Die Datenlage ist hinsichtlich randomisierter klinischer Studien sehr begrenzt und bezieht sich oft nur auf eine Subpopulation von Patienten [52], [112], [128], [470], [615], [490].

In den publizierten klinischen Studien wurde häufig eine Kombinationstherapie von Cisplatin mit einem Fluoropyrimidin (infusionales 5-Fluorouracil oder Capecitabin) eingesetzt. In anderen Studien, insbesondere aus Asien, wurden Platin-basierte Kombinationen u. a. mit Taxanen untersucht.

Zwischenzeitlich wurden die Ergebnisse mehrerer Phase-III-Studien berichtet, die den Stellenwert der Immuntherapie auch in der Erstlinientherapie des fortgeschrittenen Plattenepithelkarzinoms etabliert haben.

In der KEYNOTE-590 Studie konnte für die Erstlinientherapie fortgeschrittener Plattenepithelkarzinome (SCC) des Ösophagus und für HER-2-negative Adenokarzinome (AC) des Ösophagus und des gastroösophagealen Übergangs (AEG Typ 1) ein signifikanter Überlebensvorteil für die Kombination von Pembrolizumab mit Cisplatin und 5-Fluorouracil gegenüber der alleinigen Chemotherapie bei Tumoren mit einem CPS $\geq$ 10 gezeigt werden (Überleben SCC PD-L1 CPS $\geq$ 10: HR 0,57; 13,9 vs 8,8 Monate,  $p < 0,0001$  zugunsten der zusätzlichen Gabe von Pembrolizumab) [601].

Pembrolizumab wurde für das lokal fortgeschrittenem, nicht kurativ behandelbare Plattenepithelkarzinom des Ösophagus und für das HER2-negative Adenokarzinom des Ösophagus oder gastroösophagealen Übergangs mit einem CPS $\geq$ 10 in Kombination mit einer Platin- und Fluoropyrimidin-basierten Chemotherapie zugelassen.

In der 3-armigen randomisierten globalen CheckMate-648 Studie konnte für die Erstlinientherapie fortgeschrittener Plattenepithelkarzinome des Ösophagus ein signifikanter Überlebensvorteil für die Kombination von Nivolumab mit Cisplatin und 5-Fluorouracil gegenüber der alleinigen Chemotherapie gezeigt werden. Der Studieneinschluss erfolgte unabhängig vom PD-L1 Status. Bei PD-L1 positiven (hier Definition PD-L1 TPS  $\geq$ 1%) Karzinomen betrug die HR 0,54 und die mediane Überlebenszeit 15,4 gegenüber 9,1 Monate für die alleinige Chemotherapie. Der alleinige Immuntherapie-Arm mit Nivolumab und Ipilimumab führte gegenüber Cisplatin und 5-Fluorouracil ebenfalls zu einer signifikanten Verlängerung der Überlebenszeit bei PD-L1 positiven Tumoren (HR 0,64; 13,7 vs 9,1 Monate,  $p=0,0010$ ), bei sich allerdings in den ersten Monaten zu Ungunsten der Immuntherapie kreuzenden Überlebenskurven [614]. Nachdem die geänderten Empfehlungen zur Palliativtherapie in der Leitlinienkommission final abgestimmt worden waren, hat die EMA (European Medicines Agency) am 1.4.2022 Nivolumab in Kombination mit einer fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie für die Erstlinienbehandlung des nicht resezierbaren fortgeschrittenen, rezidierten oder metastasierten Plattenepithelkarzinoms des Ösophagus mit einer Tumorzell-PD-L1-Expression  $\geq$  1% bei Erwachsenen zugelassen. Zusätzlich wurde auch Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab für die Erstlinientherapie des nicht resezierbaren fortgeschrittenen, rezidierten oder metastasierten Plattenepithelkarzinoms des Ösophagus mit einer Tumorzell-PD-L1-Expression  $\geq$  1% bei Erwachsenen zugelassen.

### Referenzen:

601. Sun, JM, Shen, L, Shah, MA, Enzinger, P, Adenis, A, Doi, T, et.al. Pembrolizumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for first-line treatment of advanced oesophageal cancer (KEYNOTE-590): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study., 2021. 398 (10302)(10302): p. 759-771., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34454674>



## 9.5. Palliative Radio(chemo)therapie

| 9.12      | Konsensbasierte Empfehlung  | geprüft 2021 |
|-----------|---|--------------|
| <b>EK</b> | Die perkutane Radiotherapie des Ösophaguskarzinoms – ggfs. in Kombination mit einer simultanen Chemotherapie – kann bei lokalen Symptomen (z. B. Blutung, Stenose, Kompression) im Rahmen der multidisziplinären Betreuung eingesetzt werden. |              |
|           | Konsens   |              |

### Hintergrund

Das Ziel der palliativen Behandlung des Ösophaguskarzinoms ist die Linderung typischer Symptome der fortgeschrittenen Erkrankung wie Dysphagie, Schmerzen oder Blutungen. Eine Verlängerung des Überlebens ist durch eine palliative Therapie nicht zu erwarten [633]. Insofern ist für die Beurteilung palliativer Therapieverfahren die subjektive Beschwerdelinderung aus Sicht der Patienten von entscheidender Bedeutung. Durch diese Betrachtung werden Therapieeffekt und Toxizität einer Therapie gleichermaßen erfasst.

Die verfügbare Literatur zur Beurteilung von Palliativtherapien anhand von Patientenbefragungen wurde von Amdal et al. in einer Übersichtsarbeit zusammengestellt [633]. Insgesamt 28 Studien, die Patientenbeurteilungen ausgewertet hatten, konnten identifiziert und ausgewertet werden. Der Vergleich der Ergebnisse nach Polychemotherapie, alleiniger Radiotherapie und einer Radiochemotherapie zeigte die Überlegenheit der Radiochemotherapie. Als Radiosensitizer wurden 5-FU oder Mitomycin C verwendet. Während eine akzelerierte Radiochemotherapie mit hoher Akuttoxizität vergesellschaftet war, zeigte eine normofractionierte Radiotherapie mit simultaner Gabe von 5-FU ein gutes Ansprechen bei geringer Toxizität [633], [532].

Die Entscheidung für eine lokale Palliativtherapie (perkutane Radiochemotherapie, Brachytherapie oder Stentimplantation) sollte in einem multidisziplinären Team abgestimmt werden [128].

Eine perkutane Radiotherapie 4-6 Wochen nach Stentimplantation verlängert das Dysphagie freie Intervall [634].

### Referenzen:

552. Tachimori, Y., Role of salvage esophagectomy after definitive chemoradiotherapy. Gen Thorac Cardiovasc Surg, 2009. 57(2): p. 71-8.
633. Amdal, C. D., Jacobsen, A. B., Guren, M. G., Bjordal, K., Patient-reported outcomes evaluating palliative radiotherapy and chemotherapy in patients with oesophageal cancer: a systematic review. Acta Oncol, 2013. 52(4): p. 679-90.
634. Javed, A., Pal, S., Dash, N. R., Ahuja, V., Mohanti, B. K., Vishnubhatla, S., et.al. Palliative stenting with or without radiotherapy for inoperable esophageal carcinoma: a randomized trial. J Gastrointest.Cancer, 2012. 43(1): p. 63-69.

