

I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Pembrolizumab gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 25.07.2022 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Pembrolizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasierendem Magenkarzinom mit hochfrequenter Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H) oder mit einer Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR) und einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach mindestens 1 vorherigen Therapie.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergeben sich die in Tabelle 2 dargestellten Fragestellungen.

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Pembrolizumab

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^{a, b}
1	Erwachsene mit nicht resezierbarem oder metastasierendem Magenkarzinom mit MSI-H oder mit einer dMMR und einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach 1 vorherigen Therapie ^c	Therapie nach ärztlicher Maßgabe ^d
2	Erwachsene mit nicht resezierbarem oder metastasierendem Magenkarzinom mit MSI-H oder mit einer dMMR und einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach mindestens 2 vorherigen Therapien ^c	Trifluridin/Tipiracil

a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.
b. Gemäß G-BA wurde die zweckmäßige Vergleichstherapie vor dem Hintergrund festgelegt, dass 95 % der Magenkarzinome Adenokarzinome darstellen. Daher wurde keine separate zweckmäßige Vergleichstherapie für andere Histologien bestimmt.
c. Es wird davon ausgegangen, dass für Patientinnen und Patienten mit nicht resektablem Karzinom eine kurative Behandlung mit definitiver Strahlenchemotherapie nicht in Betracht kommt.
d. In Leitlinien wird für die vorliegende Behandlungssituation eine systemische Therapie empfohlen. Hierfür kommen laut Zulassungsstatus der Wirkstoff Ramucirumab oder die Wirkstoffkombination Ramucirumab mit Paclitaxel in Betracht. Die Wirkstoffe Irinotecan, Docetaxel und Paclitaxel (als Monotherapie) sind für die vorliegende Indikation nicht zugelassen. Es besteht eine Diskrepanz zwischen in der Indikation zugelassenen und in Leitlinien empfohlenen Arzneimitteln. Im Rahmen einer klinischen Studie werden für die Therapie nach ärztlicher Maßgabe insgesamt folgende Behandlungsoptionen als geeignete Komparatoren erachtet: Irinotecan, Docetaxel, Paclitaxel, Ramucirumab in Kombination mit Paclitaxel. Der Zusatznutzen kann gegenüber einer der genannten Therapieoptionen im Rahmen einer Single-Komparator-Studie erfolgen.

dMMR: Mismatch-Reparatur-Defizienz; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; MSI-H: hochfrequente Mikrosatelliten-Instabilität

In der vorliegenden Nutzenbewertung werden folgende Bezeichnungen für die Patientenpopulationen der 2 Fragestellungen verwendet:

- Patientinnen und Patienten mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach 1 vorherigen Therapie
- Patientinnen und Patienten mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach mindestens 2 vorherigen Therapien

Der pU folgt der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen.

Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach 1 vorherigen Therapie

Studienpool und Studiendesign

Für die Nutzenbewertung wird eine Teilpopulation der Studie KEYNOTE-061 herangezogen. Die Studie KEYNOTE-061 ist eine offene randomisierte klinische Studie (RCT) zum Vergleich von Pembrolizumab mit Paclitaxel. In die Studie wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit metastasiertem oder lokal fortgeschrittenem, nicht resezierbarem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs (GEJ) mit Progress während oder nach einer Erstlinientherapie mit einer Platin/Fluoropyrimidin-Doublette eingeschlossen.

592 Patientinnen und Patienten wurden im Verhältnis 1:1 zufällig entweder einer Behandlung mit Pembrolizumab (N = 296) oder Paclitaxel (N = 296) zugeteilt.

Die Behandlung mit Pembrolizumab erfolgte weitgehend gemäß den Vorgaben der Fachinformation. Paclitaxel ist im Anwendungsgebiet nicht zugelassen, wird aber gemäß Leitlinien im Anwendungsgebiet eingesetzt. In der Studie KEYNOTE-061 wurde Paclitaxel im 28-Tage-Zyklus an den Tagen 1, 8 und 15 in einer Dosierung von 80 mg/m² Körperoberfläche (KOF) i. v. mit einer darauffolgenden Pause an Tag 22 verabreicht.

