

I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

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

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Pembrolizumab in Kombination mit 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)-positiven Adenokarzinoms des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs mit Programmed-Cell-Death-Ligand-1(PD-L1)-exprimierenden Tumoren (Combined Positive Score [CPS] ≥ 1).

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

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Pembrolizumab in Kombination mit Trastuzumab sowie einer fluoropyrimidin- und platinbasierten Chemotherapie

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem, nicht resezierbarem oder metastasierendem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 1); Erstlinientherapie ^b	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Trastuzumab in Kombination mit Capecitabin und Cisplatin oder ▪ Trastuzumab in Kombination mit 5-Fluoruracil und Cisplatin
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. 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>	

Der G-BA hat die zweckmäßige Vergleichstherapie im Oktober 2023 gemäß der Darstellung in Tabelle 2 angepasst. Der pU folgt der initial vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie vom November 2022 und benennt als zweckmäßige Vergleichstherapie eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl folgender Kombinationstherapien: Trastuzumab in Kombination mit Capecitabin und Cisplatin, Trastuzumab in Kombination mit

5-Fluoruracil und Cisplatin, Trastuzumab in Kombination mit Capecitabin und Oxaliplatin, Trastuzumab in Kombination mit 5-Fluoruracil und Oxaliplatin.

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

Studienpool und Studiendesign

Für die Nutzenbewertung wird eine Teilpopulation der Studie KEYNOTE-811 herangezogen.

Die Studie KEYNOTE-811 ist eine noch laufende, doppelblinde RCT zum Vergleich von Pembrolizumab in Kombination mit Trastuzumab und einer fluoropyrimidin- und platinbasierten Chemotherapie gegenüber Placebo in Kombination mit Trastuzumab und einer fluoropyrimidin- und platinbasierten Chemotherapie. Als fluoropyrimidin- und platinbasierte Chemotherapie wurden in der Studie die Chemotherapie-Regime 5-Fluorouracil + Cisplatin (FP), Capecitabin + Oxaliplatin (CAPOX) und eine Kombination aus S-1 (Fixkombination aus Tegafur, Gimeracil und Oteracil) und Oxaliplatin eingesetzt. Allerdings ist nur die Behandlung mit FP von der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA umfasst.

In die Studie wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit HER2-positivem lokal fortgeschrittenem, nicht resezierbarem oder metastasiertem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs (GEJ) eingeschlossen, die noch keine Therapie zur Behandlung der fortgeschrittenen Erkrankung erhalten haben. Die Patientinnen und Patienten mussten einen Eastern-Cooperative-Oncology-Group-Performance-Status (ECOG-PS) ≤ 1 aufweisen. Es wurden sowohl Patientinnen und Patienten mit positivem als auch mit negativem PD-L1-Status eingeschlossen.

Im Rahmen der Studie waren 2 Kohorten vorgesehen, zum einen eine globale Kohorte und zum anderen eine Japan-spezifische Kohorte. Die Japan-spezifische Kohorte ist aufgrund des von der zweckmäßigen Vergleichstherapie abweichenden Therapieregimes (S-1 + Oxaliplatin) nicht für die vorliegende Nutzenbewertung relevant.

Die globale Kohorte der Studie umfasst 698 Patientinnen und Patienten, die im Verhältnis 1:1 zufällig einer Behandlung mit Pembrolizumab (N = 350) oder Placebo (N = 348), jeweils in Kombination mit Trastuzumab und entweder FP oder CAPOX zugeteilt wurden.

Die Behandlung erfolgte in der Studie KEYNOTE-811 bis zur bestätigten Krankheitsprogression, inakzeptabler Toxizität, Therapieabbruch nach Entscheidung der Prüferin bzw. des Prüf- arztes, Rückzug der Einwilligungserklärung oder Behandlung für maximal 35 Zyklen. Eine

maximale Behandlungsdauer von 35 Zyklen entspricht nicht den Vorgaben der Fachinformation, gemäß derer die Behandlung mit Pembrolizumab bis zum Fortschreiten der Krebserkrankung oder bis zum Auftreten unzumutbarer Toxizität fortgesetzt werden soll.