## 9.6. Palliative Brachytherapie

| 9.13                           | Evidenzbasierte Empfehlung   | geprüft 2021 |
|--------------------------------|--|--------------|
| Empfehlungsgrad<br><b>B</b>    | Die palliative Brachytherapie sollte im Rahmen der multidisziplinären Betreuung von Patienten mit Ösophaguskarzinom zur Linderung der Dysphagie gegebenenfalls in Kombination einer perkutanen Radiochemotherapie oder einer Stentimplantation angeboten werden. |              |
| Level of Evidence<br><b>1a</b> | [532]; [634]; [533]; [635]   |              |
|                                | Starker Konsens  |              |

### Hintergrund

Wie in zwei randomisierten Studien gezeigt wurde, kann die palliative Brachytherapie die Dysphagie und die Lebensqualität von Patienten mit inoperablen Ösophaguskarzinomen verbessern [633], [635]. Im Vergleich zur Stentimplantation tritt die Wirkung der Brachytherapie später ein, hält jedoch länger an. Eine Kombination von Stentimplantation mit der Brachytherapie ist möglich und sollte besonders bei Patienten zum Einsatz kommen, die eine längere projektierte Lebenserwartung haben. In dieser Situation kann die Brachytherapie die Dauer der Wirkung des Stents auf die Dysphagie verlängern [633], [533].

Bei einer ausgeprägten Dysphagie sollte zunächst eine Stentimplantation erfolgen, die 1-4 Wochen später durch eine Brachytherapie ergänzt wird [634], [533].

Bei einer geringen Dysphagie erzeugt die alleinige Brachytherapie einen anhaltenden palliativen Effekt [533] und ist wegen der geringeren Komplikationsrate im Vergleich zur Stentimplantation als Therapie der Wahl anzusehen [635].

Die Wirkung der Brachytherapie kann durch eine zusätzliche perkutane Radiotherapie oder eine Radiochemotherapie verbessert werden [636].

Die Entscheidung für eine palliative Brachytherapie und deren Kombination mit einer Stentimplantation oder einer perkutanen Radiochemotherapie sollte in einem multidisziplinären Behandlungsteam abgestimmt werden.

Referenzen:

533. Amdal, C. D., Jacobsen, A. B., Sandstad, B., Warloe, T., Bjordal, K., Palliative brachytherapy with or without primary stent placement in patients with oesophageal cancer, a randomised phase III trial. *Radiother Oncol*, 2013. 107(3): p. 428-33.

635. Homs, M. Y., Steyerberg, E. W., Eijkenboom, W. M., Tilanus, H. W., Stalpers, L. J., Bartelsman, J. F., et.al. Single-dose brachytherapy versus metal stent placement for the palliation of dysphagia from oesophageal cancer: multicentre randomised trial. *Lancet*, 2004. 364(9444): p. 1497-1504.

636. Rosenblatt, E., Jones, G., Sur, R. K., Donde, B., Salvajoli, J. V., Ghosh-Laskar, S., et.al. Adding external beam to intra-luminal brachytherapy improves palliation in obstructive squamous cell oesophageal cancer: a prospective multi-centre randomized trial of the International Atomic Energy Agency. *Radiother.Oncol.*, 2010. 97(3): p. 488-494.

### 9.7. Endoskopische Stentapplikation

| 9.14                           | Evidenzbasierte Empfehlung   | geprüft 2021 |
|--------------------------------|--|--------------|
| Empfehlungsgrad<br><b>B</b>    | Zur raschen Linderung einer Dysphagie bei Patienten mit Ösophaguskarzinom sollte ein selbstexpandierender Metallstent eingesetzt werden. |              |
| Level of Evidence<br><b>1a</b> | [637]  |              |
|                                | Konsens  |              |

| 9.15                          | Evidenzbasierte Empfehlung  | neu 2021 |
|-------------------------------|---|----------|
| Empfehlungsgrad<br><b>B</b>   | Bei einliegendem selbstexpandierendem Metallstent (SEMS) sollte eine simultane perkutane Radiotherapie vermieden werden, da dies mit einer erhöhten Komplikationsrate einhergeht. |          |
| Level of Evidence<br><b>4</b> | [607]; [615]  |          |
|                               | Starker Konsens   |          |

### 9.8. Stellenwert der intraluminalen lokalen Therapie

| 9.16      | Konsensbasierte Empfehlung   | geprüft 2021 |
|-----------|--|--------------|
| <b>EK</b> | Eine intraluminale thermoablative Therapie bei Patienten mit exophytischem Ösophaguskarzinom in der palliativen Situation kann erwogen werden. Eine additive Brachytherapie oder Radiatio nach lokaler Tumorablation kann das dysphagiefreie Intervall verlängern. |              |
|           | Starker Konsens  |              |

**National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2018 [7,8].**

Oesophago-gastric cancer – Assessment and management in adults.

**Zielsetzung**

This guideline focuses on the assessment and management of oesophago-gastric cancer in adults. This includes oesophageal cancer, gastric cancer, and cancer occurring at the oesophageal-gastric junction.

**Methodik**

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium, trifft zu
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt, trifft zu
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz, trifft teilweise zu
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt, trifft zu
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt, trifft zu
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

Recherche/Suchzeitraum:

- All searches were conducted in MEDLINE, Embase and The Cochrane Library. All searches were updated in May 2017. Any studies added to the databases after this date (even those published prior to this date) were not included unless specifically stated in the text.
- Update information
  - July 2023: We have reviewed the evidence and made new recommendations on palliative management of luminal obstruction with no curative intent for adults with oesophageal or oesophago-gastric junctional cancer.

LoE

*Tabelle 3: Overall quality of outcome evidence in GRADE level*

| Level    | Description   |
|----------|---|
| High     | Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.   |
| Moderate | Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.               |
| Low      | Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate. |
| Very low | Any estimate of effect is very uncertain.   |

GoR

Recommendations were drafted on the basis of the group’s interpretation of the available evidence, taking into account the balance of benefits, harms and costs between different courses of action. [...] When clinical and economic evidence was of poor quality, conflicting or absent, the group drafted recommendations based on their expert opinion.

[...] the word "offer" was used for strong recommendations and "consider" for weak recommendations.

## Empfehlungen

### First-line palliative chemotherapy for locally advanced or metastatic oesophago-gastric cancer

Review question: What is the optimal palliative first-line systemic chemotherapy for locally advanced and/or metastatic oesophago-gastric cancer?

35. Offer trastuzumab (in combination with cisplatin<sup>1</sup> and capecitabine or 5-fluorouracil) as a treatment option to people with HER2-positive metastatic adenocarcinoma of the stomach or gastro-oesophageal junction [...].
36. Offer first-line palliative combination chemotherapy to people with advanced oesophago-gastric cancer who have a performance status 0 to 2 and no significant comorbidities. Possible drug combinations include:
  - doublet treatment: 5-fluorouracil or capecitabine<sup>2</sup> in combination with cisplatin<sup>1</sup> or oxaliplatin<sup>3</sup>
  - triplet treatment: 5-fluorouracil or capecitabine in combination with cisplatin or oxaliplatin plus epirubicin<sup>4</sup>.

Discuss the benefits, risks and treatment consequences of each option with the person and those important to them (as appropriate).

