

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

Addendum zum Projekt A24-01
(Dossierbewertung)

A horizontal bar with a dark blue background and the word 'ADDENDUM' in white, uppercase letters. The bar is positioned above a row of 18 small, light blue squares of varying shades.

ADDENDUM

Projekt: A24-58

Version: 1.0

Stand: 31.05.2024

IQWiG-Berichte – Nr. 1803

DOI: 10.60584/A24-58

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

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

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

08.05.2024

Interne Projektnummer

A24-58

DOI-URL

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

Anschrift des Herausgebers

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

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Zitiervorschlag

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

Schlagwörter

Pembrolizumab, Magentumoren, Ösophagustumoren, Nutzenbewertung, NCT03615326

Keywords

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

An dem Addendum beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

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

Inhaltsverzeichnis

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

Tabellenverzeichnis

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

Abbildungsverzeichnis

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

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

Abbildung 28: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach Alter (Jahre) (< 65 vs. ≥ 65) für den Endpunkt schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)..... 54

Abbildung 29: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Abbruch wegen UEs (Studie KEYNOTE-811, PD-L1-positive Population)..... 55

Abbildung 30: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt immunvermittelte SUEs (Studie KEYNOTE-811, PD-L1-positive Population)..... 56

Abbildung 31: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt immunvermittelte schwere UEs (Studie KEYNOTE-811, PD-L1-positive Population) 57

Abbildung 32: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, UE) (Studie KEYNOTE-811, PD-L1-positive Population)..... 58

Abbildung 33: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC, UE) (Studie KEYNOTE-811, PD-L1-positive Population) 59

Abkürzungsverzeichnis

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

1 Hintergrund

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

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

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

2 Bewertung

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

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

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

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

2.1 Studiencharakteristika

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

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

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

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

Geplante Dauer der Nachbeobachtung

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

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

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

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

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

Charakterisierung der PD-L1-positiven Population

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

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

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

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

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

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

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

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

Angaben zum Studienverlauf

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

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

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

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

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

Angaben zu Folgetherapien

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

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

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

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

| Studie Folgetherapie Kategorie Wirkstoffklasse ^b Wirkstoff | Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie n (%) | |
|---|--|--|
| | Pembrolizumab + Trastuzumab + FP / CAPOX N = 298 | Placebo + Trastuzumab + FP / CAPOX N = 296 |
| | PD-1/PD-L1 Inhibitoren | 2 (0,7) |
| Pembrolizumab | 0 | 4 (1,4) |
| Sintilimab | 0 | 3 (1,0) |
| VEGF-gerichtete Therapie | 32 (10,7) ^c | 43 (14,5) ^c |
| Ramucirumab | 28 (9,4) | 39 (13,2) |
| Studienpräparate | 7 (2,4) | 9 (3,0) |

a. Angaben zu späteren als der 1. Folgetherapie liegen nicht vor.
b. Bei mehreren verabreichten systemischen Therapien einer Wirkstoffklasse wird die Patientin / der Patient lediglich einmal gezählt. Erfolgt die Therapie mit Wirkstoffen aus verschiedenen Wirkstoffklassen, so wird die Patientin / der Patient mehrfach gezählt.
c. eigene Berechnung

CAPOX: Capecitabin + Oxaliplatin; CPS: Combined Positive Score; FP: 5-Fluorouracil + Cisplatin; HER2: Human Epidermal Growth Factor Receptor 2; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten mit positivem PD-L1 Status (CPS \geq 1); PD-1: Programmed Cell Death Protein 1; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; VEGF: Vascular Epidermal Growth Factor

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

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

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

Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene)

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

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

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

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

2.2 Ergebnisse

2.2.1 Dargestellte Endpunkte

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen:

- Mortalität
 - Gesamtüberleben

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

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

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

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

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

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

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

c. Abbruch von ≥ 1 Wirkstoffkomponente

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

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

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

Anmerkungen zu Endpunkten und Analysen

Validität des EORTC QLQ-STO22 für die betrachtete Patientenpopulation

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

Patientenberichtete Endpunkte, Beobachtungsdauer

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

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

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

Immunvermittelte UEs

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

2.2.2 Verzerrungspotenzial

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

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

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

a. Folgende Progressionsereignisse der Grunderkrankung gemäß MedDRA sind nicht enthalten: „Progression einer Neubildung“, „Progression einer bösartigen Neubildung“ und „Progression einer Erkrankung“.
 b. Schwere UEs sind operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3.
 c. Abbruch von ≥ 1 Wirkstoffkomponente
 d. Herangezogen wird jeweils die Operationalisierung der pU-spezifischen MedDRA PT-Sammlung aus dem Endpunkt unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse („AEOSI, Version 23“).
 e. Betrachtet werden die folgenden Ereignisse (codiert nach MedDRA): Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, UEs), Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC, UEs)
 f. unvollständige Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen bei unterschiedlich langer Nachbeobachtung
 g. Trotz niedrigen Verzerrungspotenzials wird für den Endpunkt Abbruch wegen UEs von einer eingeschränkten Ergebnissicherheit ausgegangen.

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

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

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

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

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

2.2.3 Ergebnisse

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Mortalität

Gesamtüberleben

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

Morbidität

Symptomatik

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

Diarrhö

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

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

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

Haarausfall

Für den Endpunkt Haarausfall liegen keine geeigneten Daten vor.

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

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

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

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

Emotionale Funktion

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

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

Soziale Funktion

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

Kognitive Funktion

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

Globaler Gesundheitsstatus, körperliche Funktion und Rollenfunktion

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

Nebenwirkungen

Schwere UEs

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

Abbruch wegen UEs

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

SUEs

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

Spezifische UEs

Herzerkrankungen (schwere UEs)

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

Immunvermittelte SUEs und immunvermittelte schwere UEs

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

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

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

2.2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

Für die vorliegende Nutzenbewertung werden die folgenden potenziellen Effektmodifikatoren betrachtet:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Kognitive Funktion (EORTC-QLQ-C30)

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

Nebenwirkungen

Schwere UEs

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

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

2.2.5 Zusammenfassung der Ergebnisse

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

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

Nachteile zeigten sich für die Endpunkte

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

2.3 Zusammenfassung

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

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

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

| Indikation | Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a | Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens |
|--|--|---|
| Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem, nicht resezierbarem oder metastasierendem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS \geq 1); Erstlinientherapie ^b | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Trastuzumab in Kombination mit Capecitabin und Cisplatin oder ▪ Trastuzumab in Kombination mit 5-Fluoruracil und Cisplatin | Zusatznutzen nicht belegt |
| <p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Für die Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass für sie in der Regel eine Strahlentherapie mit kurativer Zielsetzung nicht angezeigt ist.</p> <p>CPS: Combined Positive Score; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor-2; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1</p> | | |

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

3 Literatur

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

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

A.1 Gesamtmortalität

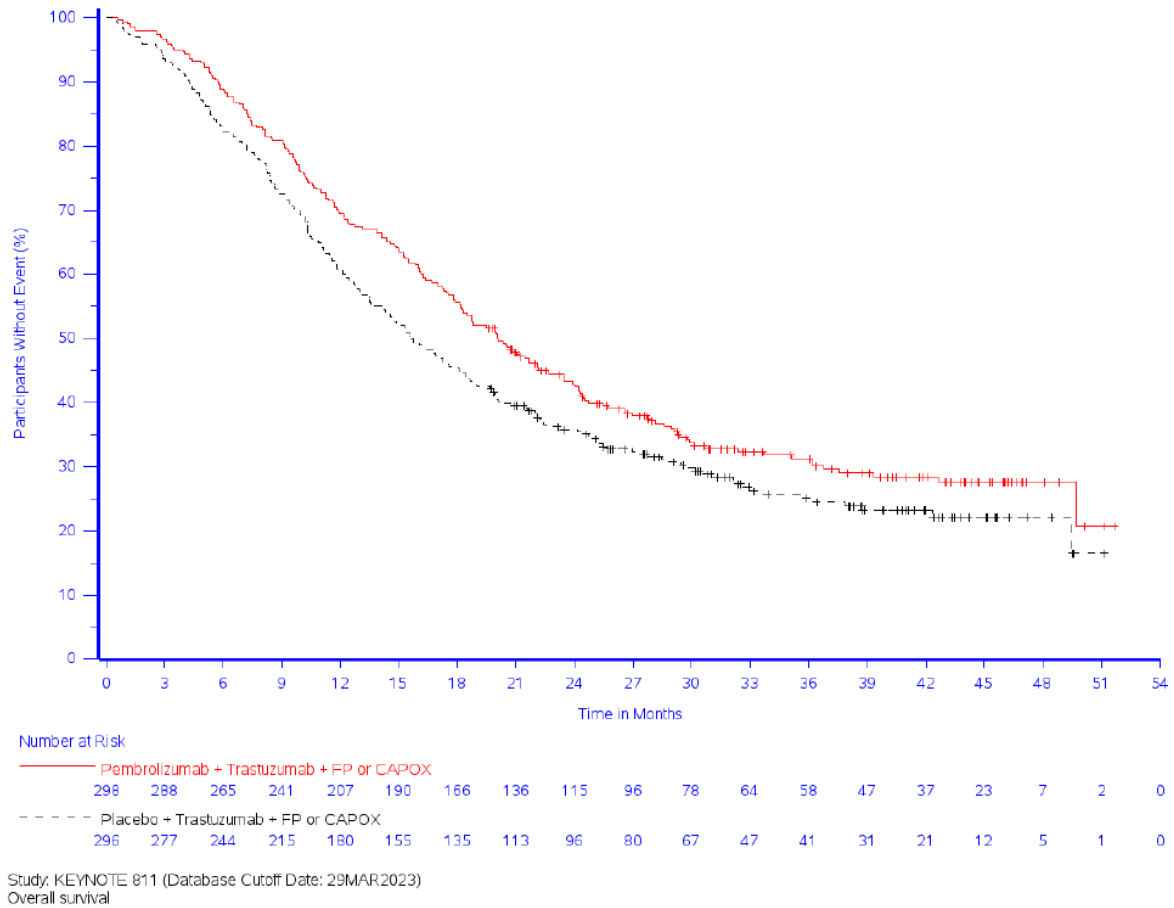


Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamtüberleben (Studie KEYNOTE-811, PD-L1-positive Population)

A.2 Morbidität

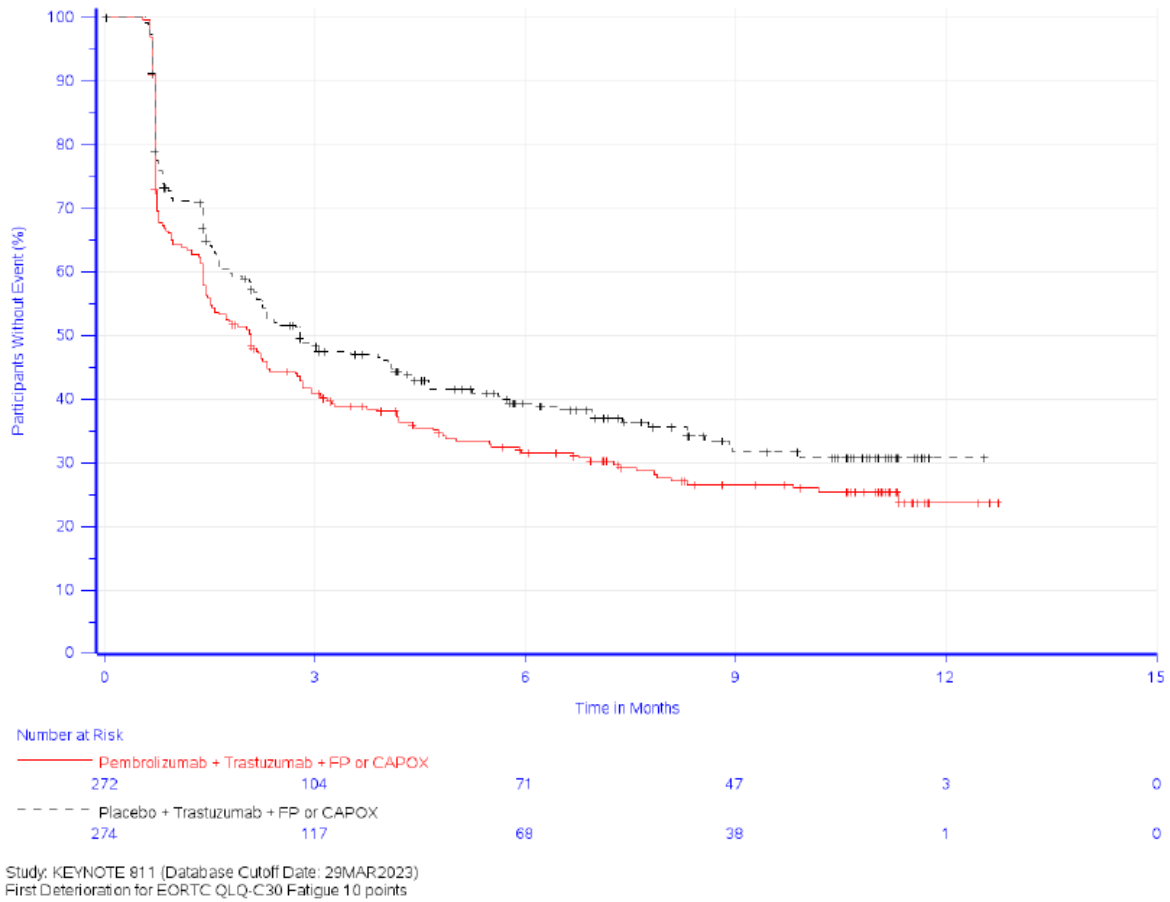


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Fatigue (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Studie KEYNOTE-811, PD-L1-positive Population)