Primäre Endpunkte der Studie KEYNOTE-811 sind das Gesamtüberleben und das progressionsfreie Überleben. Als patientenrelevante sekundäre Endpunkte wurden Endpunkte zur Symptomatik, zum Gesundheitszustand, zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu unerwünschten Ereignissen (UEs) erhoben.

Relevante Teilpopulation

Die Zulassung von Pembrolizumab im vorliegenden Anwendungsgebiet beschränkt sich auf Patientinnen und Patienten mit PD-L1-exprimierenden Tumoren ($CPS \geq 1$). Die vom pU in Modul 4 A vorgelegte Teilpopulation beinhaltet alle 298 Patientinnen und Patienten im Interventionsarm und 296 Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm mit einem $CPS \geq 1$. Diese Teilpopulation beinhaltet sowohl Patientinnen und Patienten, die mit CAPOX als auch mit FP behandelt wurden. Der G-BA hat als zweckmäßige Vergleichstherapie eine Therapie mit Trastuzumab in Kombination mit Cisplatin und entweder 5-Fluorouracil oder Capecitabin festgelegt. Relevant für die Nutzenbewertung gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ist daher nur die Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit einem $CPS \geq 1$, welche das Chemotherapie-Regime FP bekommen haben. Im Interventionsarm sind dies 47 Patientinnen und Patienten und im Vergleichsarm 43 Patientinnen und Patienten. Angaben zu diesen Patientinnen und Patienten liegen im Rahmen von Subgruppenanalysen vor, da es sich bei dem gewählten Chemotherapieregime (FP vs. CAPOX) um ein präspezifiziertes Subgruppenmerkmal handelt.

Verzerrungspotenzial

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie KEYNOTE-811 als niedrig eingestuft. Auf Endpunktebene wird das Verzerrungspotenzial mit Ausnahme des Endpunktes Gesamtüberleben als hoch eingestuft. Für die Endpunkte zur Symptomatik, gemessen mit dem EORTC QLQ-C30 und dem EORTC QLQ-STO22, den Endpunkt Gesundheitszustand, gemessen mit der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D, sowie die Endpunkte der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, gemessen mit dem EORTC QLQ-C30, dem Endpunkt Abbruch wegen UEs, Herzerkrankungen, immunvermittelte SUEs und schwere UEs sowie gegebenenfalls weitere spezifische UEs erfolgt keine Bewertung des Verzerrungspotenzials, da entweder keine oder keine geeigneten Auswertungen vorliegen. Auf Basis der verfügbaren Informationen kann für den Endpunkt Gesamtüberleben maximal ein Hinweis, beispielsweise auf einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden. Für alle anderen Endpunkte, zu denen für die Nutzenbewertung relevante Ergebnisse vorliegen, können maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden.

Ergebnisse

Mortalität

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Pembrolizumab + Trastuzumab + 5-Fluorouracil + Cisplatin im Vergleich zu Trastuzumab + 5-Fluorouracil + Cisplatin, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

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, sind die vorliegenden Auswertungen zur erstmaligen Verschlechterung aufgrund fehlender Angaben zu Rücklaufquoten für die relevante Teilpopulation nicht interpretierbar und werden daher nicht für die Nutzenbewertung herangezogen, sondern nur ergänzend dargestellt. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab + Trastuzumab + 5-Fluorouracil + Cisplatin im Vergleich zu Trastuzumab + 5-Fluorouracil + Cisplatin, ein Zusatznutzen ist damit jeweils nicht belegt.

Auch unter der Annahme, dass die Rücklaufquoten ausreichend hoch und die Ergebnisse damit interpretierbar seien, zeigt sich nur ein einziger, nicht mehr als geringfügiger Effekt zwischen den Behandlungsgruppen für das Symptom Diarrhö.