<sup>1</sup>Although this use is common in UK clinical practice, at the time of publication [...], cisplatin did not have a UK marketing authorisation for oesophageal or gastric cancer. The prescriber should follow relevant professional guidance, taking full responsibility for the decision. Informed consent should be obtained and documented. See the General Medical Council's Prescribing guidance: prescribing unlicensed medicines for further information.

<sup>2</sup>Although this use is common in UK clinical practice, at the time of publication [...], capecitabine did not have a UK marketing authorisation for oesophageal cancer. The prescriber should follow relevant professional guidance, taking full responsibility for the decision. Informed consent should be obtained and documented. See the General Medical Council's Prescribing guidance: prescribing unlicensed medicines for further information.

<sup>3</sup>Although this use is common in UK clinical practice, at the time of publication [...], oxaliplatin did not have a UK marketing authorisation for oesophageal or gastric cancer. The prescriber should follow relevant professional guidance, taking full responsibility for the decision. Informed consent should be obtained and documented. See the General Medical Council's Prescribing guidance: prescribing unlicensed medicines for further information.

<sup>4</sup>Although this use is common in UK clinical practice, at the time of publication [...], epirubicin did not have a UK marketing authorisation for oesophageal cancer. The prescriber should follow relevant professional guidance, taking full responsibility for the decision. Informed consent should be obtained and documented. See the General Medical Council's Prescribing guidance: prescribing unlicensed medicines for further information

## 9.2.6 Evidence statements

### 9.2.6.1 Comparison 1: Combination versus single-agent chemotherapy

#### 9.2.6.1.1 Overall survival

Moderate quality evidence from 4 RCTs with 560 people with oesophago-gastric cancer indicate there is a clinically significant benefit to overall survival in groups treated with combination chemotherapy versus single-agent 5-FU chemotherapy (HR 0.77, 95% CI: 0.65-0.91).

#### 9.2.6.1.2 Treatment-related death

Very low quality evidence from 4 RCTs with 560 people with oesophago-gastric cancer indicate there is no clinically significant difference in treatment-related death in groups

treated with combination chemotherapy versus single-agent 5-FU chemotherapy (OR 1.31, 95% CI: 0.38-4.55).

#### 9.2.6.1.3 Treatment-related toxicity: Nausea and vomiting

Low quality evidence from 2 RCTs with 349 people with oesophago-gastric cancer indicate there is no clinically significant difference in nausea and vomiting in groups treated with combination chemotherapy versus single-agent 5-FU chemotherapy (RR 1.44, 95% CI: 0.69-3.02).

#### 9.2.6.1.4 Treatment-related toxicity: Diarrhoea

Low quality evidence from 2 RCTs with 349 people with oesophago-gastric cancer indicate there is no clinically significant difference in diarrhoea in groups treated with combination chemotherapy versus single-agent 5-FU chemotherapy (RR 1.28, 95% CI: 0.07-21.75).

### 9.2.6.2 Comparison 2: 5-FU/cisplatin combinations with or without anthracycline

#### 9.2.6.2.1 Overall survival

Moderate quality evidence from 2 RCTs with 167 people with oesophago-gastric cancer indicate there is no clinically significant difference in overall survival in groups treated with 5-FU/cisplatin/anthracycline versus 5-FU/cisplatin alone (HR 0.70, 95% CI: 0.43-1.15).

#### 9.2.6.2.2 Progression-free survival

Moderate quality evidence from 1 RCT with 91 people with oesophago-gastric cancer indicate there is no clinically significant difference in progression-free survival in groups treated with 5-FU/cisplatin/anthracycline versus 5-FU/cisplatin alone (HR 0.95, 95% CI: 0.58-1.57).

### 9.2.6.3 Comparison 3: 5-FU/anthracycline combinations with or without cisplatin

#### 9.2.6.3.1 Overall survival

Moderate quality evidence from 2 RCTs with 175 people with oesophago-gastric cancer indicate there is a clinically significant benefit to overall survival in groups treated with 5-FU/anthracycline/cisplatin versus 5-FU/anthracycline alone (HR 0.70, 95% CI: 0.54-0.89).

### 9.2.6.4 Comparison 4: Irinotecan versus non-irinotecan containing combinations

#### 9.2.6.4.1 Overall survival

Low quality evidence from 4 RCTs with 615 people with oesophago-gastric cancer indicated no clinically significant difference in survival in groups treated with irinotecan versus non-irinotecan containing combinations (HR 0.87, 95% CI: 0.73-1.05).

#### 9.2.6.4.2 Progression-free survival

Low quality evidence from 3 RCTs with 526 people with oesophago-gastric cancer indicated there may be a clinically significant difference in progression-free survival in groups treated with irinotecan versus non-irinotecan containing combinations – but there is uncertainty around the estimate (HR 0.83, 95% CI: 0.68-1.01).

#### 9.2.6.4.3 Treatment-related death

Moderate quality evidence from 3 RCTs with 526 people with oesophago-gastric cancer indicated a clinically significant harmful effect in terms of treatment-related death in groups treated with non-irinotecan combinations versus irinotecan combinations (HR 0.21, 95% CI: 0.05-0.98).

#### 9.2.6.4.4 Treatment discontinuation due to toxicity

Moderate quality evidence from 3 RCTs with 535 people with oesophago-gastric cancer indicated no clinically significant difference in treatment discontinuation due to toxicity in groups treated with non-irinotecan combinations versus irinotecan combinations (HR 0.65, 95% CI: 0.34- 1.24).

### 9.2.6.5 Comparison 5: Docetaxel versus non-docetaxel containing combinations

#### 9.2.6.5.1 Overall survival

Moderate quality evidence from 4 RCTs with 1048 people with oesophago-gastric cancer indicated there may be a clinically significant difference in overall survival in groups treated with docetaxel combinations versus non-docetaxel containing combinations – but there is uncertainty around the estimate (HR 0.87, 95% CI: 0.76-1.01).

#### 9.2.6.5.2 Treatment-related death

Very low quality evidence from 5 RCTs with 1067 people with oesophago-gastric cancer indicated no clinically significant difference in treatment-related death in groups treated with docetaxel combinations versus non-docetaxel containing combinations (OR 0.75, 95% CI: 0.33-1.67).

#### 9.2.6.5.3 Time to progression

Very low quality evidence from 3 RCTs with 603 people with oesophago-gastric cancer indicated no clinically significant difference in time to progression in groups treated with docetaxel combinations versus non-docetaxel containing combinations (HR 0.85, 95% CI: 0.56, 1.29).

#### 9.2.6.5.4 Treatment discontinuation due to toxicity

Low quality evidence from 5 RCTs with 924 people with oesophago-gastric cancer indicated no clinically significant difference in time to progression in groups treated with docetaxel combinations versus non-docetaxel containing combinations (RR 0.85, 95% CI: 0.65, 1.10).

#### 9.2.6.5.5 Treatment-related toxicity: Diarrhoea

Low quality evidence from 1 RCT with 243 people with oesophago-gastric cancer indicated a clinically significant harmful effect in diarrhoea in groups treated with docetaxel combinations versus non-docetaxel containing combinations (RR 31.25, 95% CI: 1.89, 516.54).