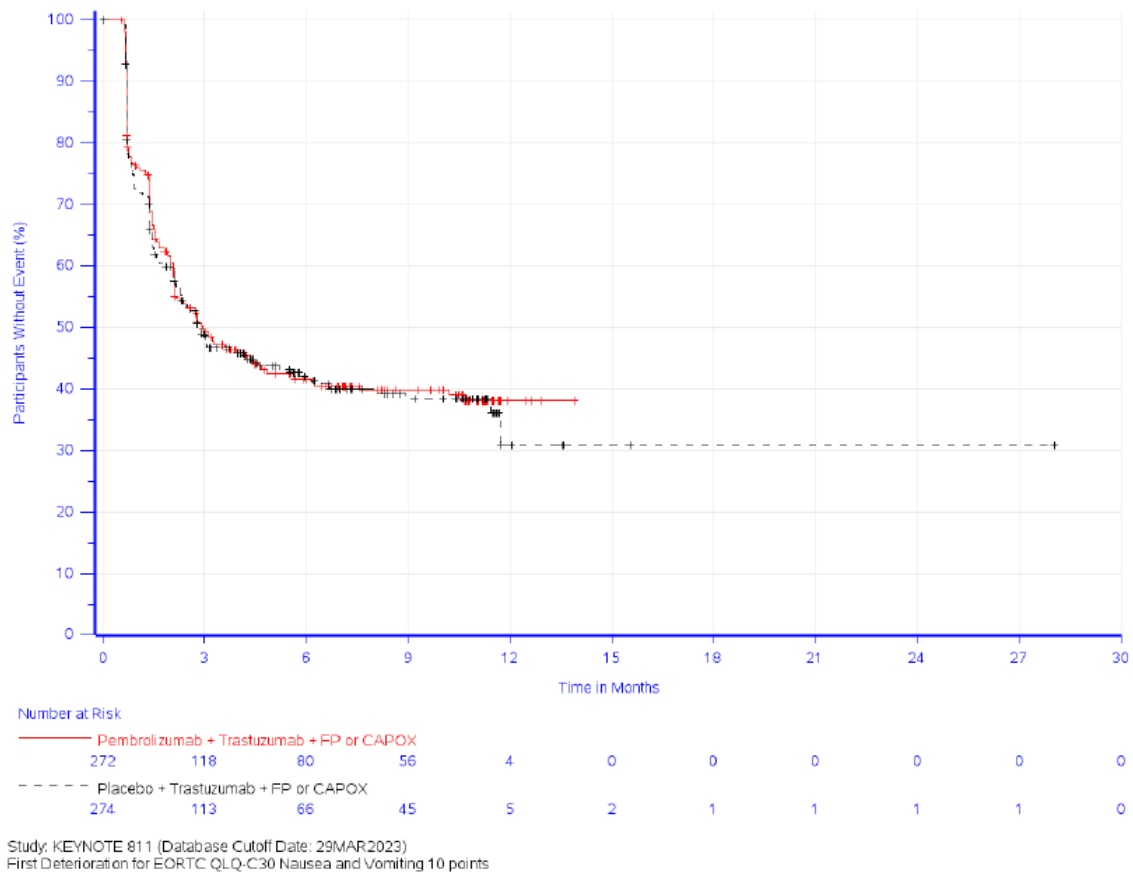


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Übelkeit und Erbrechen (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Studie KEYNOTE-811, PD-L1-positive Population)

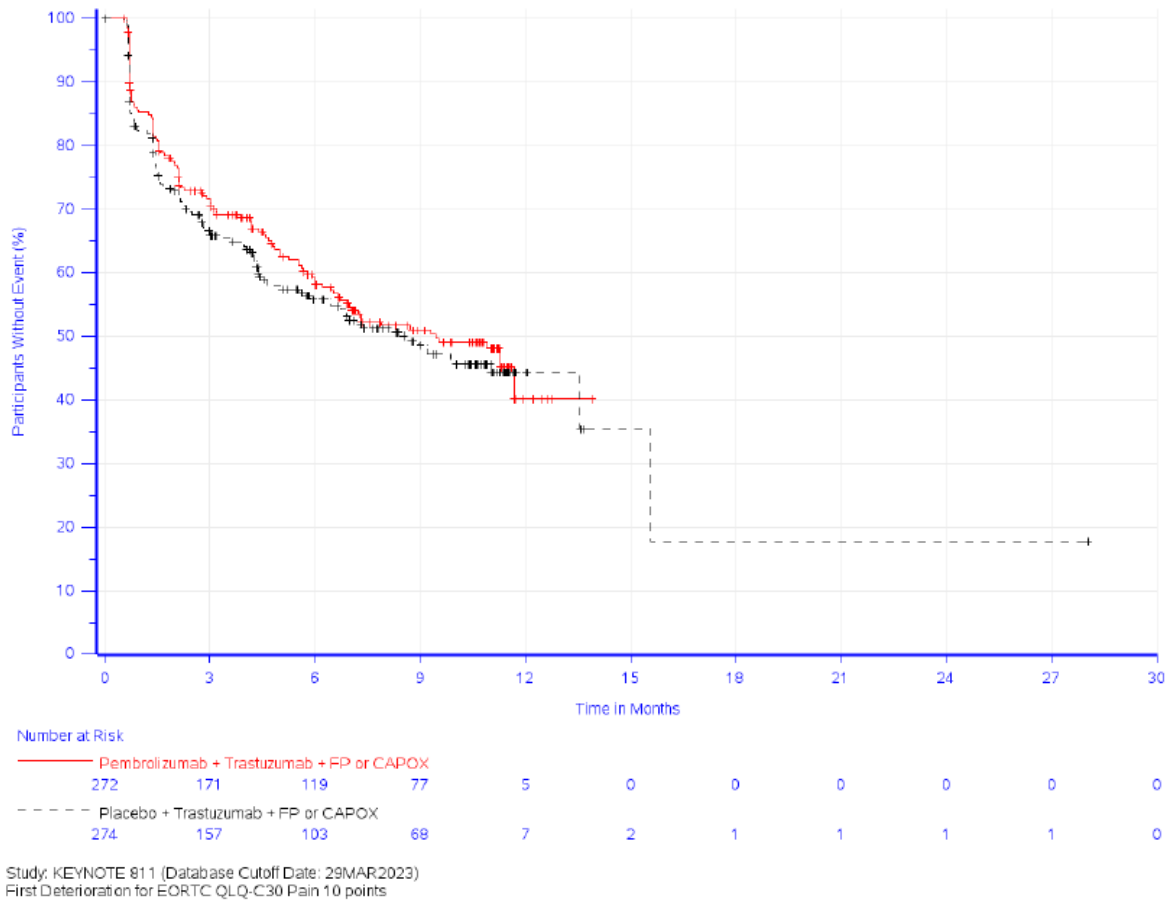


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schmerzen (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Studie KEYNOTE-811, PD-L1-positive Population)

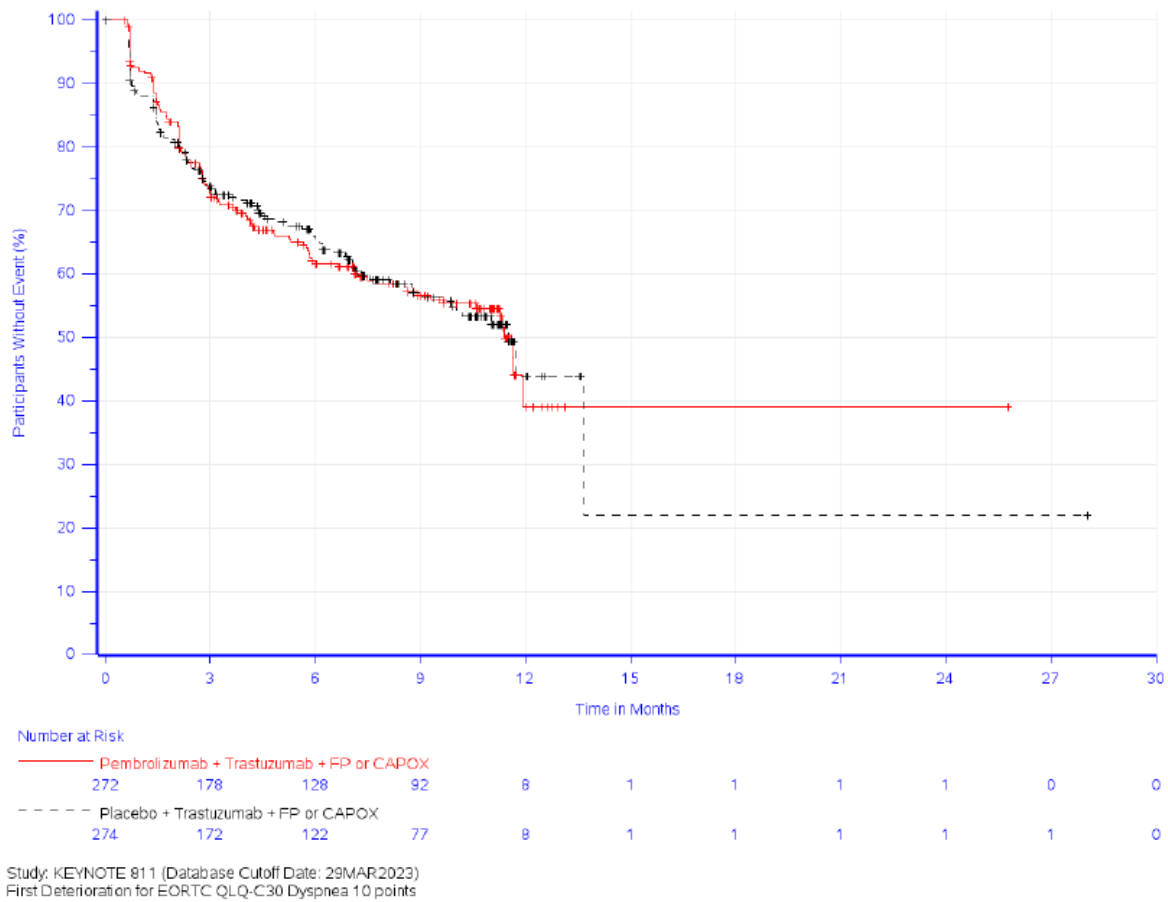
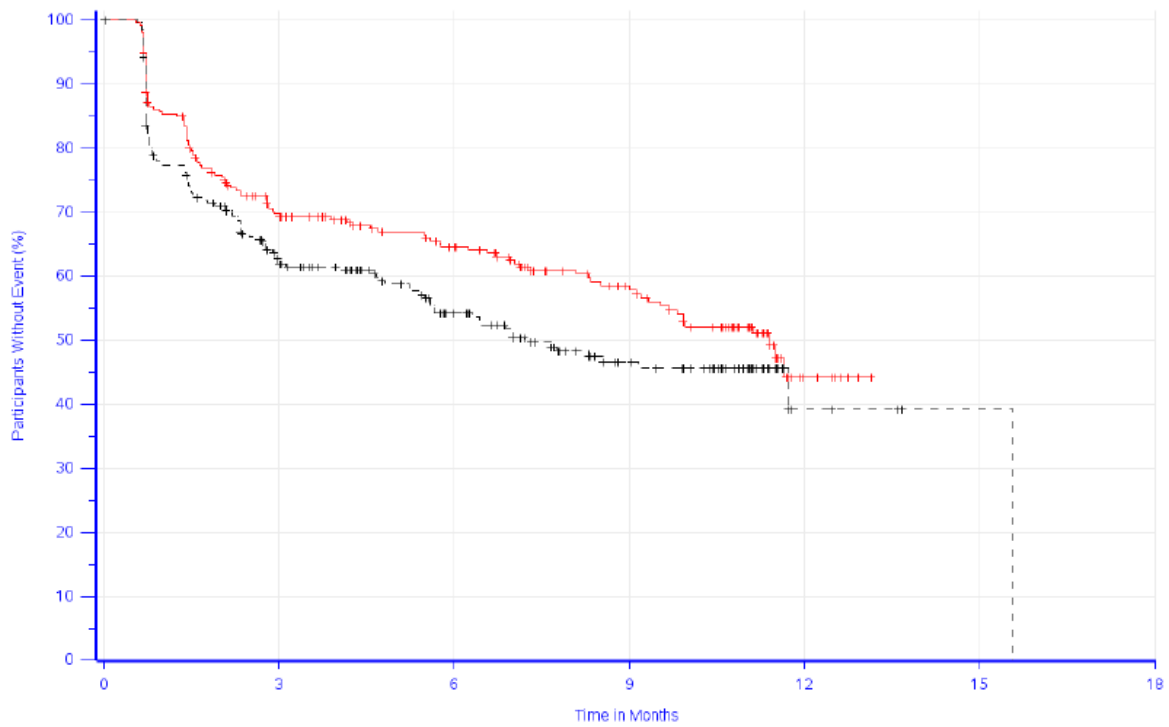


Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Dyspnoe (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Studie KEYNOTE-811, PD-L1-positive Population)



Number at Risk

| Time in Months | 0 | 3 | 6 | 9 | 12 | 15 | 18 |
|---|-----|-----|-----|----|----|----|----|
| Pembrolizumab + Trastuzumab + FP or CAPOX | 272 | 167 | 131 | 94 | 7 | 0 | 0 |
| Placebo + Trastuzumab + FP or CAPOX | 274 | 141 | 89 | 52 | 4 | 1 | 0 |

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

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

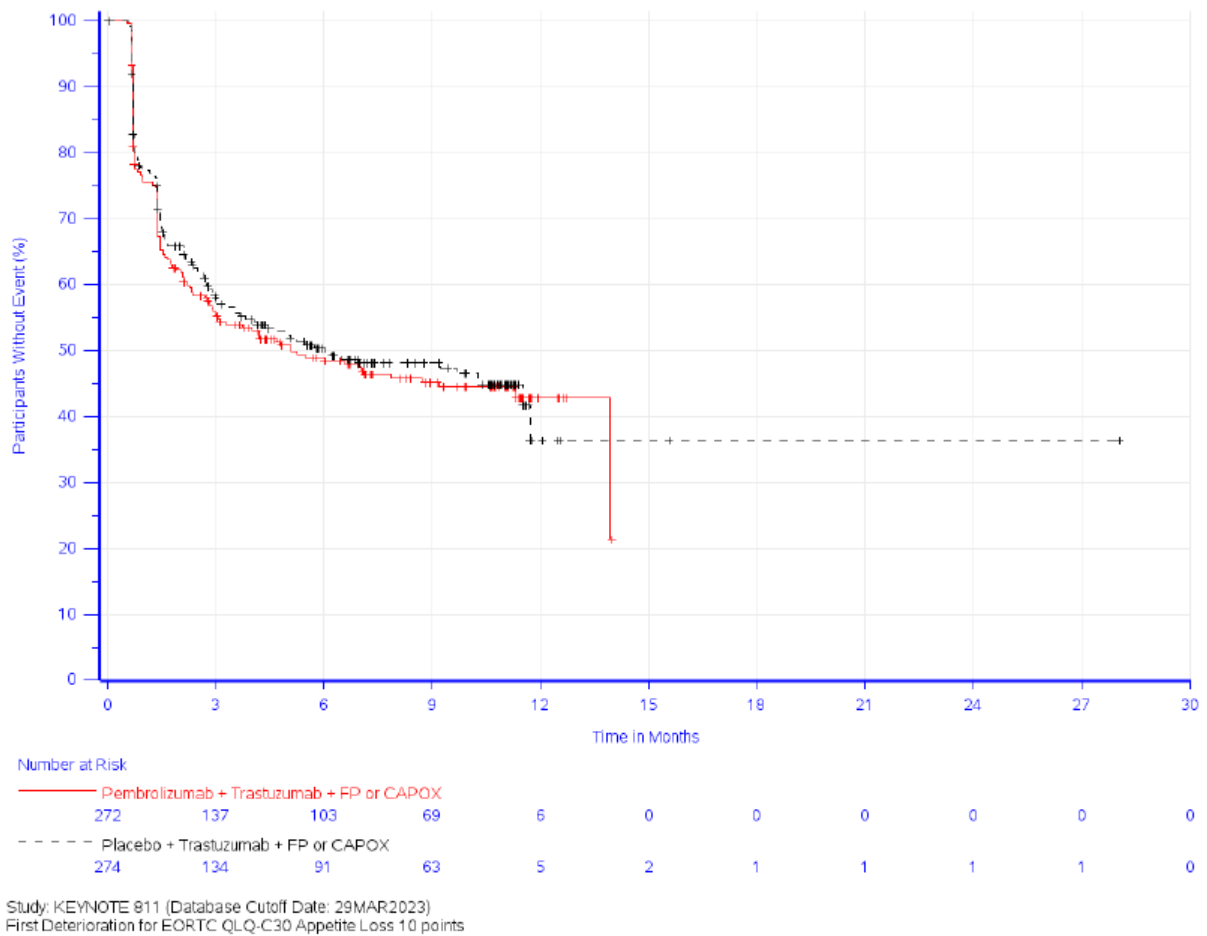


Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Appetitverlust (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Studie KEYNOTE-811, PD-L1-positive Population)