Die Behandlung erfolgte in der Studie KEYNOTE-061 bis zur bestätigten Krankheitsprogression, inakzeptabler Toxizität, Therapieabbruch nach Entscheidung der Ärztin bzw. des Arztes oder Rückzug der Einwilligungserklärung. Zusätzliches Abbruchkriterium war für Pembrolizumab eine Behandlung mit maximal 35 Zyklen.

In den Studienunterlagen finden sich keine Informationen zu Einschränkungen bezüglich Folgetherapien, außer dass ein Wechsel der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm auf die Behandlung des Interventionsarms nicht erlaubt war.

Ko-primäre Endpunkte der Studie KEYNOTE-061 waren das Gesamtüberleben und das progressionsfreie Überleben, jeweils bei Patientinnen und Patienten mit Programmed-Cell-

Death-Ligand-1(PD-L1)-exprimierenden Tumoren. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte waren das Gesamtüberleben bei allen Patientinnen und Patienten unabhängig vom PD-L1-Status des Tumors sowie Endpunkte zur Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und unerwünschten Ereignissen (UEs).

Relevante Teilpopulation

Der pU schließt für die Bewertung des Zusatznutzens von Pembrolizumab Patientinnen und Patienten mit Magenkarzinom und MSI-H ein. Die vom pU vorgelegte Teilpopulation beinhaltet damit 11 Patientinnen und Patientinnen im Interventionsarm und 10 Patientinnen und Patientinnen im Vergleichsarm. Die Teilpopulation wird für die Nutzenbewertung herangezogen.

Datenschnitte

Es werden grundsätzlich die Ergebnisse des letzten Datenschnitts zu Studienende vom 10.06.2021 herangezogen. Für die patientenberichteten Endpunkte stehen allerdings ausschließlich Ergebnisse des Datenschnitts vom 26.10.2017 zur Verfügung.

Verzerrungspotenzial

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie KEYNOTE-061 als niedrig eingestuft. Das Verzerrungspotenzial des Ergebnisses zum Endpunkt Gesamtüberleben wird als niedrig eingeschätzt. Die Aussagesicherheit ist für diesen Endpunkt jedoch herabgesetzt. Dies ergibt sich aus den fehlenden Angaben zu Folgetherapien sowie der fehlenden Verfügbarkeit der primär ab der Drittlinie empfohlenen Wirkstoffkombination Trifluridin/Tipiracil. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu den Endpunkten der Kategorie Nebenwirkungen wird jeweils als hoch bewertet. Für den Endpunkt Gesundheitszustand, gemessen mit der EQ-5D visuellen Analogskala (VAS), sowie die Endpunkte der Symptomatik und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, gemessen 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), liegen keine verwertbaren Auswertungen vor. Insgesamt können auf Basis der verfügbaren Daten für alle Endpunkte maximal Anhaltspunkte beispielsweise für einen Zusatznutzen abgeleitet werden.

Ergebnisse

Es werden für alle Endpunkte Ereigniszeitanalysen herangezogen.

Mortalität

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Pembrolizumab im Vergleich zu Paclitaxel. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab im Vergleich zu Paclitaxel.

Morbidität

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

Für die Endpunkte zur Symptomatik, gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 sowie des EORTC QLQ-STO22, liegen keine verwertbaren Auswertungen vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab im Vergleich zu Paclitaxel, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Für den Endpunkt Gesundheitszustand, gemessen anhand der EQ-5D VAS, liegen keine verwertbaren Auswertungen vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab im Vergleich zu Paclitaxel, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

EORTC QLQ-C30

Zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, gemessen anhand des EORTC QLQ-C30, liegen keine verwertbaren Auswertungen vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab im Vergleich zu Paclitaxel, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Nebenwirkungen