#### 9.2.6.5.6 Treatment-related toxicity: nausea and vomiting

Very low quality evidence from 1 RCT with 243 people with oesophago-gastric cancer indicated no clinically significant difference in nausea and vomiting in groups treated with docetaxel combinations versus non-docetaxel containing combinations (RR 0.65, 95% CI: 0.29, 1.44).

#### 9.2.6.5.7 Quality of life

Low quality evidence from 1 RCT with 85 people with oesophago-gastric cancer indicated no clinically significant difference in quality of life for all domains in groups treated with docetaxel combinations versus non-docetaxel containing combinations.

### 9.2.6.6 Comparison 6: Oral versus IV 5-FU combinations

#### 9.2.6.6.1 Overall survival

Moderate quality evidence from 2 RCTs with 1318 people with oesophago-gastric cancer indicated there is a clinically significant beneficial effect in overall survival in groups treated with oral capecitabine combinations versus IV 5-FU combinations (HR 0.87, 95% CI: 0.77-0.99).

#### 9.2.6.6.2 Progression-free survival

Moderate quality evidence from 2 RCTs with 1318 people with oesophago-gastric cancer indicated there may be a clinically significant difference in progression free survival in groups treated with oral capecitabine combinations versus IV 5-FU combinations – but there is uncertainty around the estimate (HR 0.89, 95% CI: 0.79-1.01).

#### 9.2.6.6.3 Treatment-related death

Low quality evidence from 1 RCT with 311 people with oesophago-gastric cancer indicated no clinically significant difference in treatment-related death in groups treated with oral capecitabine combinations versus IV 5-FU combinations (RR 0.5, 95% CI: 0.05-5.42).

#### 9.2.6.6.4 Treatment discontinuation due to toxicity

Low quality evidence from 1 RCT with 311 people with oesophago-gastric cancer indicated no clinically significant difference in treatment discontinuation due to toxicity in groups treated with oral capecitabine combinations versus IV 5-FU combinations (RR 0.99, 95% CI: 0.62-1.6).

#### 9.2.6.6.5 Treatment-related toxicity: nausea and vomiting

Moderate quality evidence from 1 RCT with 1002 people with oesophago-gastric cancer indicated no clinically significant difference in nausea and vomiting in groups treated with oral capecitabine combinations versus IV 5-FU combinations (RR 0.81, 95% CI: 0.56-1.16).

#### 9.2.6.6.6 Treatment-related toxicity: diarrhoea

Moderate quality evidence from 1 RCT with 1002 people with oesophago-gastric cancer indicated no clinically significant difference in diarrhoea in groups treated with oral capecitabine combinations versus IV 5-FU combinations (RR 1.31, 95% CI: 0.84-2.03).

### 9.2.6.7 Comparison 7: Cisplatin versus oxaliplatin combinations

#### 9.2.6.7.1 Overall survival

Moderate quality evidence from 2 RCTs with 1222 people with oesophago-gastric cancer indicated no clinically significant difference in overall survival in groups treated with oxaliplatin combinations compared with cisplatin combinations (HR 0.91, 95% CI: 0.80-1.04).

#### 9.2.6.7.2 Progression-free survival

Low quality evidence from 2 RCTs with 1222 people with oesophago-gastric cancer indicated there is no clinically significant difference in progression-free survival in groups treated with oxaliplatin combinations compared with cisplatin combinations (HR 0.90, 95% CI: 0.79-1.02).

#### 9.2.6.7.3 Treatment-related death

Very low quality evidence from 3 RCTs with 363 people with oesophago-gastric cancer indicated no clinically significant difference in treatment-related death in groups treated with oxaliplatin combinations compared with cisplatin combinations (RR 0.42, 95% CI: 0.06-2.81).

#### 9.2.6.7.4 Treatment discontinuation due to toxicity

Very low quality evidence from 1 RCT with 214 people with oesophago-gastric cancer indicated no clinically significant difference in treatment discontinuation due to toxicity in groups treated with oxaliplatin combinations compared with cisplatin combinations (RR 0.99, 95% CI: 0.42-2.36).

#### 9.2.6.7.5 Treatment-related toxicity: any severe

Very low quality evidence from 1 RCT with 77 people with oesophago-gastric cancer indicated no clinically significant difference in any severe toxicity (grade 3 or 4) in groups treated with oxaliplatin combinations compared with cisplatin combinations (RR 1.01, 95% CI: 0.74-1.39).

#### 9.2.6.7.6 Treatment-related toxicity: diarrhoea

High quality evidence from 1 RCT with 1002 people with oesophago-gastric cancer indicated a clinically significant harmful effect in diarrhoea in groups treated with oxaliplatin combinations compared with cisplatin combinations (RR 3.04, 95% CI: 1.83-5.04).

#### 9.2.6.7.7 Treatment-related toxicity: nausea and vomiting

High quality evidence from 1 RCT with 1002 people with oesophago-gastric cancer indicated there may be a clinically significant harmful effect in nausea and vomiting in groups treated with oxaliplatin combinations compared with cisplatin combinations, but there is uncertainty around the estimate (RR 1.41, 95% CI: 0.99-2.03).

### 9.2.6.8 Comparison 8: 5-FU combinations versus non-5-FU combinations

#### 9.2.6.8.1 Overall survival

Moderate quality evidence from 2 RCTs with 400 people with oesophago-gastric cancer indicated a clinically significant beneficial effect in overall survival in groups treated with 5-FU combinations compared to non-5-FU based combinations (HR 0.59, 95% CI 0.46-0.75).

Subgroups based on chemotherapy regimen:

Moderate quality evidence from 1 RCT with 254 people with oesophago-gastric cancer indicated a clinically significant beneficial effect in overall survival in groups treated with 5-FU docetaxel/platinum combinations compared to non-5-FU docetaxel/platinum based combinations (HR 0.61, 95% CI 0.45-0.84).

Low quality evidence from 1 RCT with 146 people with oesophago-gastric cancer indicated a clinically significant beneficial effect in overall survival in groups treated with 5-FU combinations compared to non-5-FU cisplatin based combinations (HR 0.56, 95% CI 0.39-0.81).

#### 9.2.6.8.2 Two-year survival

Very low quality evidence from 1 RCT with 85 people with oesophago-gastric cancer indicated no clinically significant difference in two year survival in groups treated with 5-FU combinations compared to non-5-FU irinotecan based combinations (HR 3.07, 95% CI 0.66-14.37).

#### 9.2.6.8.3 Progression-free survival

Moderate quality evidence from 2 RCTs with 400 people with oesophago-gastric cancer indicated a clinically significant beneficial effect in progression free survival in groups treated with 5-FU combinations compared to non-5-FU based combinations (HR 0.37, 95% CI 0.28-0.48).

Subgroups based on chemotherapy regimen:



High quality evidence from 1 RCT with 254 people with oesophago-gastric cancer indicated a clinically significant beneficial effect in progression-free survival in groups treated with 5-FU docetaxel/platinum combinations compared to non-5-FU docetaxel/platinum based combinations (HR 0.34, 95% CI 0.25-0.48).

Moderate quality evidence from 1 RCT with 146 people with oesophago-gastric cancer indicated a clinically significant beneficial effect in progression-free survival in groups treated with 5-FU combinations compared to non-5-FU cisplatin based combinations (HR 0.41, 95% CI 0.26-0.64).