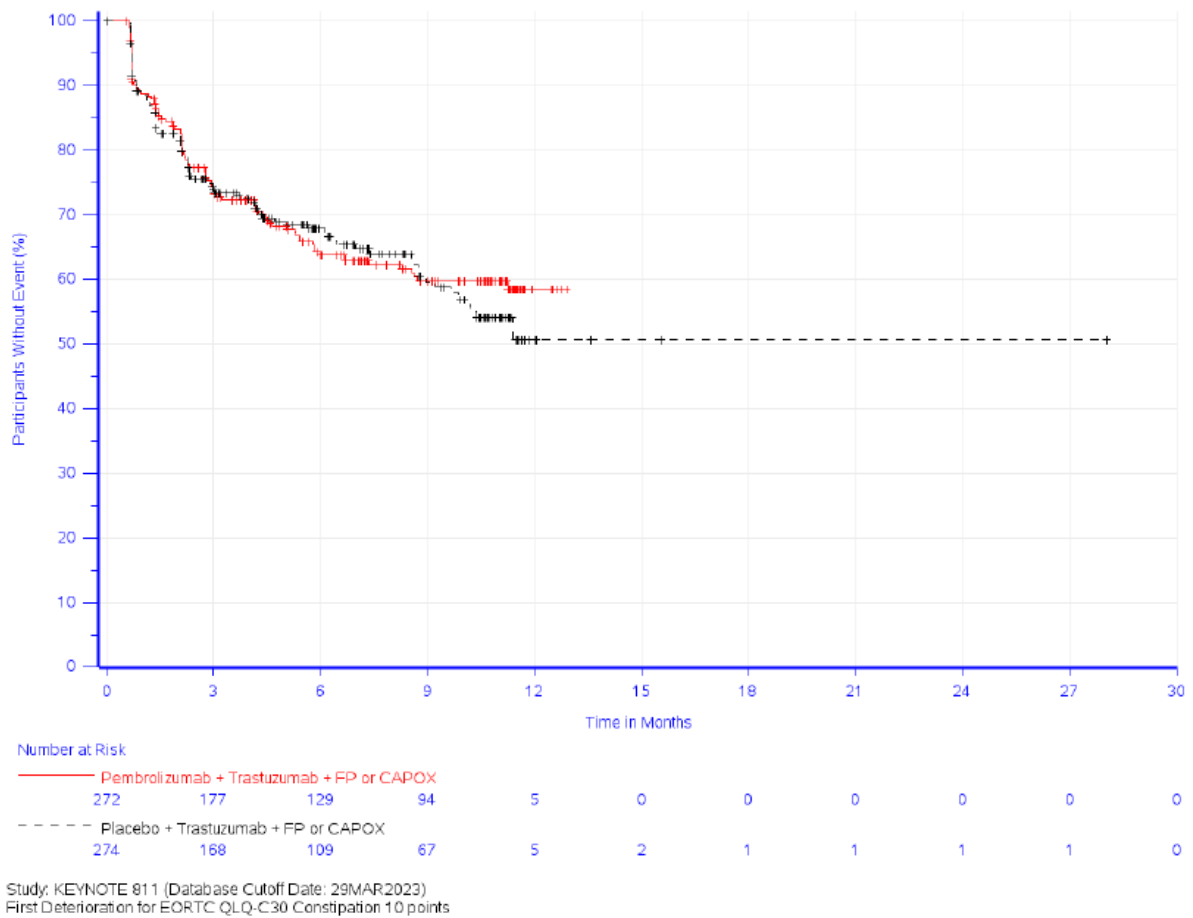


Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verstopfung (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Studie KEYNOTE-811, PD-L1-positive Population)

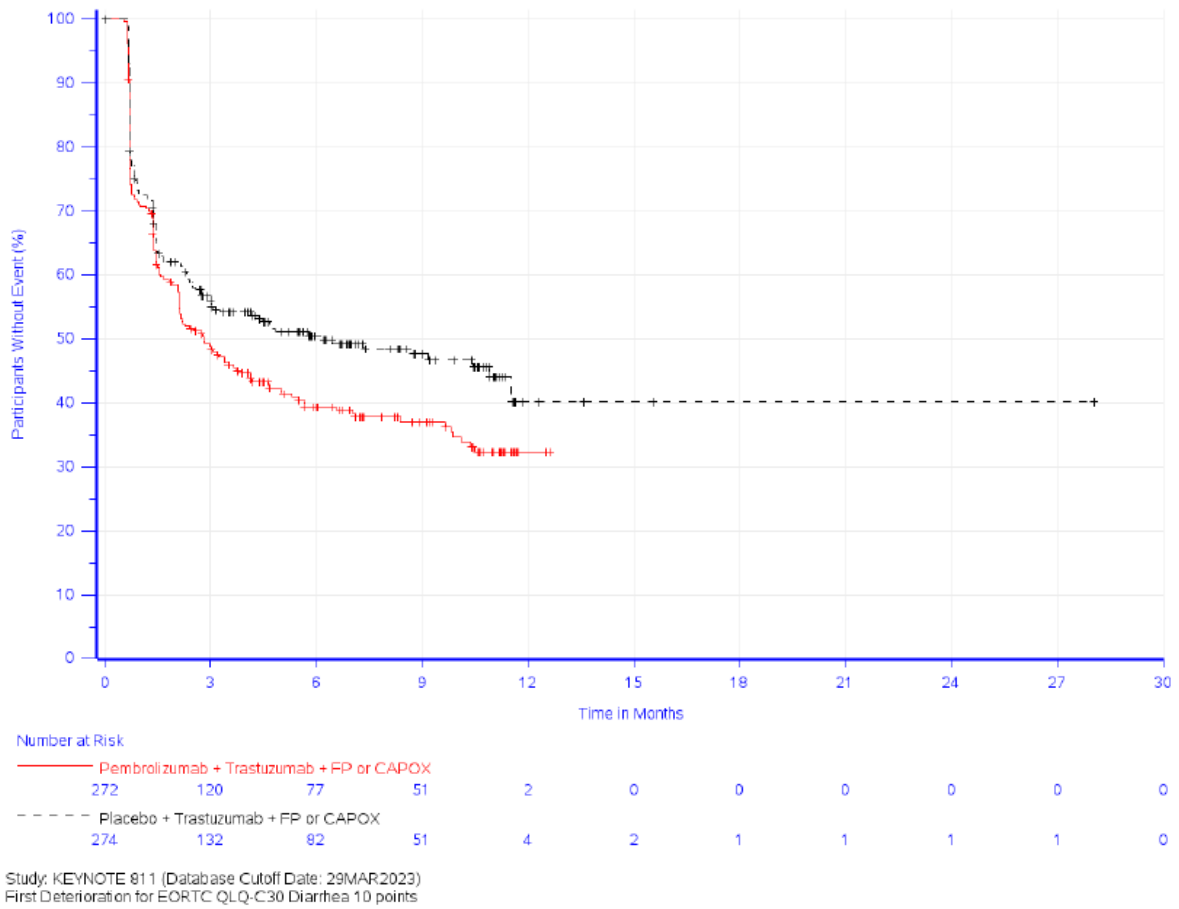


Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Diarrhö (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Studie KEYNOTE-811, PD-L1-positive Population)

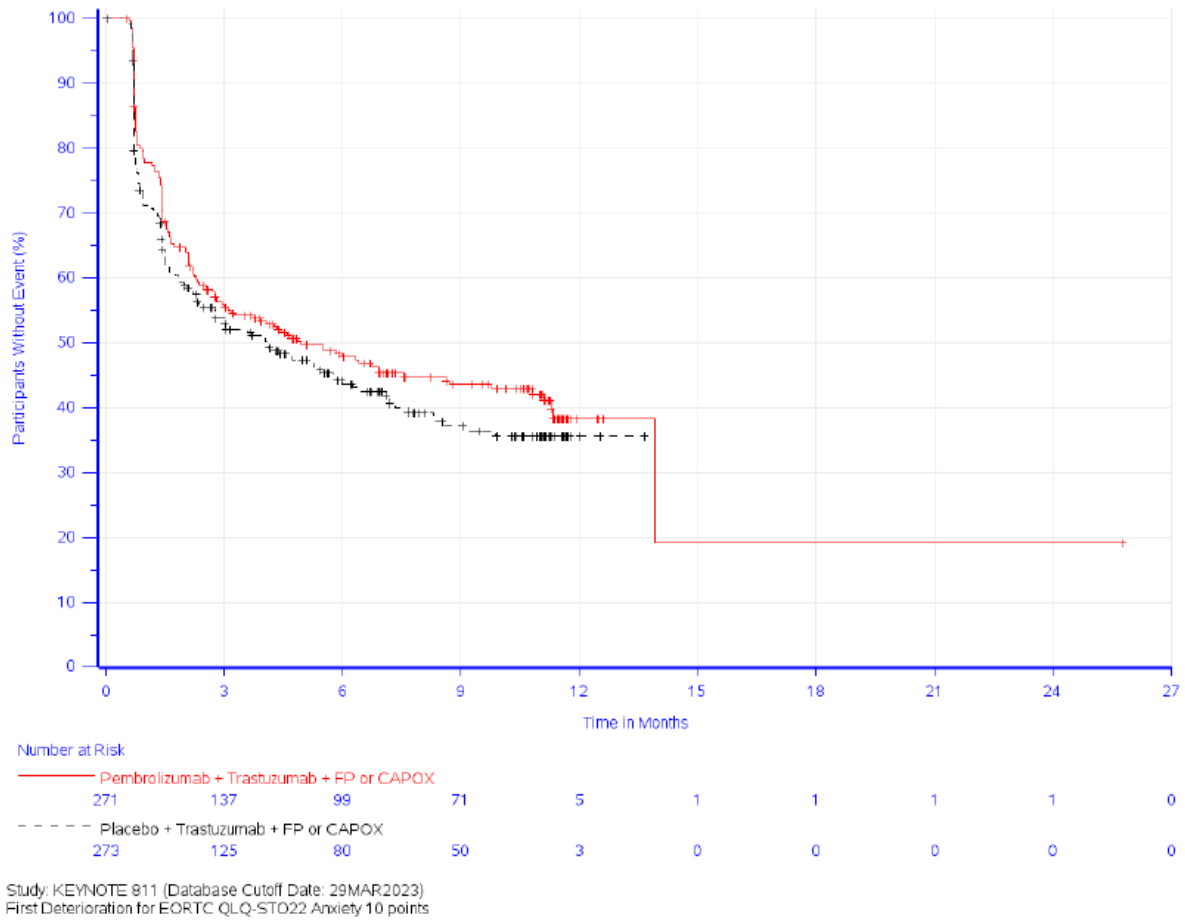


Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Angst (EORTC QLQ-STO22, Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Studie KEYNOTE-811, PD-L1-positive Population)

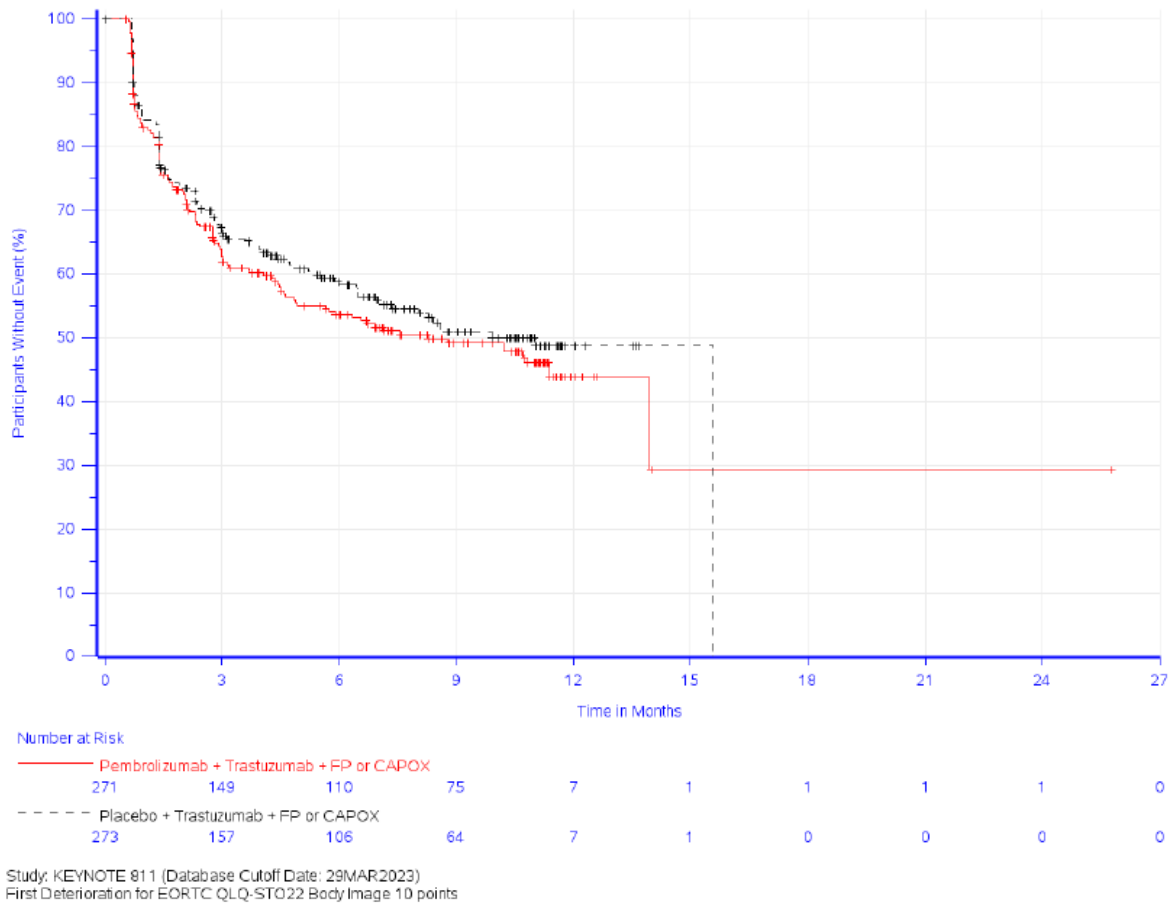
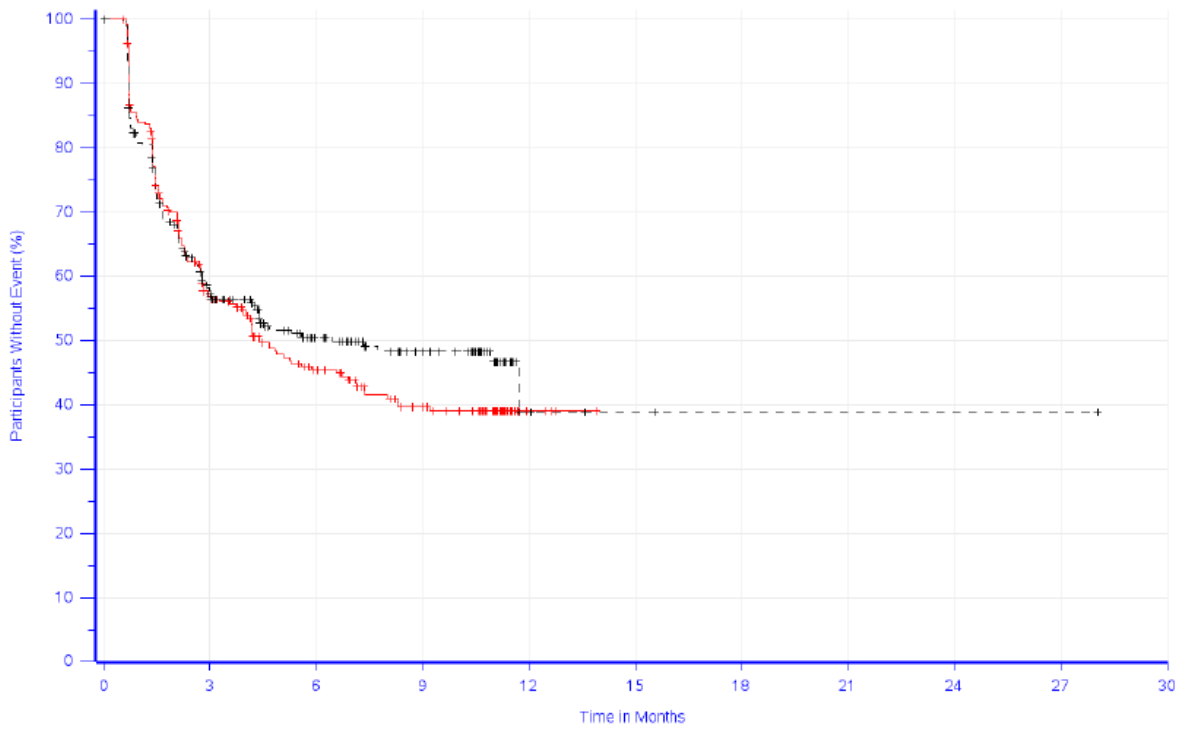


Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Körperbild (EORTC QLQ-STO22, Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Studie KEYNOTE-811, PD-L1-positive Population)



Number at Risk

| Time (Months) | 0 | 3 | 6 | 9 | 12 | 15 | 18 | 21 | 24 | 27 | 30 |
|---|-----|-----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|
| Pembrolizumab + Trastuzumab + FP or CAPOX | 271 | 135 | 91 | 63 | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Placebo + Trastuzumab + FP or CAPOX | 273 | 132 | 80 | 53 | 4 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 |

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

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

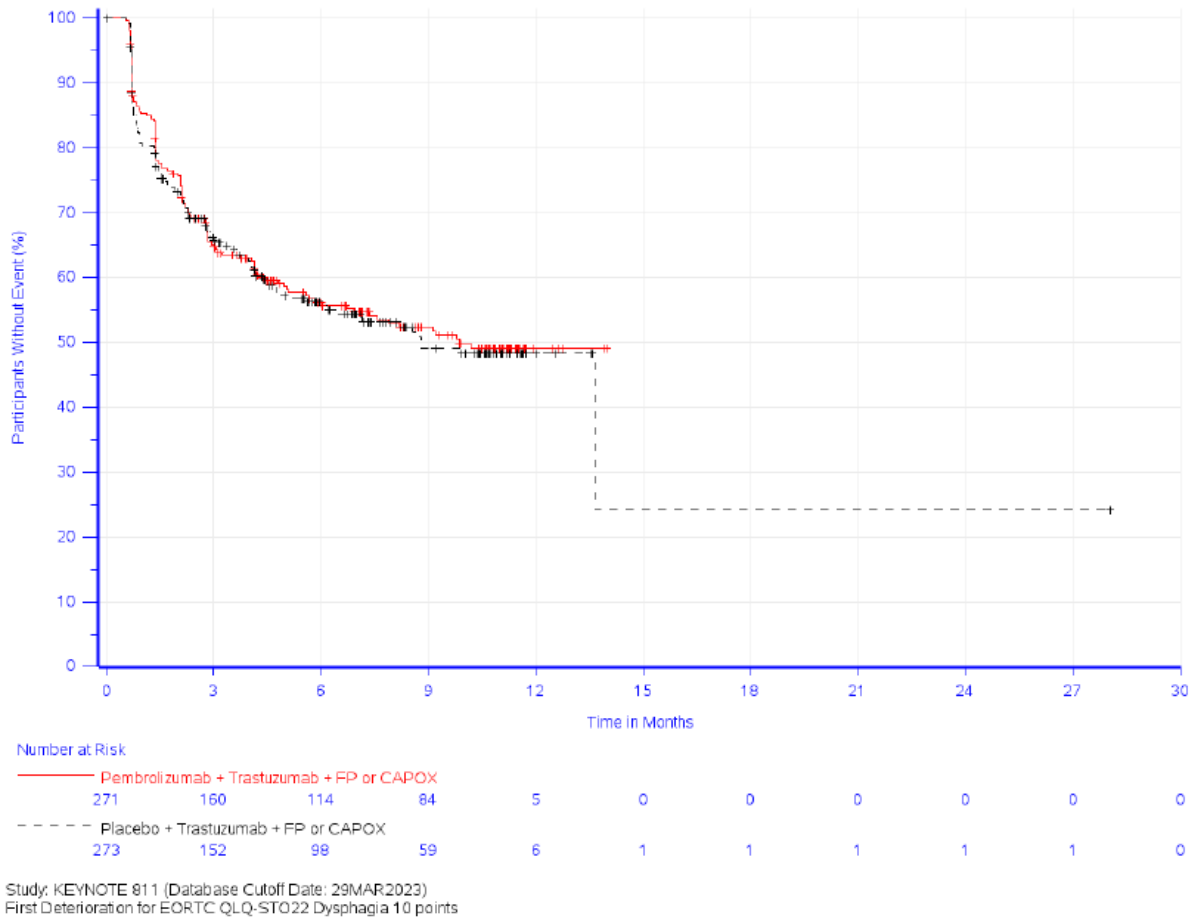


Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Dysphagie (EORTC QLQ-STO22, Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Studie KEYNOTE-811, PD-L1-positive Population)

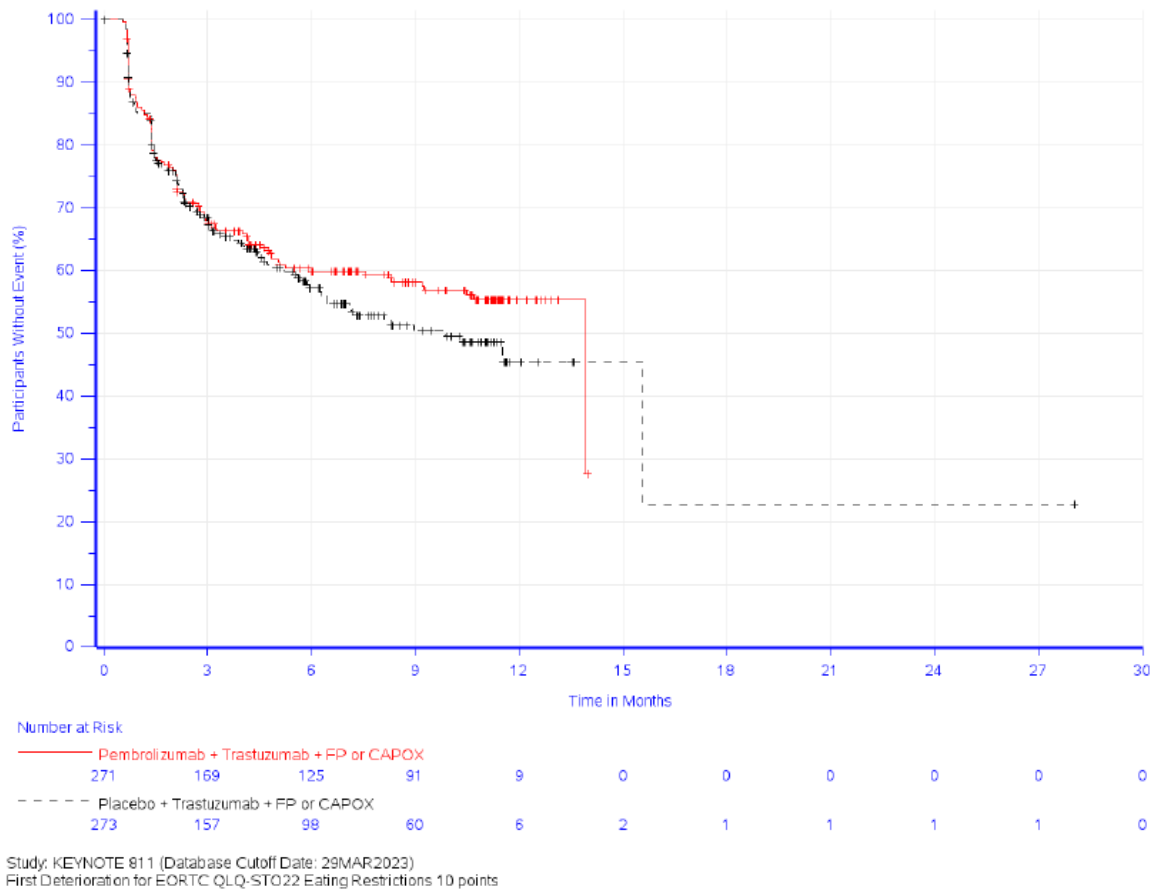


Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Einschränkungen beim Essen (EORTC QLQ-STO22, Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Studie KEYNOTE-811, PD-L1-positive Population)

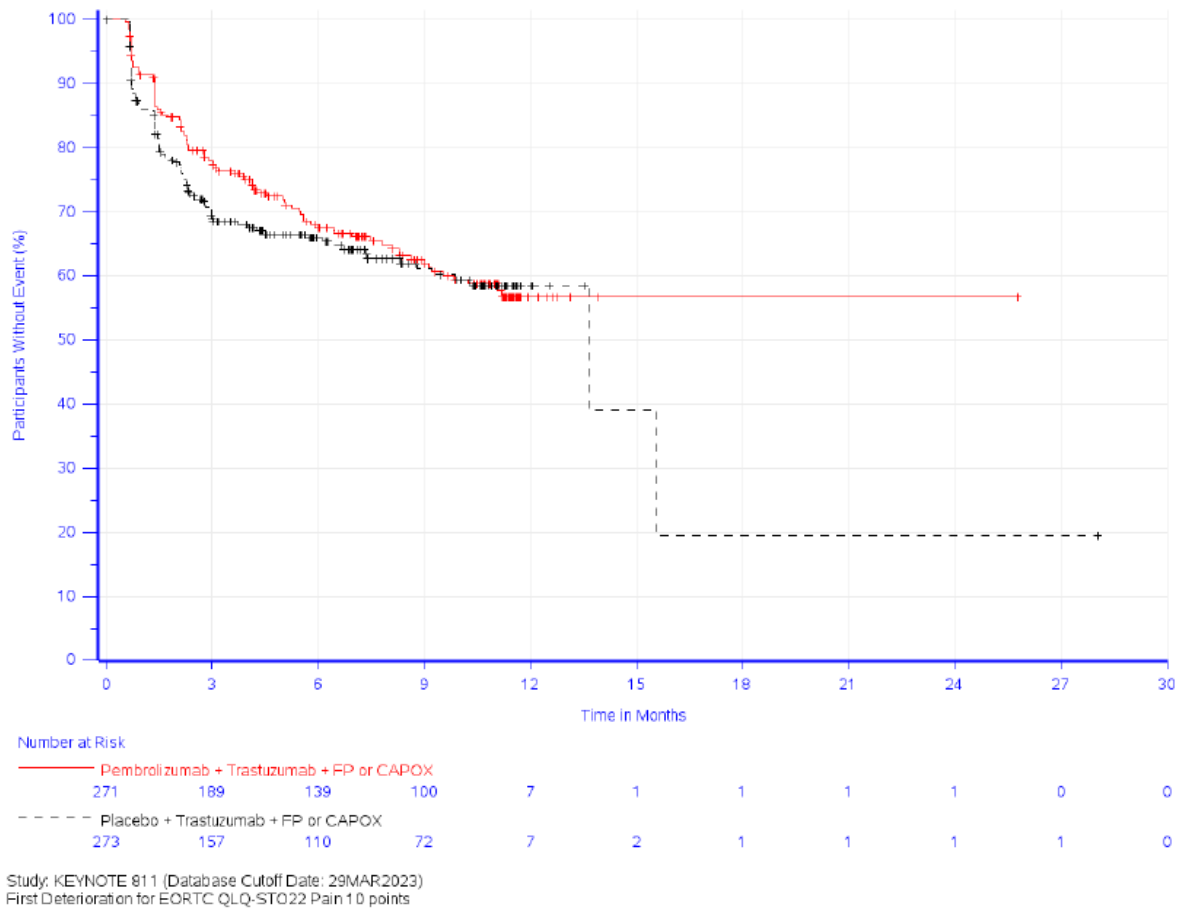
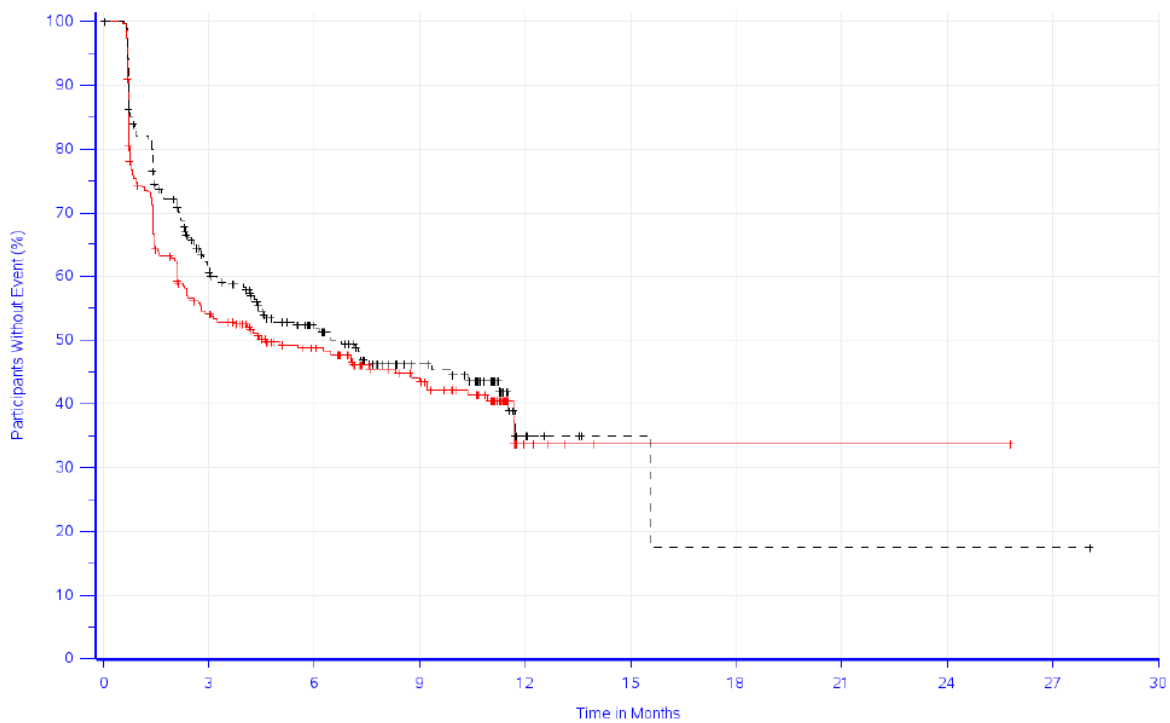


Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schmerz (EORTC QLQ-STO22, Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Studie KEYNOTE-811, PD-L1-positive Population)



Number at Risk

| Time (Months) | 0 | 3 | 6 | 9 | 12 | 15 | 18 | 21 | 24 | 27 | 30 |
|---|-----|-----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|
| Pembrolizumab + Trastuzumab + FP or CAPOX | 271 | 133 | 95 | 68 | 5 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 |
| Placebo + Trastuzumab + FP or CAPOX | 273 | 142 | 91 | 56 | 7 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 |

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

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

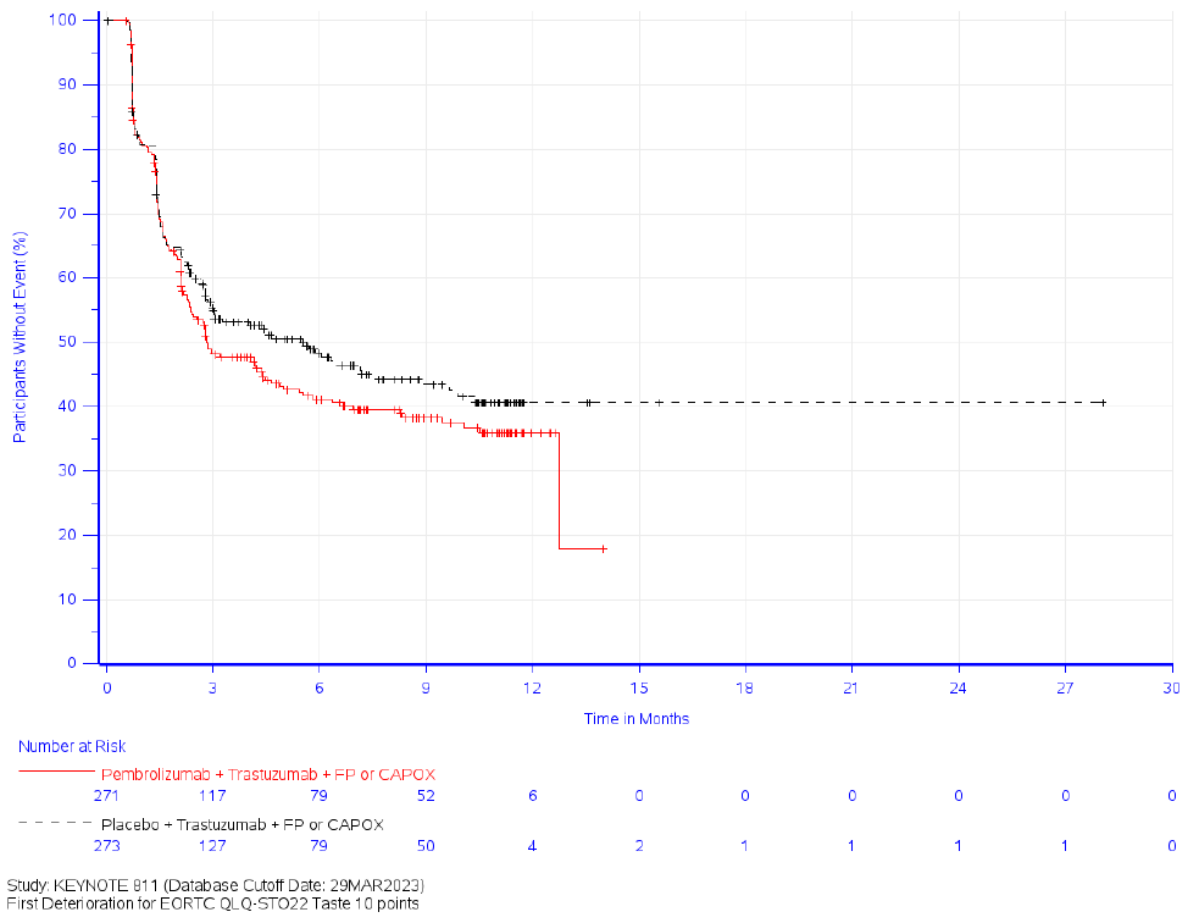
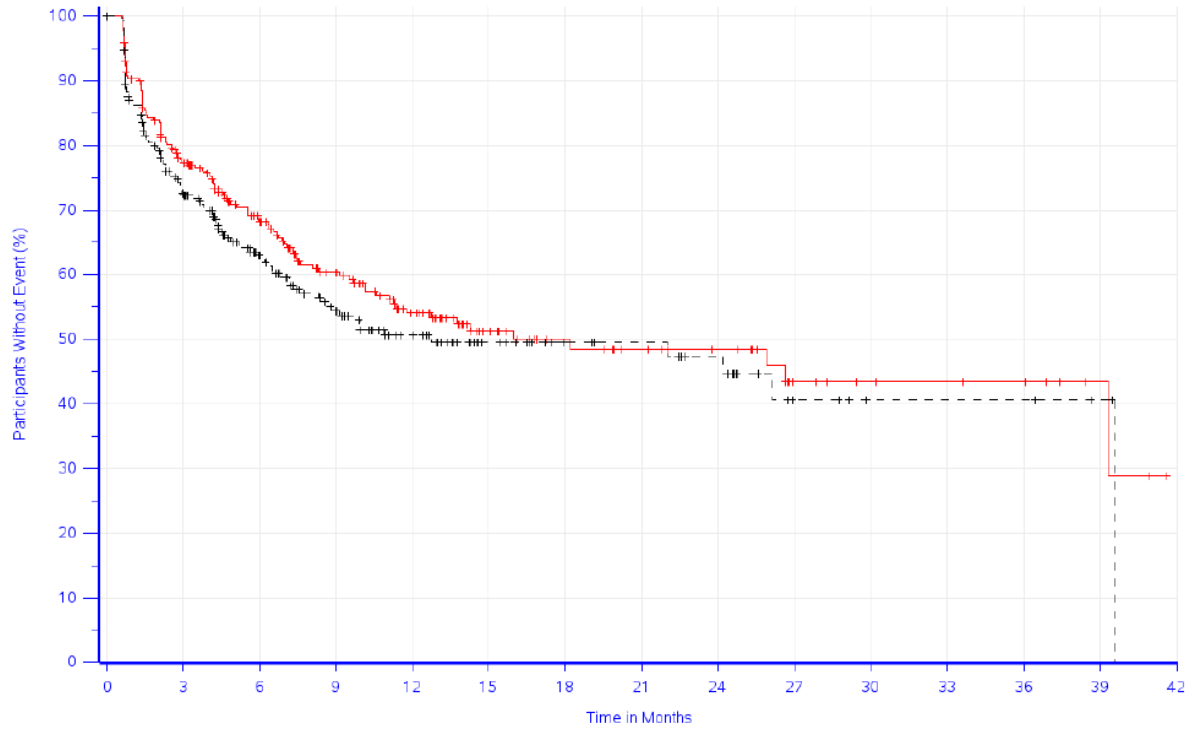


Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Geschmacksstörungen (EORTC QLQ-STO22, Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Studie KEYNOTE-811, PD-L1-positive Population)



Number at Risk

| Time (Months) | 0 | 3 | 6 | 9 | 12 | 15 | 18 | 21 | 24 | 27 | 30 | 33 | 36 | 39 | 42 |
|---|-----|-----|-----|-----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|
| Pembrolizumab + Trastuzumab + FP or CAPOX | 275 | 196 | 145 | 106 | 76 | 43 | 33 | 28 | 24 | 12 | 9 | 8 | 7 | 3 | 0 |
| Placebo + Trastuzumab + FP or CAPOX | 275 | 169 | 112 | 78 | 56 | 33 | 24 | 22 | 18 | 7 | 4 | 4 | 4 | 2 | 0 |

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

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

A.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

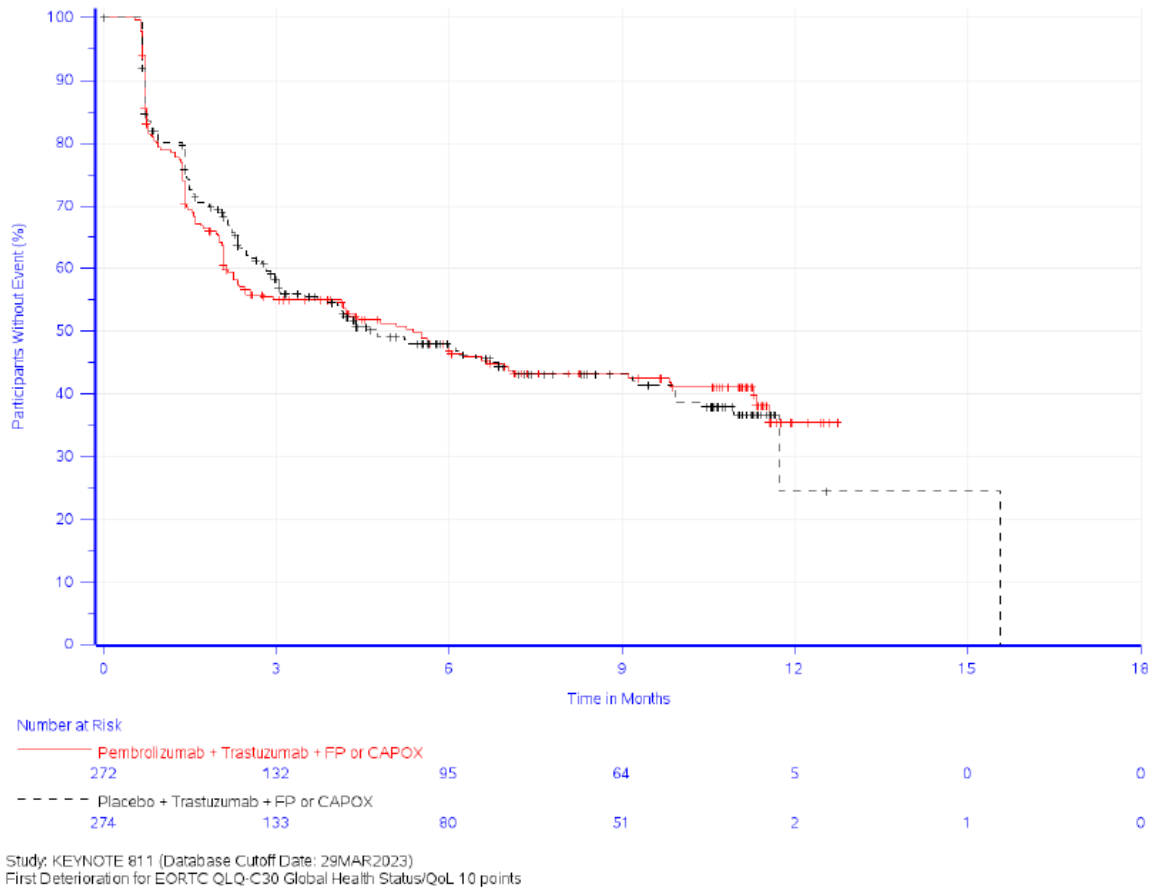


Abbildung 19: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt globaler Gesundheitszustand (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Studie KEYNOTE-811, PD-L1-positive Population)

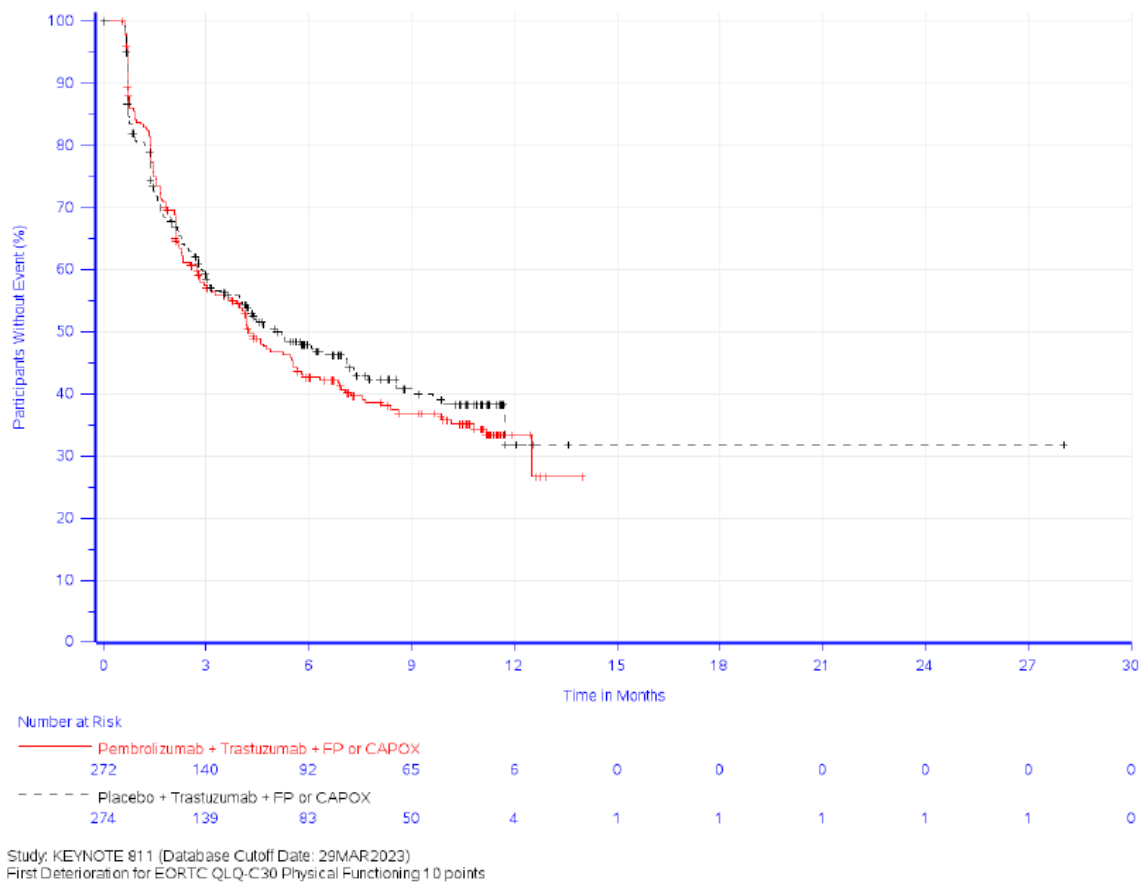


Abbildung 20: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt körperliche Funktion (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Studie KEYNOTE-811, PD-L1-positive Population)