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Für den Endpunkt Gesundheitszustand, gemessen anhand der EQ-5D VAS, sind die vorliegenden Auswertungen zur erstmaligen Verschlechterung aufgrund fehlender Angaben zu Rücklaufquoten für die relevante Teilpopulation nicht interpretierbar und werden daher nicht für die Nutzenbewertung herangezogen, sondern nur ergänzend dargestellt. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab + Trastuzumab + 5-Fluorouracil + Cisplatin im Vergleich zu Trastuzumab + 5-Fluorouracil + Cisplatin, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Auch unter der Annahme, dass die Rücklaufquoten ausreichend hoch und die Ergebnisse damit interpretierbar seien, würden sich keine Vor- oder Nachteile für die Intervention in dem Endpunkt Gesundheitszustand zeigen.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

EORTC QLQ-C30

Zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, gemessen anhand des EORTC QLQ-C30, sind die vorliegenden Auswertungen zur erstmaligen Verschlechterung aufgrund fehlender Angaben zu Rücklaufquoten für die relevante Teilpopulation nicht interpretierbar und werden daher

nicht für die Nutzenbewertung herangezogen, sondern nur ergänzend dargestellt. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab + Trastuzumab + 5-Fluorouracil + Cisplatin im Vergleich zu Trastuzumab + 5-Fluorouracil + Cisplatin, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Auch unter der Annahme, dass die Rücklaufquoten ausreichend hoch und die Ergebnisse damit interpretierbar seien, würden sich keine Vor- oder Nachteile für die Intervention in den Endpunkten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität zeigen.

Nebenwirkungen

SUEs, schwere UEs

Für die Endpunkte SUEs und schwere UEs zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Pembrolizumab + Trastuzumab + 5-Fluorouracil + Cisplatin im Vergleich zu Trastuzumab + 5-Fluorouracil + Cisplatin, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit jeweils nicht belegt.

Abbruch wegen UEs, Herzerkrankungen (schwere UEs), immunvermittelte SUEs, immunvermittelte schwere UEs

Für die Endpunkte Abbruch wegen UEs, Herzerkrankungen (schwere UEs), immunvermittelte SUEs und immunvermittelte schwere UEs liegen keine geeigneten oder keine Auswertungen vor. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Pembrolizumab + Trastuzumab + 5-Fluorouracil + Cisplatin im Vergleich zu Trastuzumab + 5-Fluorouracil + Cisplatin, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit jeweils nicht belegt.

Immunvermittelte UEs treten spezifisch im Zusammenhang mit einer Behandlung mit PD 1-Inhibitoren wie Pembrolizumab auf. Da Auswertungen zu Endpunkten der immunvermittelten UEs für die relevante Teilpopulation nicht vorliegen, werden potenziell negative Effekte der Intervention im Endpunkt immunvermittelte UEs somit nicht festgestellt.

Weitere spezifische UEs

Eine Auswahl gegebenenfalls weiterer spezifischer UEs war nicht möglich, da geeignete Auswertungen (Ereigniszeitanalysen) nach bevorzugten Begriffen (PT) und Systemorganklasse (SOC) für die relevante Teilpopulation nicht vollständig vorliegen.

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 (in Kombination mit Trastuzumab sowie einer

fluoropyrimidin- und platinbasierten Chemotherapie) im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

In der Gesamtschau zeigen sich auf Basis der vorliegenden Datensituation weder positive noch negative Effekte. Welchen Einfluss die fehlenden Daten in der relevanten Teilpopulation haben, kann nicht abschließend bestimmt werden. Die ergänzend dargestellten Ergebnisse zu patientenberichteten Endpunkten der Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigen keine mehr als geringfügigen Effekte zwischen den Behandlungsgruppen. Im Hinblick auf die fehlenden Auswertungen zu immunvermittelten UEs ist potenziell ein Nachteil für die Intervention zu erwarten.

Zusammenfassend gibt es für Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem, nicht resezierbarem oder metastasierendem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des GEJ mit PD-L1-exprimierenden Tumoren ($CPS \geq 1$) keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab + Trastuzumab + 5-Fluorouracil + Cisplatin gegenüber Trastuzumab + 5-Fluorouracil + Cisplatin, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Pembrolizumab + Trastuzumab + 5-Fluorouracil + Cisplatin.

Tabelle 3: Pembrolizumab + Trastuzumab + 5-Fluorouracil + Cisplatin – 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-Fluorouracil und Cisplatin 	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. 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>		

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