#### 9.2.6.8.4 Treatment-related death

Very low quality evidence from 1 RCT with 146 people with oesophago-gastric cancer indicated there is no clinically significant difference in treatment-related death in groups treated with 5-FU combinations compared to non-5-FU based combinations (RR 0.34, 95% CI: 0.01-8.27).

#### 9.2.6.8.5 Treatment discontinuation due to toxicity

Very low quality evidence from 2 RCTs with 231 people with oesophago-gastric cancer indicated there is no clinically significant difference in discontinuation due to toxicity in groups treated with 5-FU combinations compared to non-5-FU based combinations (RR 0.64, 95% CI: 0.31-1.34).

Subgroups based on chemotherapy regimen:

Very low quality evidence from 1 RCT with 85 people with oesophago-gastric cancer indicated there is no clinically significant difference in discontinuation due to toxicity in groups treated with 5-FU combinations compared to non-5-FU, irinotecan based combinations (RR 0.61, 95% CI: 0.25-1.54).

Very low quality evidence from 1 RCT with 146 people with oesophago-gastric cancer indicated there is no clinically significant difference in discontinuation due to toxicity in groups treated with 5-FU combinations compared to non-5-FU, cisplatin based combinations (RR 0.69, 95% CI: 0.20-2.33).

#### 9.2.6.8.6 Treatment-related toxicity: diarrhoea

Moderate quality evidence from 1 RCT with 85 people with oesophago-gastric cancer indicated there is a clinically significant harmful effect in groups treated with non-5-FU combinations compared to 5-FU based combinations (RR 2.63, 95% CI: 1.23-5.64).

#### 9.2.6.8.7 Treatment-related toxicity: nausea and vomiting

Low quality evidence from 1 RCT with 85 people with oesophago-gastric cancer indicated there is no clinically significant difference in groups treated with non-5-FU combinations compared to 5-FU based combinations (RR 7.17, 95% CI: 0.92- 55.76).

### 9.2.6.9 Comparison 9: Platinum combinations versus taxane combinations

#### 9.2.6.9.1 Overall survival

Low quality evidence from 1 RCT with 94 people indicated there is no clinically significant difference in overall survival in groups treated with platinum combinations versus taxane combinations (HR 0.75, 95% CI: 0.47-1.20).

#### 9.2.6.9.2 Treatment-related death

Very low quality evidence from 1 RCT with 94 people indicated no clinically significant difference in treatment-related death in groups treated with platinum combinations versus taxane combinations (RR 1.92, 95% CI: 0.18-20.42).

#### 9.2.6.9.3 Treatment discontinuation due to toxicity

Very low quality evidence from 1 RCT with 94 people indicated no clinically significant difference in treatment discontinuation due to toxicity in groups treated with platinum combinations versus taxane combinations (RR 1.44, 95% CI: 0.43-4.77).

#### 9.2.6.9.4 Treatment-related toxicity: any severe

Low quality evidence from 1 RCT with 94 people indicated no clinically significant difference in treatment-related toxicity in groups treated with platinum combinations versus taxane combinations (RR 1.17, 95% CI: 0.86-1.59).

### 9.2.6.10 Comparison 10: FOLFIRI versus epirubicin/cisplatin/capecitabine

#### 9.2.6.10.1 Overall survival

High quality evidence from 1 RCT with 416 people indicated no clinically significant difference in overall survival in groups treated with FOLFIRI combinations versus epirubicin/cisplatin/capecitabine combinations (HR 1.01, 95% CI: 0.82-1.24).

#### 9.2.6.10.2 Progression-free survival

High quality evidence from 1 RCT with 416 people indicated there is no clinically significant difference in progression-free survival in groups treated with FOLFIRI combinations versus epirubicin/cisplatin/capecitabine combinations (HR 0.99, 95% CI: 0.81-1.21).

#### 9.2.6.10.3 Treatment-related death

Low quality evidence from 1 RCT with 416 people indicated no clinically significant difference in treatment-related death in groups treated with FOLFIRI combinations versus epirubicin/cisplatin/capecitabine combinations (HR 1.39, 95% CI: 0.45-4.30).

#### 9.2.6.10.4 Treatment-related toxicity: any severe

High quality evidence from 1 RCT with 416 people indicated a clinically significant harmful effect in treatment-related toxicity in groups treated with epirubicin/cisplatin/capecitabine combinations versus FOLFIRI combinations (RR 1.69, 95% CI: 1.39-2.07).

## 4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 08 of 12, August 2023)  
am 16.08.2023

| # | Suchfrage   |
|---|---|
| 1 | [mh "Esophageal Neoplasms"]   |
| 2 | [mh "Stomach Neoplasms"]  |
| 3 | [mh "Esophagogastric Junction"] AND [mh Adenocarcinoma]   |
| 4 | ((Esophag* OR oesophag* OR stomach OR gastric OR gastroesophag* OR gastrooesophag* OR gastr* NEXT esophag* OR gastr* NEXT oesophag*) AND (cancer* OR tum*r* OR carcinoma* OR neoplas* OR adenocarcinoma* OR sarcoma* OR lesion* OR malignan*)):ti |
| 5 | #1 OR #2 OR #3 OR #4  |
| 6 | #5 with Cochrane Library publication date from Aug 2018 to Aug 2023   |

### Systematic Reviews in PubMed am 16.08.2023

verwendete Suchfilter:

*Konsentierter Standardfilter für Systematische Reviews (SR), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 14.02.2023.*

| # | Suchfrage   |
|---|---|
| 1 | Esophageal Neoplasms/therapy[mh]  |
| 2 | Stomach Neoplasms/therapy[mh]   |
| 3 | (Esophagogastric Junction[mh] AND Adenocarcinoma [mh]) AND therapy[sh]  |
| 4 | (Esophag*[ti] OR oesophag*[ti] OR stomach[ti] OR gastric[ti] OR gastroesophag*[ti] OR gastrooesophag*[ti]) AND (tumor[ti] OR tumors[ti] OR tumour*[ti] OR carcinoma*[ti] OR adenocarcinoma*[ti] OR neoplas*[ti] OR sarcoma*[ti] OR cancer*[ti] OR lesion*[ti] OR malignan*[ti])   |
| 5 | (#4) AND ((treatment*[tiab] OR treating[tiab] OR treated[tiab] OR treat[tiab] OR treats[tiab] OR treatab*[tiab] OR therapy[tiab] OR therapies[tiab] OR therapeutic*[tiab] OR monotherap*[tiab] OR polytherap*[tiab] OR pharmacotherap*[tiab] OR effect*[tiab] OR efficacy[tiab] OR management[tiab] OR drug*[tiab]))  |
| 6 | #1 OR #2 OR #3 OR #5  |
| 7 | (#6) AND (systematic review[ptyp] OR meta-analysis[ptyp] OR network meta-analysis[mh] OR (systematic*[tiab] AND (review*[tiab] OR overview*[tiab]))) OR metareview*[tiab] OR umbrella review*[tiab] OR "overview of reviews"[tiab] OR meta-analy*[tiab] OR metaanaly*[tiab] OR metanaly*[tiab] OR meta-synthes*[tiab] OR metasynthes*[tiab] OR meta-study[tiab] OR metastudy[tiab] OR integrative review[tiab] OR integrative literature review[tiab] OR evidence review[tiab] OR ((evidence-based medicine[mh] OR evidence synthes*[tiab]) AND review[pt]) OR (((("evidence based" [tiab:~3]) OR evidence base[tiab]) AND (review*[tiab] OR overview*[tiab])) OR (review[ti] AND (comprehensive[ti] OR |