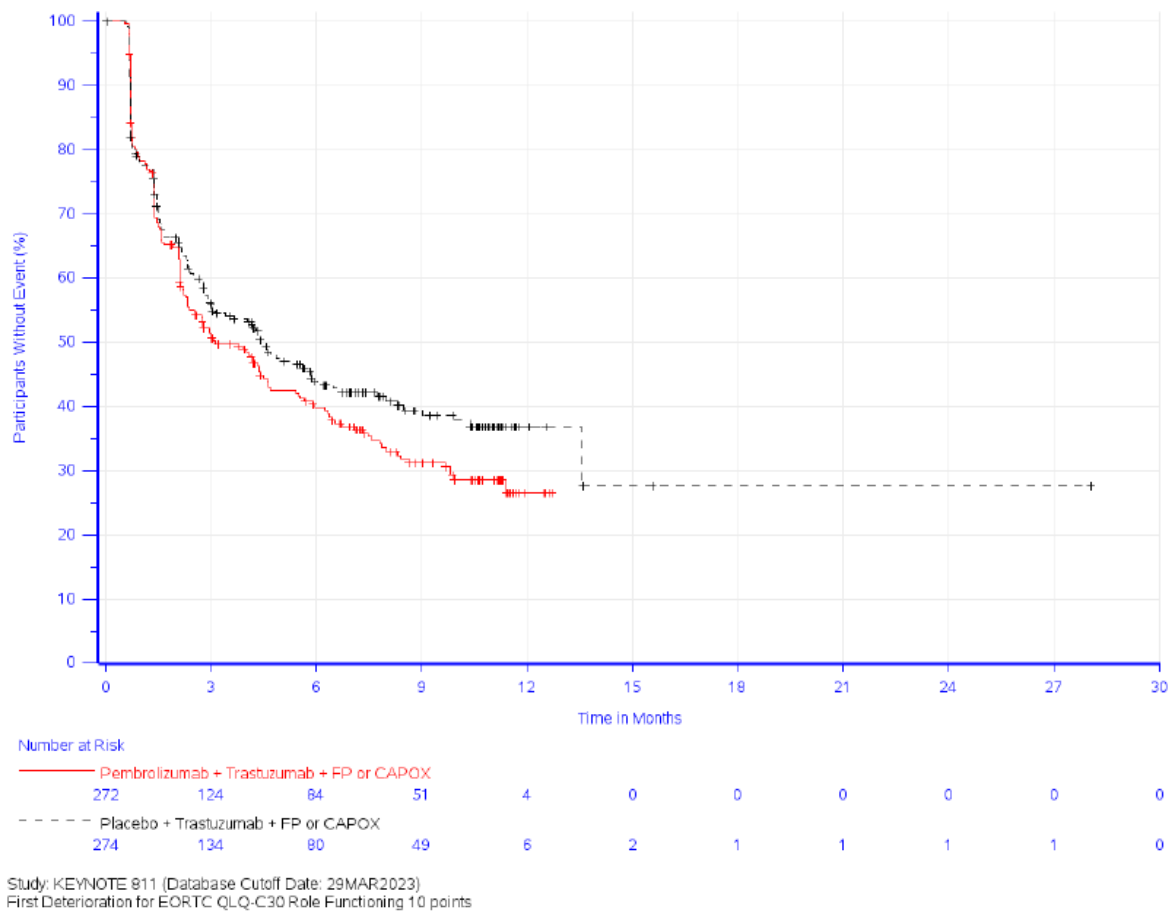


Abbildung 21: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Rollenfunktion (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Studie KEYNOTE-811, PD-L1-positive Population)

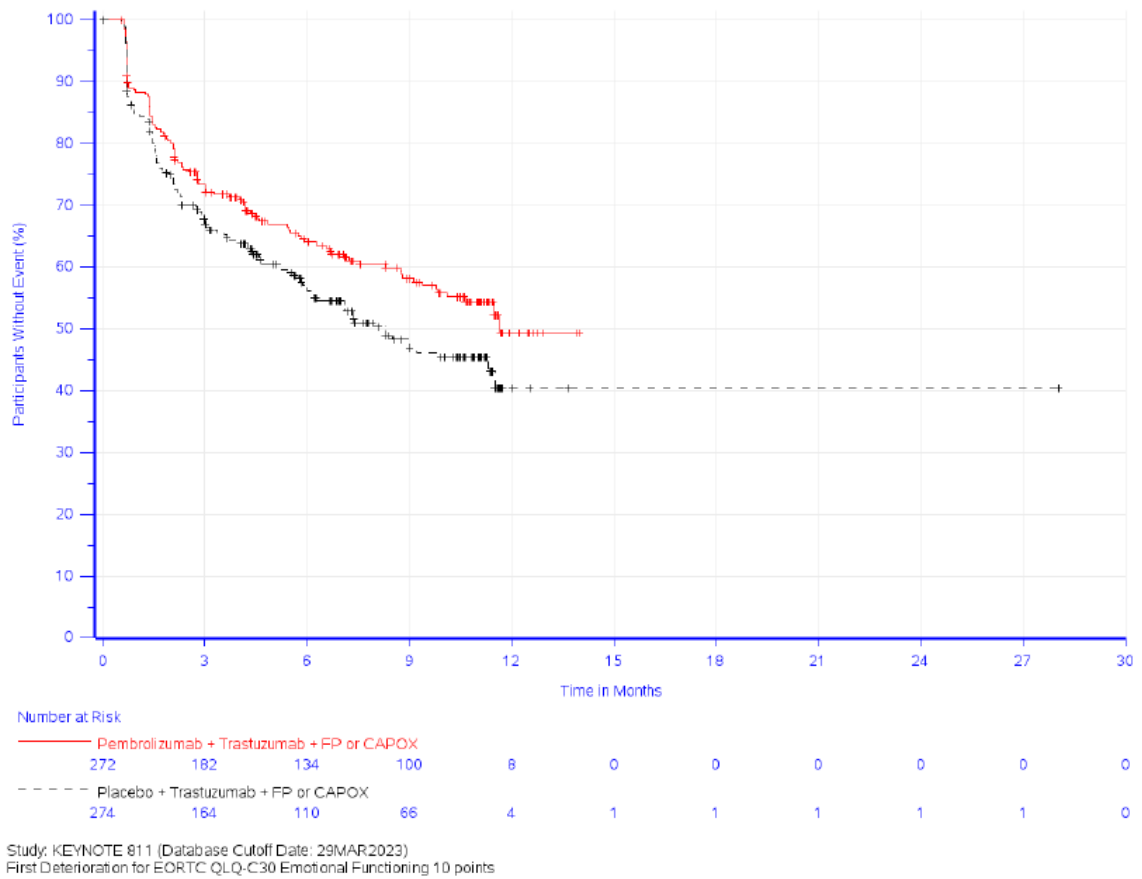
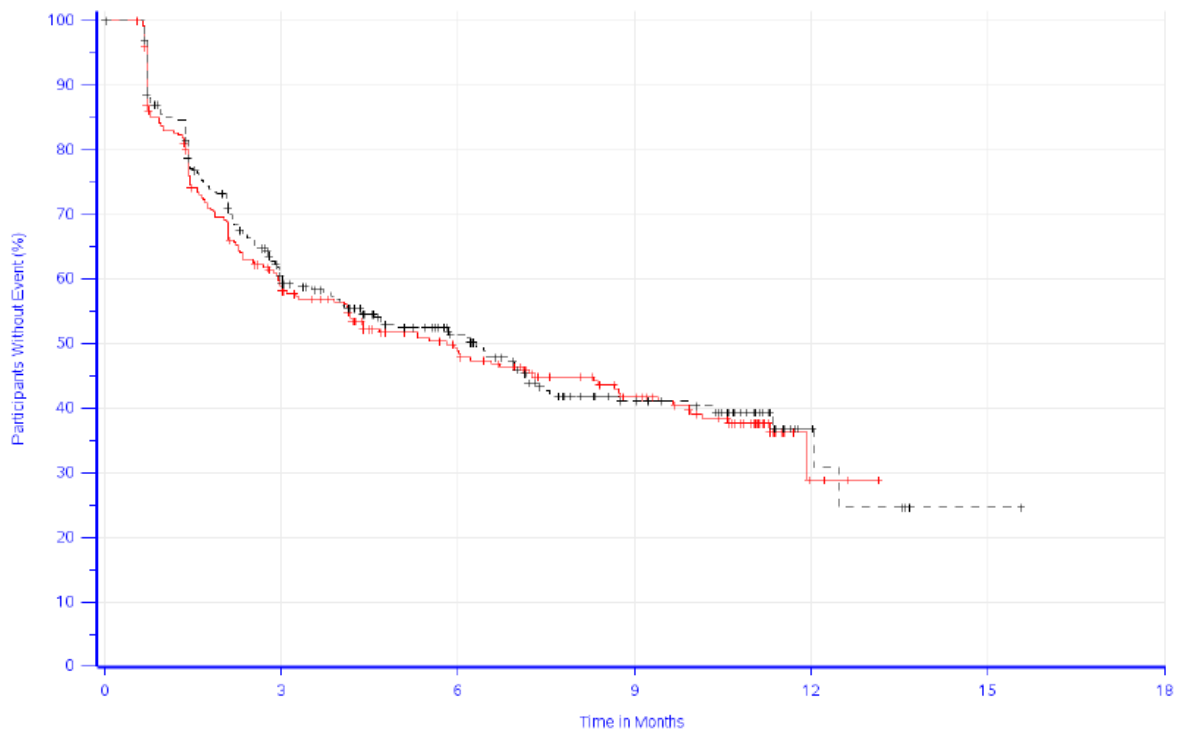


Abbildung 22: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt emotionale Funktion (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Studie KEYNOTE-811, PD-L1-positive Population)



Number at Risk

| Time (Months) | 0 | 3 | 6 | 9 | 12 | 15 | 18 |
|---|-----|-----|-----|----|----|----|----|
| Pembrolizumab + Trastuzumab + FP or CAPOX | 272 | 147 | 100 | 67 | 3 | 0 | 0 |
| Placebo + Trastuzumab + FP or CAPOX | 274 | 140 | 88 | 50 | 7 | 1 | 0 |

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

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

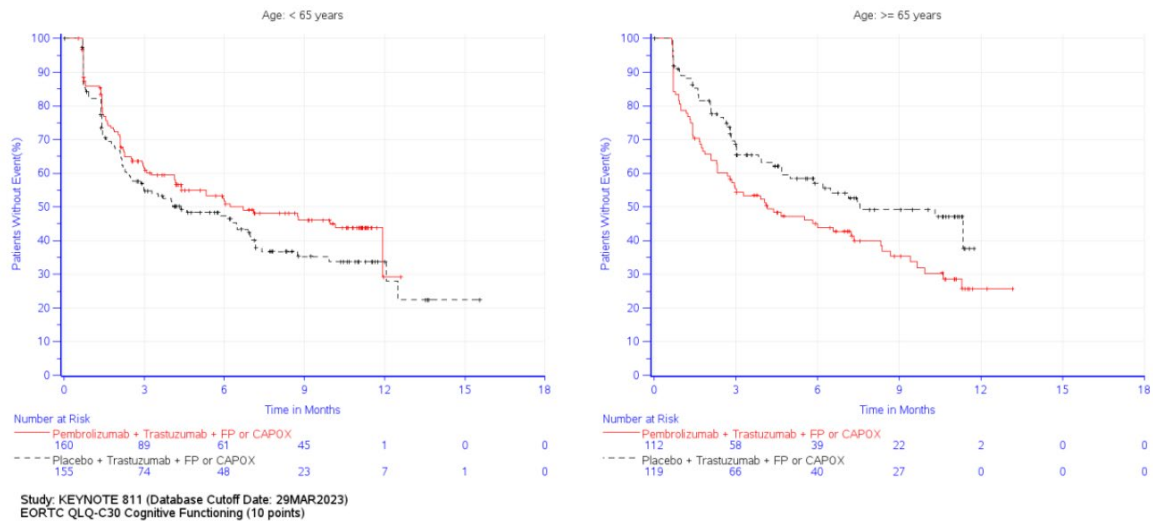


Abbildung 24: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach Alter (Jahre) (< 65 vs. ≥ 65) für die Funktionskala kognitive Funktion des EORTC QLQ-C30 (Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Studie KEYNOTE-811, PD-L1-positive Population)

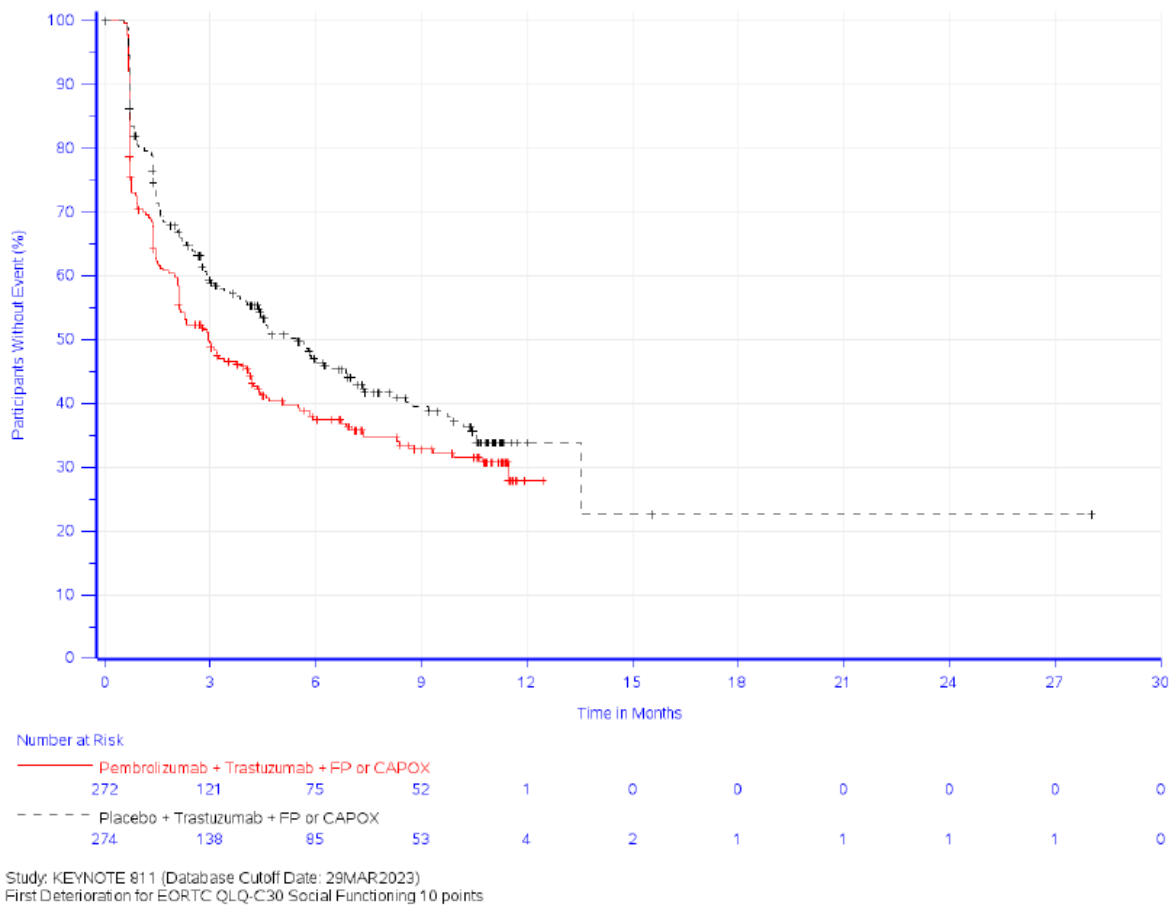


Abbildung 25: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt soziale Funktion (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Studie KEYNOTE-811, PD-L1-positive Population)