SUEs, schwere UEs, Abbruch wegen UEs, immunvermittelte SUEs, immunvermittelte schwere UEs

Für die Endpunkte schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs), schwere UEs, Abbruch wegen UEs, immunvermittelte SUEs und immunvermittelte schwere UEs zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Pembrolizumab im Vergleich zu Paclitaxel, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Weitere spezifische UEs

Zur Auswahl weiterer spezifischer UEs liegen keine verwertbaren Auswertungen (Ereigniszeitanalysen) nach bevorzugten Begriffen (PTs) und Systemorganklassen (SOCs) vor.

Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach mindestens 2 vorherigen Therapien

Ergebnisse

Der pU legt einen Vergleich einzelner Arme verschiedener Studien zwischen Pembrolizumab (Studie KEYNOTE-158) und Trifluridin/Tipiracil (RCT TAGS) vor. Die Studie KEYNOTE-158 ist eine noch laufende, 1-armige entitätenübergreifende Studie zu Pembrolizumab bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenen (metastasierten und / oder nicht resezierbaren) soliden Tumoren. Der pU zieht für den Vergleich einzelner Arme eine Teilpopulation von 23 Patientinnen und Patienten mit Magenkarzinom und MSI-H und

mindestens 2 vorherigen Therapien heran. Die Studie TAGS ist eine doppelblinde RCT, in der Trifluridin/Tipiracil + Best supportive Care (BSC) mit Placebo + BSC verglichen wurde. Eingeschlossen wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht resektablem, metastasiertem Adenokarzinom des Magens einschließlich Adenokarzinom des GEJ. Die Patientinnen und Patienten mussten bereits mindestens 2 vorangegangene Therapieregime für die fortgeschrittene Erkrankung erhalten haben. Der pU zieht für den Vergleich einzelner Arme zur Bewertung des Zusatznutzens alle Patientinnen des Trifluridin/Tipiracil-Arms (Adenokarzinom des Magens einschließlich Adenokarzinom des GEJ) heran. Angaben zum MSI-H- oder dMMR-Status der Studienpopulation liegen nicht vor.

Die Fragestellung der vorliegenden Nutzenbewertung ist die Bewertung des Zusatznutzen von Pembrolizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasierendem Magenkarzinom mit MSI-H oder mit einer dMMR. Patientinnen und Patienten, deren Tumore weder MSI-H noch dMMR aufweisen, sind dagegen nicht von der Fragestellung umfasst. Somit bildet der Trifluridin/Tipiracil-Arm der Studie TAGS insgesamt nicht die Fragestellung der vorliegenden Nutzenbewertung ab und ist daher für die Ableitung eines Zusatznutzens nicht geeignet.

Davon unbenommen handelt es sich bei den vom pU vorgelegten Vergleichen einzelner Arme um Vergleiche ohne Brückenkompator. Diese Vergleiche sind aufgrund der fehlenden Randomisierung mit einer inhärenten Unsicherheit behaftet und stellen keine adäquate Methode eines indirekten Vergleichs dar. Darüber hinaus liegen keine Effekte vor, für die in der vorliegenden Situation eines Vergleichs einzelner Arme sicher ausgeschlossen werden kann, dass sie nicht allein durch eine systematische Verzerrung durch Störgrößen zustande kommen.

Ergebnisse zum Zusatznutzen

Da für die vorliegende Fragestellung keine geeigneten Daten vorliegen, ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

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

Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach 1 vorherigen Therapie

In der Gesamtschau zeigt sich ausschließlich ein positiver Effekt für den Endpunkt Gesamtüberleben. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen. In der Endpunktkategorie Nebenwirkungen ergeben sich weder positive noch negative Effekte. Verwertbare Daten zu den Endpunktkategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen nicht vor.

Aufgrund der geringen Anzahl von Patientinnen und Patienten in der relevanten Teilpopulation liegt eine damit einhergehende geringe Präzision bei den Endpunkten der Kategorie Nebenwirkungen vor. Diese führt dazu, dass in der Nutzen-Schaden-Abwägung insgesamt eine Quantifizierung des Zusatznutzens nicht möglich ist.

Zusammenfassend gibt es für erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasierendem Magenkarzinom mit MSI-H oder mit einer dMMR und einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach 1 vorherigen Therapie einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Pembrolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Es liegen nur Daten für Patientinnen und Patienten vor, für die Paclitaxel gemäß Therapie nach ärztlicher Maßgabe eine geeignete Therapieoption darstellt. Für Patientinnen und Patienten, für die nach ärztlicher Maßgabe eine andere Behandlungsoption geeignet ist, liegen keine Daten vor.

Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach mindestens 2 vorherigen Therapie

Da der pU für die Bewertung des Zusatznutzens von Pembrolizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasierendem Magenkarzinom mit MSI-H oder mit einer dMMR und einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach mindestens 2 vorherigen Therapien keine geeigneten Daten vorgelegt hat, ist ein Zusatznutzen nicht belegt.

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

Tabelle 3: Pembrolizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^{a, b}	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
1	Erwachsene mit nicht resezierbarem oder metastasierendem Magenkarzinom mit MSI-H oder mit einer dMMR und einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach 1 vorherigen Therapie ^c	Therapie nach ärztlicher Maßgabe ^d	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen ^{e, f}
2	Erwachsene mit nicht resezierbarem oder metastasierendem Magenkarzinom mit MSI-H oder mit einer dMMR und einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach mindestens 2 vorherigen Therapien ^c	Trifluridin/Tipiracil	Zusatznutzen nicht belegt

- a. Dargestellt ist jeweils die vom G BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.
- b. Gemäß G-BA wurde die zweckmäßige Vergleichstherapie vor dem Hintergrund festgelegt, dass 95 % der Magenkarzinome Adenokarzinome darstellen. Daher wurde keine separate zweckmäßige Vergleichstherapie für andere Histologien bestimmt.
- c. Es wird davon ausgegangen, dass für Patientinnen und Patienten mit nicht resektablem Karzinom eine kurative Behandlung mit definitiver Strahlenchemotherapie nicht in Betracht kommt.
- d. In Leitlinien wird für die vorliegende Behandlungssituation eine systemische Therapie empfohlen. Hierfür kommen laut Zulassungsstatus der Wirkstoff Ramucirumab oder die Wirkstoffkombination Ramucirumab mit Paclitaxel in Betracht. Die Wirkstoffe Irinotecan, Docetaxel und Paclitaxel (als Monotherapie) sind für die vorliegende Indikation nicht zugelassen. Es besteht eine Diskrepanz zwischen in der Indikation zugelassenen und in Leitlinien empfohlenen Arzneimitteln. Im Rahmen einer klinischen Studie werden für die Therapie nach ärztlicher Maßgabe insgesamt folgende Behandlungsoptionen als geeignete Komparatoren erachtet: Irinotecan, Docetaxel, Paclitaxel, Ramucirumab in Kombination mit Paclitaxel. Der Zusatznutzen kann gegenüber einer der genannten Therapieoptionen im Rahmen einer Single-Komparator-Studie erfolgen.
- e. In die Studie KEYNOTE-061 wurden nur Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS von 0 oder 1 eingeschlossen. Es bleibt unklar, ob die beobachteten Effekte auf Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS ≥ 2 übertragen werden können.
- f. Es liegen nur Daten für Patientinnen und Patienten vor, für die nach ärztlicher Maßgabe Paclitaxel eine geeignete Therapieoption darstellt. Für Patientinnen und Patienten, für die nach ärztlicher Maßgabe eine andere Behandlungsoption geeignet ist, liegen keine Daten vor.
- dMMR: Mismatch-Reparatur-Defizienz; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; G BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; MSI-H: hochfrequente Mikrosatelliten-Instabilität

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