| # | Suchfrage   |
|---|---|
|   | studies[ti] OR trials[ti])) OR ((critical appraisal*[tiab] OR critically appraise*[tiab] OR study selection[tiab] OR ((predetermined[tiab] OR inclusion[tiab] OR selection[tiab] OR eligibility[tiab]) AND criteri*[tiab]) OR exclusion criteri*[tiab] OR screening criteri*[tiab] OR systematic*[tiab] OR data extraction*[tiab] OR data syntheses*[tiab] OR prisma*[tiab] OR moose[tiab] OR entreq[tiab] OR mecir[tiab] OR stard[tiab] OR strobe[tiab] OR "risk of bias"[tiab]) AND (survey*[tiab] OR overview*[tiab] OR review*[tiab] OR search*[tiab] OR analysis[ti] OR apprais*[tiab] OR research*[tiab] OR syntheses*[tiab]) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR citations[tiab] OR database*[tiab] OR references[tiab] OR reference-list*[tiab] OR papers[tiab] OR trials[tiab] OR studies[tiab] OR medline[tiab] OR embase[tiab] OR cochrane[tiab] OR pubmed[tiab] OR "web of science" [tiab] OR cinahl[tiab] OR cinhal[tiab] OR scisearch[tiab] OR ovid[tiab] OR ebsco[tiab] OR scopus[tiab] OR epistemonikos[tiab] OR prospero[tiab] OR proquest[tiab] OR lilacs[tiab] OR biosis[tiab])) OR technical report[ptyp] OR HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology report*[tiab]) |
| 8 | ((#7) AND ("2018/08/01"[PDAT] : "3000"[PDAT]) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[mh] AND animals[MeSH:noexp]))  |
| 9 | (#8) NOT (retracted publication[pt] OR retraction of publication[pt] OR preprint[pt])   |

### Leitlinien in PubMed am 15.08.2023

verwendete Suchfilter:

*Konsentierter Standardfilter für Leitlinien (LL), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 21.06.2017.*

| # | Suchfrage  |
|---|--|
| 1 | Esophageal Neoplasms/therapy[mh]   |
| 2 | Stomach Neoplasms/therapy[mh]  |
| 3 | (Esophagogastric Junction[mh] AND Adenocarcinoma [mh]) AND therapy[sh]   |
| 4 | (Esophag*[ti] OR oesophag*[ti] OR stomach[ti] OR gastric[ti] OR gastroesophag*[ti] OR gastrooesophag*[ti]) AND (tumor[ti] OR tumors[ti] OR tumour*[ti] OR carcinoma*[ti] OR adenocarcinoma*[ti] OR neoplas*[ti] OR sarcoma*[ti] OR cancer*[ti] OR lesion*[ti] OR malignan*[ti])                                      |
| 5 | (#4) AND ((treatment*[tiab] OR treating[tiab] OR treated[tiab] OR treat[tiab] OR treats[tiab] OR treatab*[tiab] OR therapy[tiab] OR therapies[tiab] OR therapeutic*[tiab] OR monotherap*[tiab] OR polytherap*[tiab] OR pharmacotherap*[tiab] OR effect*[tiab] OR efficacy[tiab] OR management[tiab] OR drug*[tiab])) |
| 6 | (#5) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR <i>recommendation*[ti]</i> )  |
| 7 | ((#6) AND ("2018/08/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[Mesh] AND animals[MeSH:noexp])) NOT ("The Cochrane   |

| # | Suchfrage   |
|---|---|
|   | database of systematic reviews"[Journal]) NOT ((comment[ptyp]) OR letter[ptyp]))      |
| 8 | (#7) NOT (retracted publication[pt] OR retraction of publication[pt] OR preprint[pt]) |

### **Iterative Handsuche nach grauer Literatur, abgeschlossen am 17.08.2023**

- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)
- Nationale VersorgungsLeitlinien (NVL)
  
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
- Scottish Intercollegiate Guideline Network (SIGN)
- World Health Organization (WHO)
  
- *Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF)*
- *Alberta Health Service (AHS)*
- *European Society for Medical Oncology (ESMO)*
- *National Comprehensive Cancer Network (NCCN)*
- *National Cancer Institute (NCI)*
  
- Dynamed / EBSCO
- Guidelines International Network (GIN)
- Trip Medical Database

## Referenzen

1. **Alberta Health Services (AHS).** Gastric Cancer; version 6 [online]. Edmonton (CAN): AHS; 2021. [Zugriff: 17.08.2023]. (Clinical Practice Guideline; Band GI-008). URL: <https://www.albertahealthservices.ca/assets/info/hp/cancer/if-hp-cancer-guide-gi009-esophageal.pdf>.
2. **Cheng J, Cai M, Shuai X, Gao J, Wang G, Tao K.** First-line systemic therapy for advanced gastric cancer: a systematic review and network meta-analysis. *Ther Adv Med Oncol* 2019;11:1758835919877726.
3. **Guo X, Zhao F, Ma X, Shen G, Ren D, Zheng F, et al.** A comparison between triplet and doublet chemotherapy in improving the survival of patients with advanced gastric cancer: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer* 2019;19(1):1125.
4. **Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften).** Diagnostik und Therapie der Plattenepithelkarzinome und Adenokarzinome des Ösophagus; S3-Leitlinie, Langversion 3.1 [online]. AWMF-Registernummer 021-023OL. Berlin (GER): Leitlinienprogramm Onkologie; 2022. [Zugriff: 17.08.2023]. URL: [https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user\\_upload/Downloads/Leitlinien/Oesophaguskarzinom/Version\\_3/LL\\_%C3%96sophaguskarzinom\\_Langversion\\_3.1.pdf](https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Oesophaguskarzinom/Version_3/LL_%C3%96sophaguskarzinom_Langversion_3.1.pdf).
5. **Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften).** Magenkarzinom: Diagnostik und Therapie der Adenokarzinome des Magens und ösophagogastralen Übergangs; S3-Leitlinie, Langversion 2.0 [online]. AWMF-Registernummer 032-009OL. Berlin (GER): Leitlinienprogramm Onkologie; 2019. [Zugriff: 17.08.2023]. URL: [https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user\\_upload/Downloads/Leitlinien/Magenkarzinom/Version\\_2/LL\\_Magenkarzinom\\_Langversion\\_2.0.pdf](https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Magenkarzinom/Version_2/LL_Magenkarzinom_Langversion_2.0.pdf).
6. **Luo D, Wang L, Chen X, Xiong Y, Yi F, Ding J, et al.** Comparison of platinum/s-1 and platinum/5-fluorouracil as first-line chemotherapy for advanced gastric or gastroesophageal junction cancer: a meta-analysis based on randomized controlled trials. *Chemotherapy* 2020;65(1-2):11-20.
7. **National Institute for Health Care and Excellence (NICE).** Oesophago-gastric cancer: assessment and management in adults [online]. 4 July 2023. London (GBR): NICE; 2018. [Zugriff: 17.08.2023]. (NICE guideline; Band NG83). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng83/resources/oesophagogastric-cancer-assessment-and-management-in-adults-pdf-1837693014469>.
8. **National Institute for Health Care and Excellence (NICE).** Oesophago-gastric cancer: assessment and management in adults: full guideline [online]. Last updated: 04 July 2023. London (GBR): NICE; 2018. [Zugriff: 17.08.2023]. (NICE guideline; Band NG83).

URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng83/evidence/full-guideline-pdf-4723230493>.

9. **Wang G, Yang B, Fu Z, Wang X, Zhang Z.** Efficacy and safety of oxaliplatin-based regimen versus cisplatin-based regimen in the treatment of gastric cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Clin Oncol* 2019;24(6):614-623.

- 
- [A] **Rethlefsen ML, Kirtley S, Waffenschmidt S, Ayala AP, Moher D, Page MJ, et al.** PRISMA-S: an extension to the PRISMA Statement for Reporting Literature Searches in Systematic Reviews. *Syst Rev* 2021;10(1):39. <https://doi.org/10.1186/s13643-020-01542-z>
- [B] **McGowan J, Sampson M, Salzwedel DM, Cogo E, Foerster V, Lefebvre C.** PRESS Peer Review of Electronic Search Strategies: 2015 Guideline Statement. *J Clin Epidemiol* 2016;75:40-46. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2016.01.0>

**Beteiligung von Fachgesellschaften und der AkdÄ zu Fragen der Vergleichstherapie nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. VerfO 5. Kapitel § 7 Abs. 6**

Verfahrens-Nr.: 2023-B-216-z

| <b>Verfasser</b> |  |
|------------------|--|
| Institution      | Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS), vertreten durch die S3-Leitliniengruppe Arbeitsgemeinschaft für Internistische Onkologie (AIO) der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG)<br><br>Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) |
| Sachverständige  |  |
| Datum            | 3. Oktober 2023  |

| <b>Indikation</b>   |
|---|
| Erstlinienbehandlung des lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierten HER2-positiven Adenokarzinoms des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs bei Erwachsenen, deren Tumoren PD-L1 mit CPS $\geq$ 1 exprimieren.  |
| <b>Fragen zur Vergleichstherapie</b>  |
| Was ist der Behandlungsstandard in o.g. Indikation unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus?   |
| <p><u>Zusammenfassung</u></p> <p>Standard in der systemischen Erstlinientherapie bei Patientinnen und Patienten (Pat.) mit fortgeschrittenem, nicht resezierbarem oder metastasiertem, HER2-positiven Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs war die Kombination aus einer Chemotherapie-Doublette, d. h. einem Fluoropyrimidin (5-Fluorouracil oder Capecitabin) und einem Platinanalogon (Cisplatin oder Oxaliplatin) mit dem Anti-HER2-Antikörper Trastuzumab.</p> <p>Ganz aktuell ändert sich der Standard seit Ende August 2023 durch eine Erweiterung der EMA-Zulassung von Pembrolizumab: Jetzt wird Pembrolizumab in Kombination mit Trastuzumab sowie einer Fluoropyrimidin- und Platin-basierten Chemotherapie der Standard der Erstlinienbehandlung des lokal fortgeschrittenen, nicht resezierbaren oder metastasierenden HER2-positiven Adenokarzinoms des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs bei Erwachsenen mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS <math>\geq</math> 1) werden.</p> <p><u>Stand des Wissens</u></p> <p>Das Magenkarzinom gehört zu den häufigen malignen Erkrankungen. Wie in anderen Teilen der westlichen Welt nimmt die Inzidenz auch in Deutschland in den letzten Jahrzehnten kontinuierlich ab. Männer sind</p> |



doppelt so häufig betroffen wie Frauen. Die Prognose der Pat. wird vor allem vom Stadium, aber auch von Histologie, Allgemeinzustand und Komorbidität bestimmt [1-5].

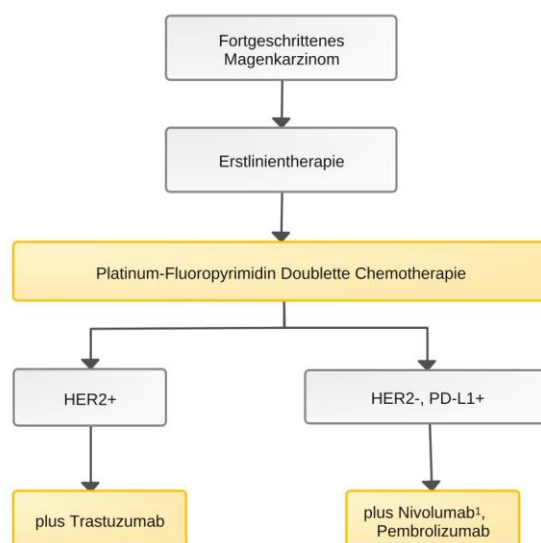
In frühen und lokal begrenzten Stadien ist der Therapieanspruch kurativ, im metastasierten Stadium besteht nach dem heutigen Stand des Wissens keine kurative Therapieoption. Vor Einleitung einer systemischen Therapie im fortgeschrittenen/metastasierten Stadium ist der HER2 Status zu überprüfen, da dieser Auswirkungen auf die Therapiemöglichkeiten hat.

Bisher galten die folgenden Empfehlungen [2]:

| 12.6.                          | Konsensbasierte Empfehlung  | Modifiziert 2019 |
|--------------------------------|---|------------------|
| <b>EK</b>                      | Vor dem Einsatz einer palliativen medikamentösen Tumorthherapie soll der HER-2-Status als positiver prädiktiver Faktor für eine Therapie mit Trastuzumab bestimmt werden. |                  |
|                                | Starker Konsens (100%)  |                  |
| 12.12.                         | Evidenzbasierte Empfehlung  | Modifiziert 2019 |
| Empfehlungsgrad<br><b>A</b>    | Bei HER2-überexprimierenden Tumoren soll eine Cisplatin-/Fluoropyrimidin-basierte Erstlinienchemotherapie um Trastuzumab ergänzt werden.                                  |                  |
| Level of Evidence<br><b>1b</b> | DeNovo (alt): [575, 692]  |                  |
|                                | Konsens (92%) – 8 Enthaltungen wegen Interessenkonflikten   |                  |

Graphisch sind die Therapieoptionen hier dargestellt [1, 4].