A.4 Nebenwirkungen

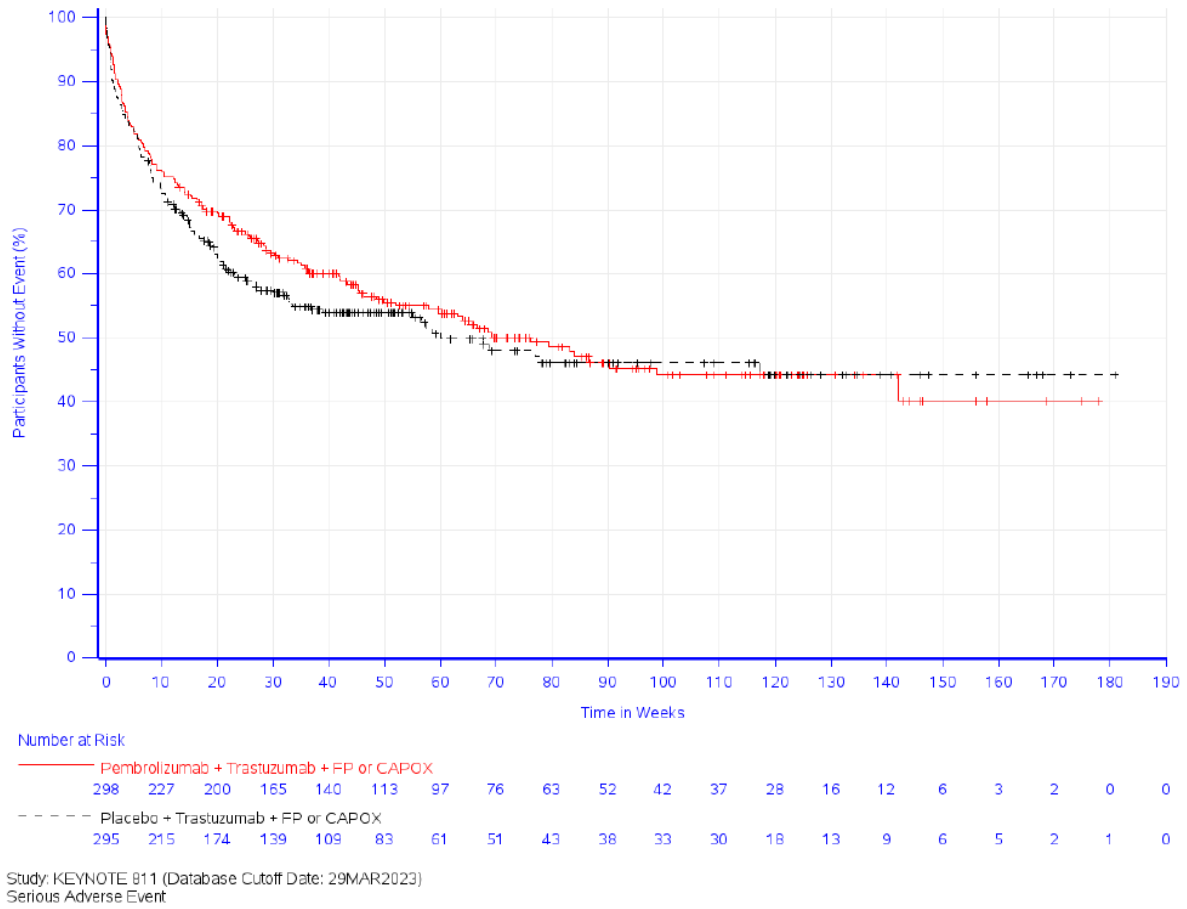


Abbildung 26: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt SUEs (Studie KEYNOTE-811, PD-L1-positive Population)

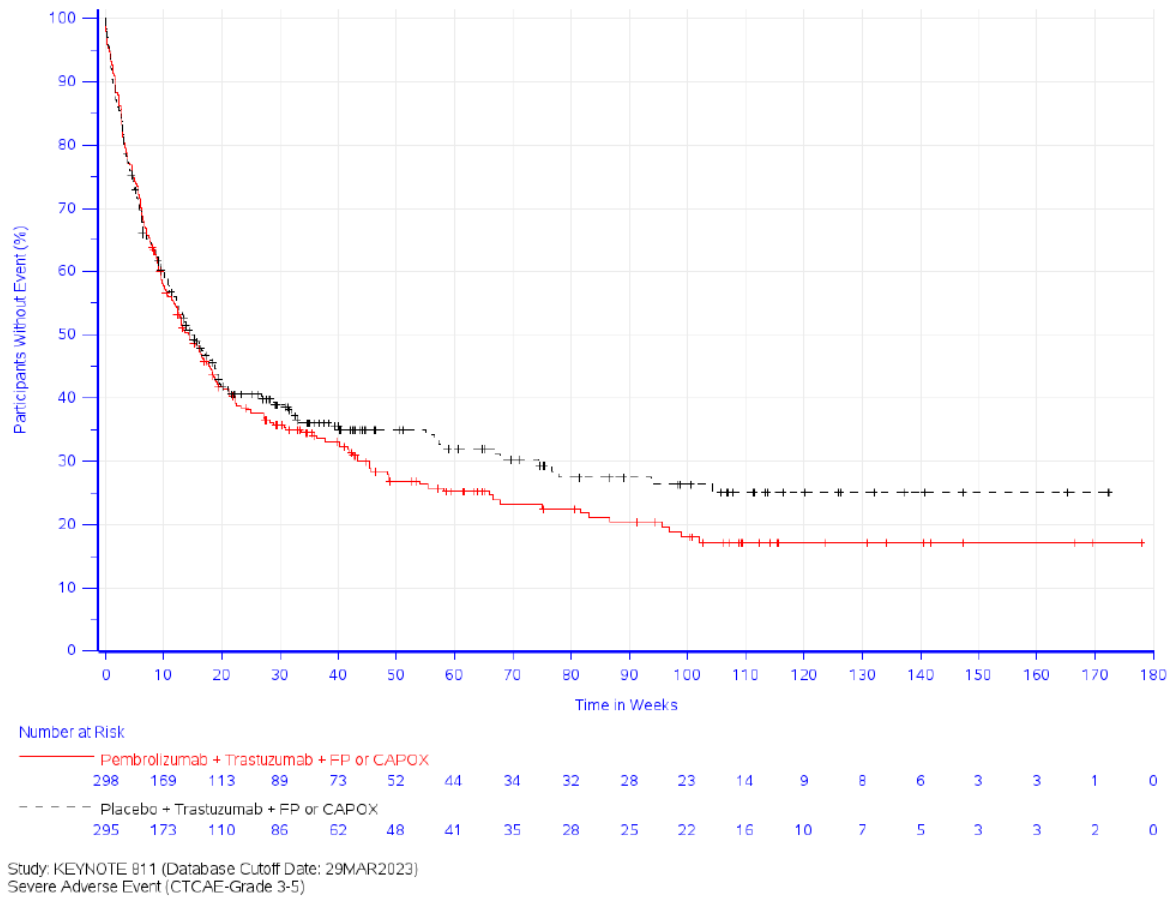


Abbildung 27: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt schwere UEs (Studie KEYNOTE-811, PD-L1-positive Population)

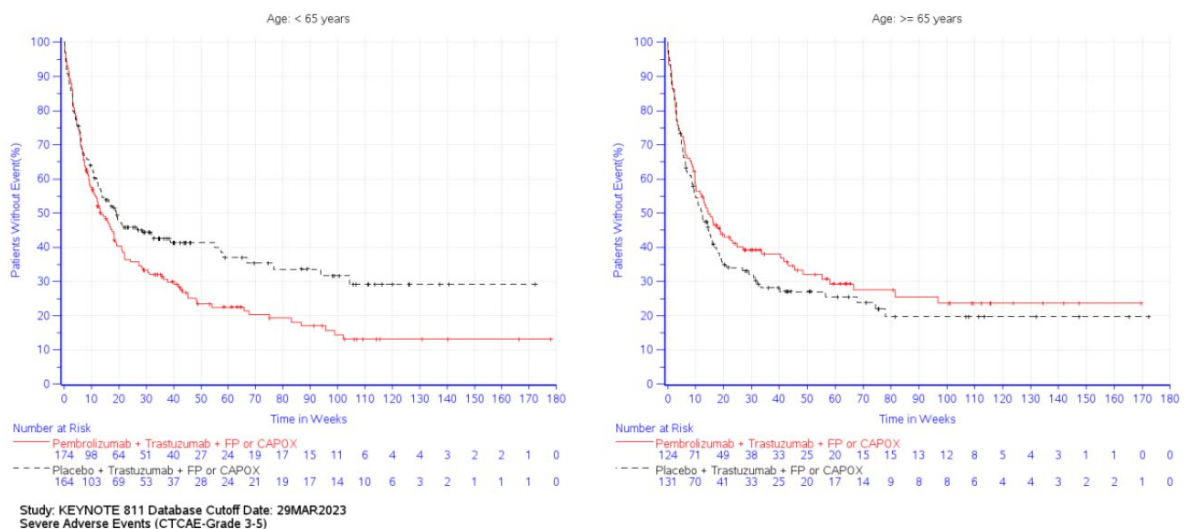


Abbildung 28: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach Alter (Jahre) (< 65 vs. ≥ 65) für den Endpunkt schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)

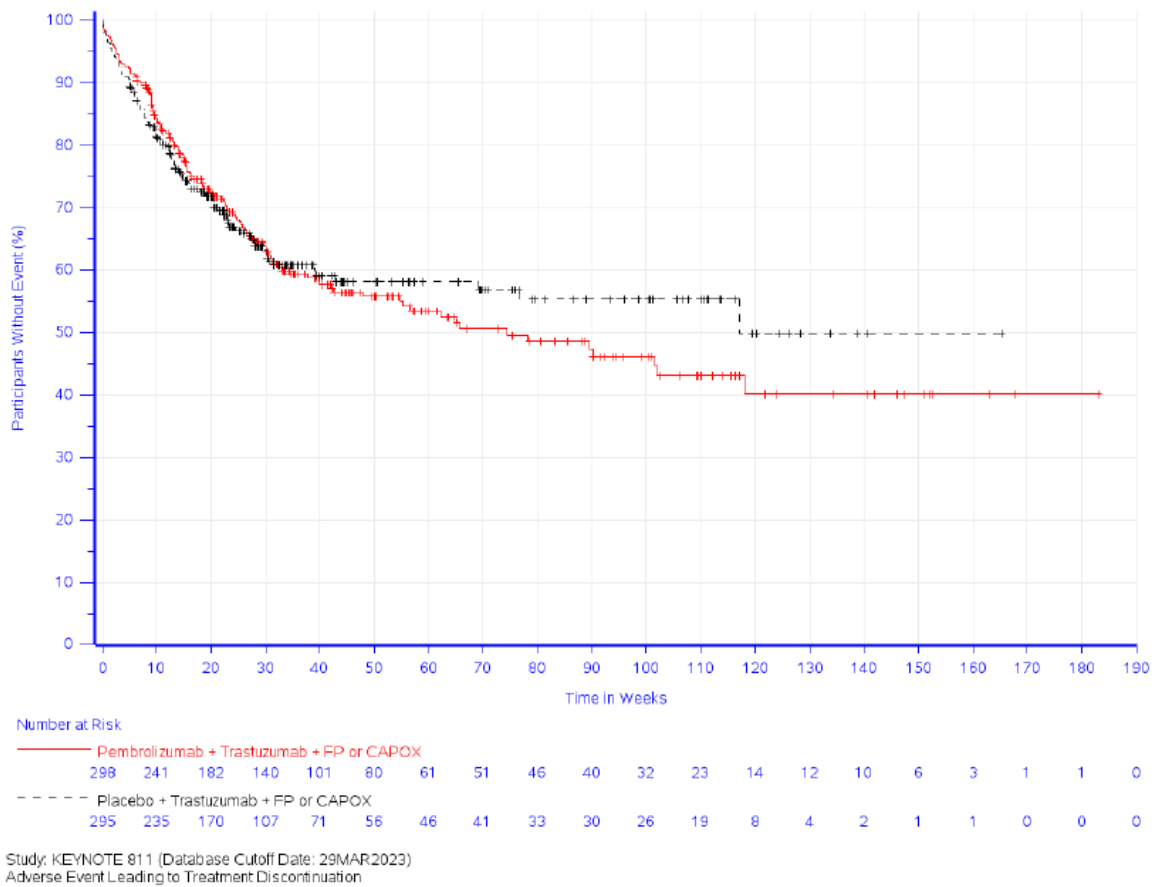


Abbildung 29: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Abbruch wegen UEs (Studie KEYNOTE-811, PD-L1-positive Population)