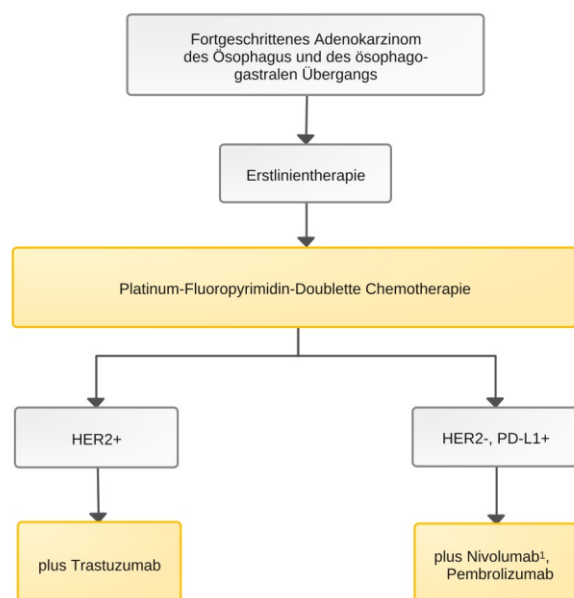
**Algorithmus für die Erstlinientherapie des fortgeschrittenen Magenkarzinoms**



Legende:

<sup>1</sup> Nivolumab in Europa zugelassen bei PD-L1 CPS ≥ 5 entsprechend Checkmate-649-Studie; Pembrolizumab in Europa zugelassen bei Adenokarzinomen des Ösophagus und ösophago-gastralen Übergangs bei PD-L1 CPS ≥ 10 entsprechend Keynote-590-Studie. Positive Phase III-Studienergebnisse bei positivem CPS wurden auch bei Magenkarzinom in Keynote-859 berichtet

## Algorithmus für die Erstlinientherapie des fortgeschrittenen Adenokarzinoms des Ösophagus und ösophago-gastralen Übergangs



Legende:

<sup>1</sup> Nivolumab ist in Europa zugelassen bei PD-L1 CPS  $\geq 5$  entsprechend Checkmate-649-Studie; Pembrolizumab ist in Europa zugelassen bei Adenokarzinomen des Ösophagus und ösophago-gastralen Übergangs bei PD-L1 CPS  $\geq 10$  entsprechend Keynote-590-Studie. Positive Phase III-Studienergebnisse bei positivem CPS wurden auch bei Magenkarzinom in Keynote-859 berichtet

— Therapie in nicht-kurativer Intention

HER2-Positivität wird beim Magenkarzinom definiert als Vorliegen einer Proteinexpression mit Immunhistochemie-Score [IHC] 3+ oder IHC 2+ und gleichzeitig Genamplifikation bei in-situ-Hybridisierung [ISH] HER2/CEP17 Ratio  $\geq 2.0$ . Die HER2-Diagnostik soll qualitätskontrolliert erfolgen [6, 7]. Trastuzumab soll zur Chemotherapie bei Pat. mit HER2-positivem fortgeschrittenem Magenkarzinom hinzugefügt werden [1-5]. Die Empfehlung basiert auf den Daten der Phase III ToGA-Studie, welche eine höhere Ansprechrates und ein verlängertes Überleben für Trastuzumab-Cisplatin-Fluoropyrimidin-Chemotherapie versus Chemotherapie allein bei oben genannten Selektionskriterien zeigte; dass die zusätzlichen Trastuzumab-Nebenwirkungen gering und kontrollierbar sind [8]. Kombinationen von Trastuzumab und Oxaliplatin plus Fluoropyrimidin führen zu vergleichbaren Ergebnissen wie das historische Cisplatin-haltige ToGA Regime [9-11].

Bei Pat. mit HER2- Adenokarzinom hatte sich der Therapiestandard durch die Einführung der Immuncheckpoint-Inhibitoren geändert. Aktuell ändert sich auch der Standard beim HER+ Adenokarzinom auf der Basis der Studie Keynote-811. In einer Interim-Analyse führte die Hinzunahme von Pembrolizumab zur Trastuzumab-Platin-Fluoropyrimidin-Chemotherapie bei PD-L1-positiven Pat. zur Verlängerung des progressionsfreien Überlebens und zur Steigerung der Ansprechrates [12]. Die FDA hatte Pembrolizumab bereits 2021 in dieser Indikation zugelassen, die EMA folgte Ende August 2023 [13].

Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen in der o.g. Indikation, die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?

Ja, diese betreffen die Auswahl des Fluoropyrimidins und des Platin-Produktes, vor allem in Abhängigkeit von Komorbidität und zu erwartender Toxizität.

Referenzliste:

1. Lordick F et al.: Magenkarzinom. Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH, Status Mai 2023.  
<https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/magenkarzinom/@@guideline/html/index.html>
2. Interdisziplinäre S3-Leitlinie: Magenkarzinom - Diagnostik und Therapie der Adenokarzinome des Magens und ösophagogastralen Übergangs. Registernummer 032 - 009OL, August 2019.  
[https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/032-009I\\_S3\\_Magenkarzinom\\_Diagnostik\\_Therapie\\_Adenokarzinome\\_oesophagogastraler\\_Uebergang\\_2019-12.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-009I_S3_Magenkarzinom_Diagnostik_Therapie_Adenokarzinome_oesophagogastraler_Uebergang_2019-12.pdf)
3. Lordick F, Carneiro F, Cascinu S et al.: Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 33:1005-1020, 2022.  
DOI:10.1016/j.annonc.2022.07.004
4. Stahl M et al.: Ösophaguskarzinom, Onkopedia, Juni 2023. [Ösophaguskarzinom — Onkopedia](#)S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie der Plattenepithelkarzinome und Adenokarzinome des Ösophagus, Januar 2022. <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/021-023OL.html>
5. Stahl M et al.: Ösophaguskarzinom, Onkopedia, Juni 2023. [Ösophaguskarzinom — Onkopedia](#)
6. Lordick F, Al-Batran SE, Dietel M et al. : HER2 testing in gastric cancer: results of a German expert meeting. J Cancer Res Clin Oncol 143:835-841, 2017. DOI: 10.1007/s00432-017-2374-x
7. Haffner I, Schierle K, Raimúndez E et al. HER2 Expression, Test Deviations, and Their Impact on Survival in Metastatic Gastric Cancer: Results From the Prospective Multicenter VARIANZ Study. J Clin Oncol 39:1468-1478, 2021. DOI: 10.1200/JCO.20.02761
8. Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A, et al.: Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. Lancet 376:687-697, 2010. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)61121-X
9. Ryu MH, Yoo C, Kim JG et al.: Multicenter phase II study of trastuzumab in combination with capecitabine and oxaliplatin for advanced gastric cancer. Eur J Cancer 51:482-488, 2015.  
DOI:10.1016/j.ejca.2014.12.015
10. Rivera F, Romero C, Jimenez-Fonseca P et al.: Phase II study to evaluate the efficacy of Trastuzumab in combination with Capecitabine and Oxaliplatin in first-line treatment of HER2-positive advanced gastric cancer: HERXO trial. Cancer Chemother Pharmacol 83:1175-1181, 2019. DOI: 10.1007/s00280-019-03820-7
11. Takahari, D., Chin, K., Ishizuka, N. et al. Multicenter phase II study of trastuzumab with S-1 plus oxaliplatin for chemotherapy-naïve, HER2-positive advanced gastric cancer. Gastric Cancer 22, 1238–1246, 2019. <https://doi.org/10.1007/s10120-019-00973-5>
12. Janjigian YY, Kawazoe A, Yanez P et al.: The KEYNOTE-811 trial of dual PD-1 and HER2 blockade in HER2-positive gastric cancer. Nature 600:727-730, 2021. DOI: [10.1038/s41586-021-04161-3](https://doi.org/10.1038/s41586-021-04161-3)
13. [European Commission Approves KEYTRUDA® \(pembrolizumab\) Plus Trastuzumab and Chemotherapy as First-Line Treatment for HER2-Positive Advanced Gastric or Gastroesophageal Junction \(GEJ\) Adenocarcinoma Expressing PD-L1 \(CPS ≥1\) - Merck.com](#)