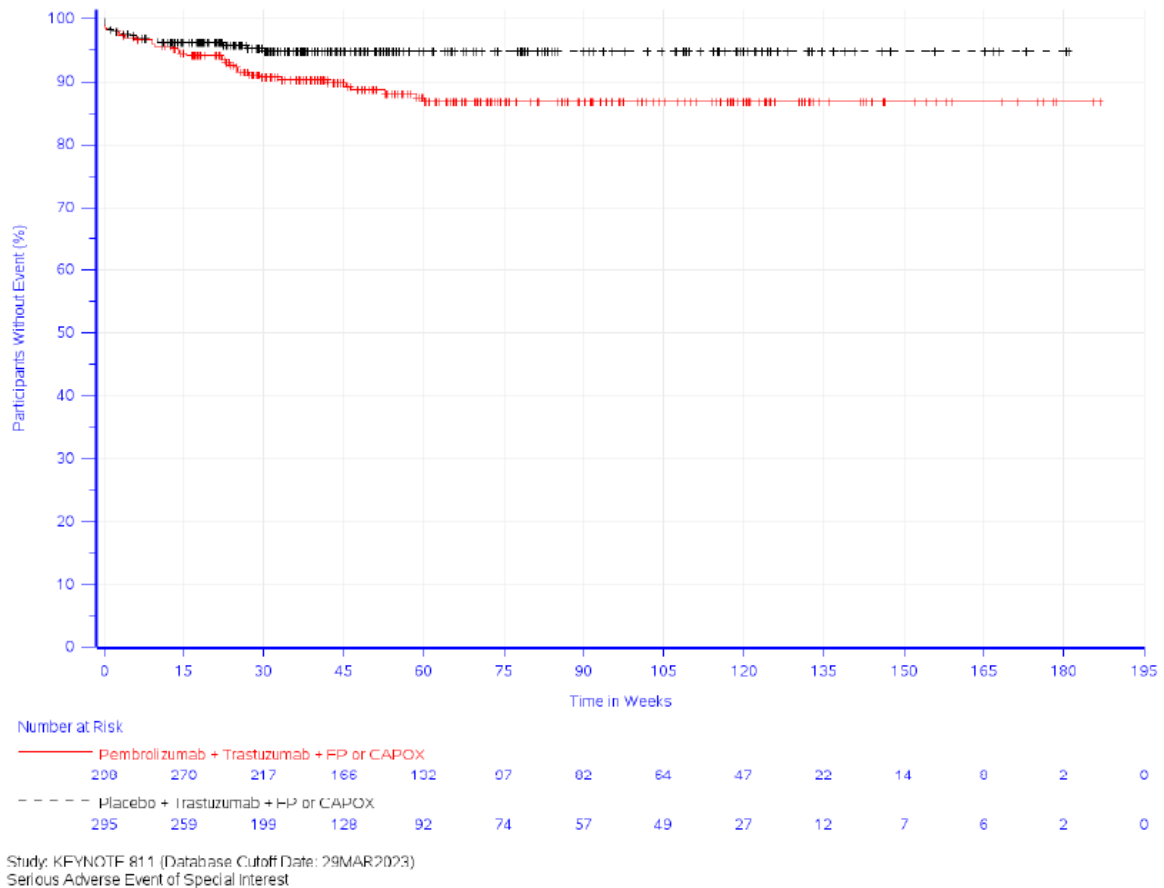


Abbildung 30: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt immunvermittelte SUEs (Studie KEYNOTE-811, PD-L1-positive Population)

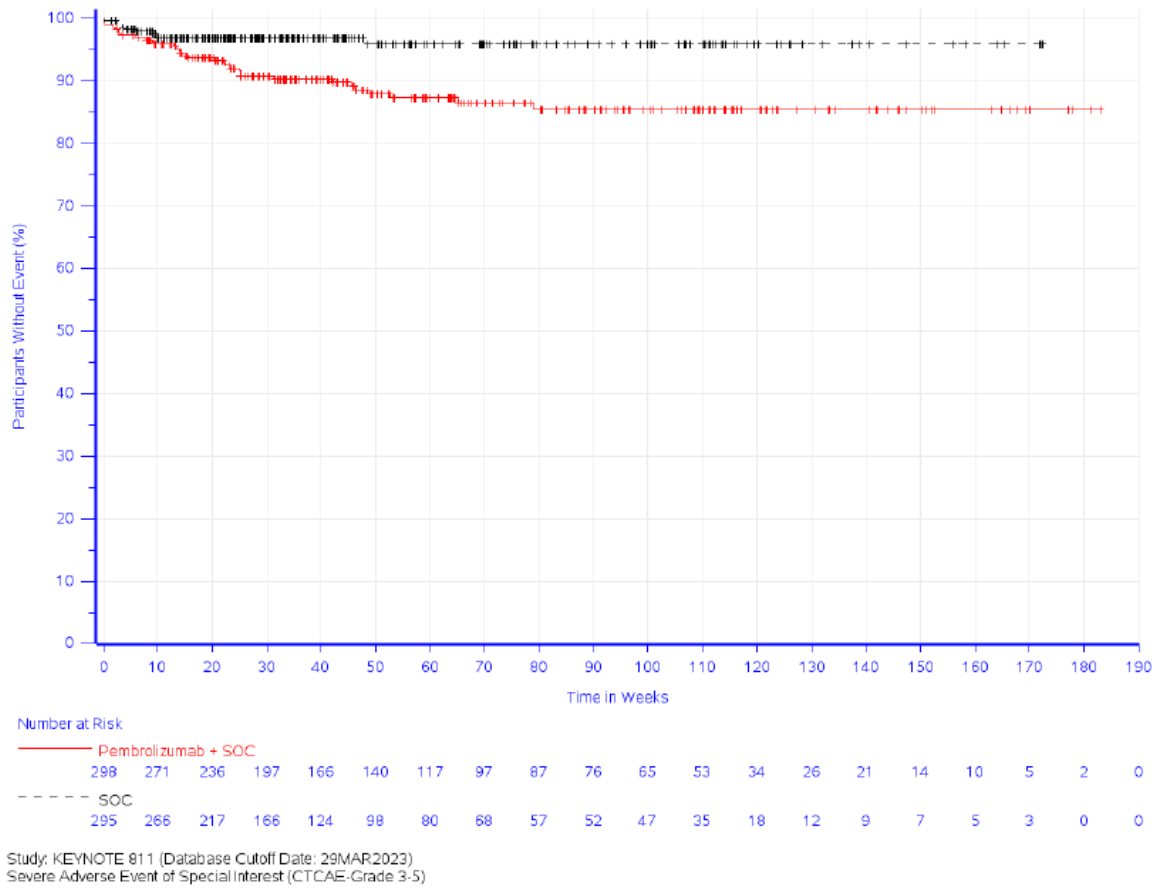
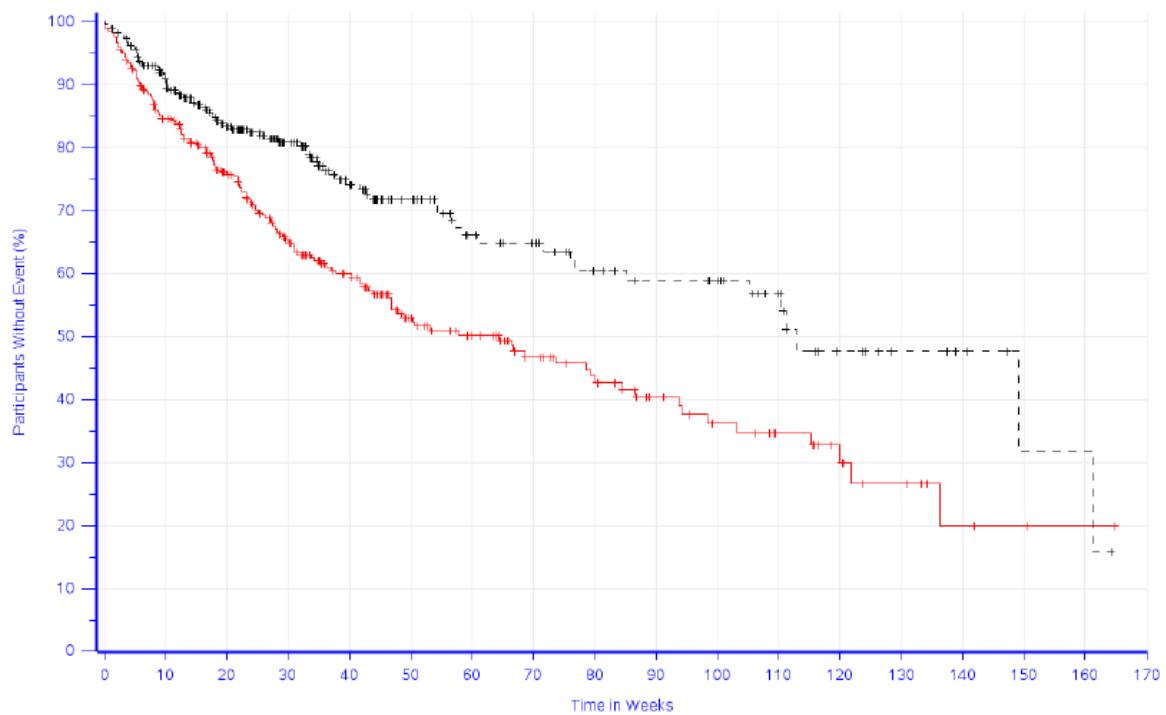


Abbildung 31: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt immunvermittelte schwere UEs (Studie KEYNOTE-811, PD-L1-positive Population)



Number at risk

| Time (Weeks) | 0 | 10 | 20 | 30 | 40 | 50 | 60 | 70 | 80 | 90 | 100 | 110 | 120 | 130 | 140 | 150 | 160 | 170 |
|---|-----|-----|-----|-----|-----|----|----|----|----|----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| — Pembrolizumab + Trastuzumab + FP or CAPOX | 298 | 241 | 192 | 145 | 113 | 81 | 66 | 51 | 43 | 31 | 24 | 18 | 11 | 7 | 3 | 2 | 1 | 0 |
| - - - - Placebo + Trastuzumab + FP or CAPOX | 295 | 252 | 190 | 140 | 97 | 74 | 55 | 48 | 39 | 35 | 33 | 23 | 11 | 7 | 5 | 2 | 2 | 0 |

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

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

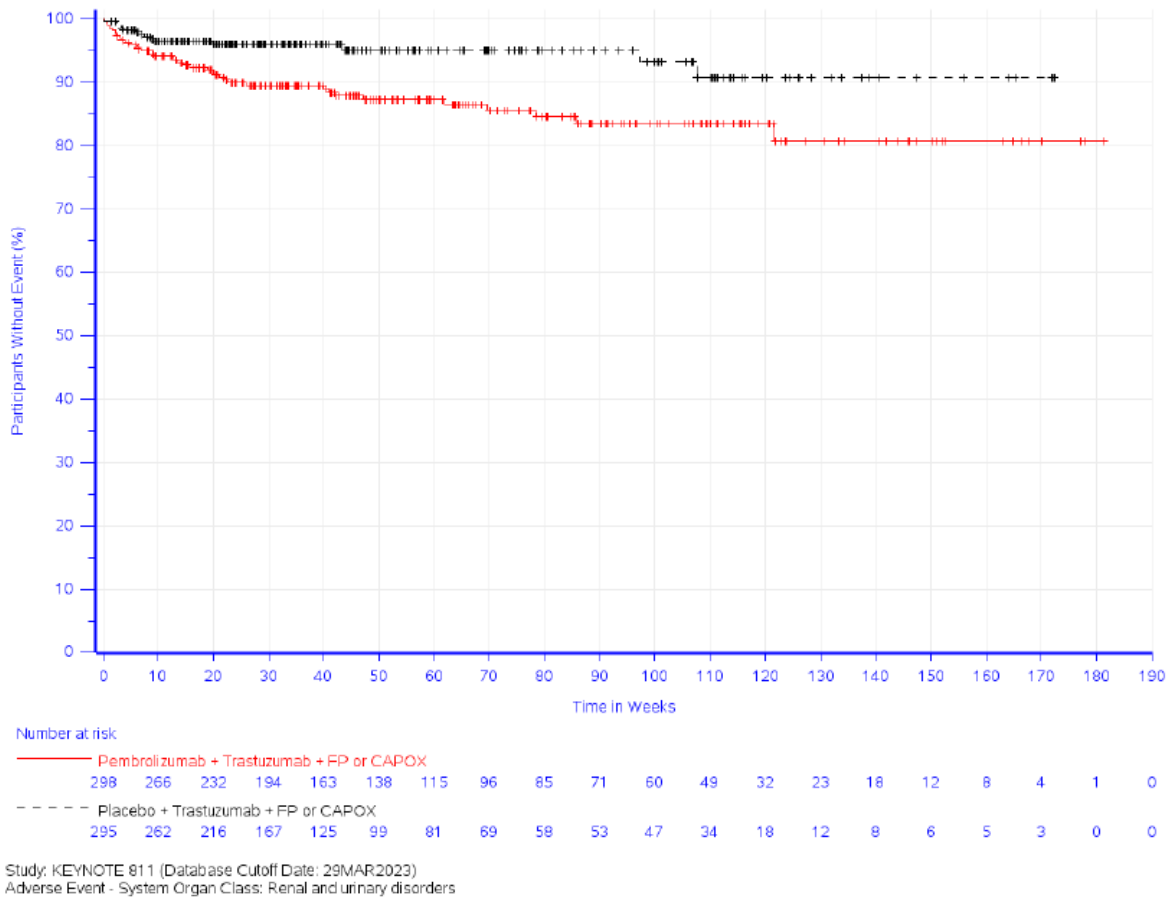


Abbildung 33: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC, UE) (Studie KEYNOTE-811, PD-L1-positive Population)

Anhang B Ergebnisse zu Nebenwirkungen

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

| Studie SOC ^b PT ^b | Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) | |
|---|--|---|
| | Pembrolizumab + Trastuzumab + FP / CAPOX N ^c = 298 | Placebo + Trastuzumab + FP / CAPOX N ^c = 295 |
| Untersuchungen | 25 (8,4) | 17 (5,8) |
| Aspartataminotransferase erhöht | 2 (0,7) | 0 (0) |
| Kreatinin im Blut erhöht | 5 (1,7) | 0 (0) |
| Auswurfraction verkleinert | 2 (0,7) | 1 (0,3) |
| Neutrophilenzahl erniedrigt | 7 (2,3) | 5 (1,7) |
| Thrombozytenzahl vermindert | 10 (3,4) | 9 (3,1) |
| Gewicht erniedrigt | 0 (0) | 2 (0,7) |
| Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen | 4 (1,3) | 3 (1,0) |
| Appetit vermindert | 3 (1,0) | 3 (1,0) |
| Erkrankungen des Nervensystems | 36 (12,1) | 34 (11,5) |
| Periphere Neuropathie | 16 (5,4) | 13 (4,4) |
| Neurotoxizität | 0 (0) | 5 (1,7) |
| Paraesthesie | 2 (0,7) | 0 (0) |
| Periphere sensorische Neuropathie | 14 (4,7) | 12 (4,1) |
| Erkrankungen der Nieren und Harnwege | 3 (1,0) | 1 (0,3) |
| Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums | 15 (5,0) | 5 (1,7) |
| Aspiration | 0 (0) | 2 (0,7) |
| Pneumonitis | 7 (2,3) | 1 (0,3) |
| Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes | 12 (4,0) | 7 (2,4) |
| Palmar-plantares Erythrodysesthesiesyndrom | 11 (3,7) | 6 (2,0) |
| Gefäßkrankungen | 0 (0) | 3 (1,0) |

a. Ereignisse, die bei ≥ 2 Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind.
b. MedDRA-Version 25.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 übernommen
c. Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten mit positivem PD-L1 Status (CPS ≥ 1), die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Die Auswertung erfolgte gemäß der tatsächlich erhaltenen Behandlung.

CAPOX: Capecitabin + Oxaliplatin; CPS: Combined Positive Score; FP: 5-Fluorouracil + Cisplatin;
MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten;
PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie;
SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis