

## 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 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 einer fluoropyrimidin- und platinbasierten Chemotherapie (im folgenden Pembrolizumab + Chemotherapie) im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie zur Erstlinienbehandlung des lokal fortgeschrittenen, nicht resezierbaren oder metastasierenden humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor-2(HER2)-negativen Adenokarzinoms des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs (GEJ) mit Programmed Cell Death-Ligand 1(PD-L1)-exprimierenden Tumoren (Combined Positive Score [CPS]  $\geq 1$ ) bei erwachsenen Patientinnen und Patienten.

Die Erstlinientherapie mit Pembrolizumab bei Vorliegen eines lokal fortgeschrittenen, nicht resezierbaren oder metastasierenden HER2-negativen Adenokarzinoms des GEJ mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS  $\geq 10$ ) bei erwachsenen Patientinnen und Patienten war bereits Teil in einer früheren Nutzenbewertung. Dies hat jedoch keine Konsequenz für die vorliegende Nutzenbewertung.

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

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Pembrolizumab (mehrsseitige Tabelle)

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a, b, c, d</sup>
<p>Erwachsene mit einem lokal fortgeschrittenen, nicht resezierbaren oder metastasierenden HER2-negativen Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS <math>\geq</math> 1)<sup>e</sup>; in Kombination mit einer fluoropyrimidin- und platinbasierten Chemotherapie zur Erstlinientherapie</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Cisplatin + Capecitabin</li> <li>oder</li> <li>▪ Oxaliplatin + Capecitabin</li> <li>oder</li> <li>▪ Cisplatin + S-1 (Tegafur/Gimeracil/Oteracil)</li> <li>oder</li> <li>▪ Cisplatin + 5-Fluorouracil (nur für Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom des Ösophagus<sup>f</sup>)</li> <li>oder</li> <li>▪ Cisplatin + 5-Fluorouracil + Folinsäure (nur für Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom des Ösophagus<sup>f</sup>)</li> <li>oder</li> <li>▪ Epirubicin + Cisplatin + Capecitabin</li> <li>oder</li> <li>▪ Epirubicin + Cisplatin + 5-Fluorouracil</li> <li>oder</li> <li>▪ Epirubicin + Oxaliplatin + Capecitabin</li> <li>oder</li> <li>▪ Docetaxel + Cisplatin + 5-Fluorouracil</li> <li>oder</li> <li>▪ Nivolumab in Kombination mit fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie (nur bei Tumoren mit PD-L1-Expression [CPS <math>\geq</math> 5])</li> <li>oder</li> <li>▪ 5-Fluorouracil + Oxaliplatin + Epirubicin (nur für Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom des Ösophagus<sup>f</sup>)</li> </ul>
	<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass für Patientinnen und Patienten mit nicht resektablem Karzinom eine kurative Behandlung mit definitiver Strahlenchemotherapie nicht in Betracht kommt.</p> <p>c. Die zweckmäßige Vergleichstherapie umfasst mehrere, alternative Therapieoptionen. Dabei stellen einzelne Therapieoptionen gemäß G-BA nur für den Teil der Patientenpopulation eine Vergleichstherapie dar, welche die in Klammern angegebenen Merkmale zu Patienten- und Krankheitscharakteristika aufweist. Die alternativen Therapieoptionen sind nur in dem Bereich als gleichermaßen zweckmäßig anzusehen, in dem die Patientenpopulationen die gleichen Merkmale aufweisen.</p> <p>d. Für den Nachweis des Zusatznutzens für die Gesamtpopulation kann jede Therapieoption herangezogen werden, die keine Einschränkung durch in Klammern angegebene Merkmale zu Patienten- und Krankheitscharakteristika aufweist. Sofern die zweckmäßige Vergleichstherapie mehrere alternative Therapieoptionen ohne Einschränkung umfasst, kann der Zusatznutzen für die Gesamtpopulation gegenüber einer dieser alternativen Therapieoptionen nachgewiesen werden; in der Regel kann dies im Rahmen einer Single-Komparator-Studie erfolgen. Dagegen ist der alleinige Vergleich gegenüber einer Therapieoption, die nur für einen Teil der Patientenpopulation eine Vergleichstherapie darstellt, in der Regel nicht ausreichend, um den Zusatznutzen für die Gesamtpopulation nachzuweisen.</p> <p>e. Die Erstlinientherapie mit Pembrolizumab bei Vorliegen eines lokal fortgeschrittenen, nicht resezierbaren oder metastasierenden HER2-negativen Adenokarzinoms des GEJ mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS <math>\geq</math> 10) bei erwachsenen Patientinnen und Patienten war bereits Teil einer früheren Nutzenbewertung. Dies hat jedoch keine Konsequenz für die vorliegende Nutzenbewertung.</p> <p>f. Darunter werden in der vorliegenden Bewertung Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom des GEJ gefasst.</p>

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Pembrolizumab (mehrsseitige Tabelle)

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a, b, c, d</sup>
CPS: Combined Positive Score; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GEJ: gastroösophagealer Übergang; HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor-2; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Der G-BA hat die zweckmäßige Vergleichstherapie nach Einreichung des Dossiers durch den pU (29.12.2023) am 09.01.2024 gemäß der Darstellung in Tabelle 2 angepasst. Der pU bezieht sich in Modul 3 A auf die zuvor festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie (Therapie nach ärztlicher Maßgabe) vom 21.02.2023, die keine Einschränkungen bezüglich des Einsatzes verschiedener Wirkstoffkombinationen je nach Lokalisation (bspw. Ösophagus) enthielt, und zudem zusätzlich zu den oben genannten Wirkstoffkombinationen folgende Wirkstoffkombinationen umfasste:

- 5-FU + Oxaliplatin
- 5-FU + Oxaliplatin + Folinsäure
- Docetaxel + Oxaliplatin + 5-FU + Folinsäure
- Docetaxel + Oxaliplatin + 5-FU

Der pU gibt an, der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA zu folgen. Die Angaben des pU im Dossier beziehen sich entsprechend auf die ursprüngliche zweckmäßige Vergleichstherapie. Die vorliegende Bewertung erfolgt gegenüber der aktuellen zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA (siehe Tabelle 2).

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

### Studienpool und Studiendesign

In die vorliegende Nutzenbewertung werden die Studien KEYNOTE 062, KEYNOTE 590 und KEYNOTE 859 eingeschlossen.

#### **Studie KEYNOTE 062**

Die Studie KEYNOTE 062 ist eine abgeschlossene, teilverblindete, multizentrische RCT zum Vergleich von Pembrolizumab in Monotherapie gegenüber Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin + Capecitabin oder Cisplatin + 5-FU sowie gegenüber Placebo in Kombination mit Cisplatin + Capecitabin oder Cisplatin + 5-FU (die fluoropyrimidin- und platinbasierte Kombinationstherapie wird im Folgenden als Chemotherapie bezeichnet). Der Studienarm mit Pembrolizumab als Monotherapie war unverblindet, dieser ist jedoch für die vorliegende

Nutzenbewertung nicht relevant. Die beiden für die Nutzenbewertung relevanten Studienarme waren doppelt verblindet.

In die Studie wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen, nicht resezierbaren oder metastasierenden Adenokarzinom des Magens oder des GEJ mit negativem HER2-Status (ermittelt entsprechend lokalen Standards) eingeschlossen. Die Tumoren aller eingeschlossenen Patientinnen und Patienten mussten PD-L1-positiv ( $CPS \geq 1$ ) sein. Bei den Patientinnen und Patienten musste ein guter Allgemeinzustand bestehen, entsprechend einem Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status (ECOG-PS) von 0 oder 1.

Die Patientinnen und Patienten wurden stratifiziert nach geografischer Region (Europa / Israel / Nordamerika / Australien vs. Asien vs. Rest der Welt), Krankheitsstadium (lokal fortgeschritten nicht resezierbar vs. metastasierend) und Chemotherapie (5-FU vs. Capecitabin) einem der 3 Studienarme zufällig zugeteilt (Pembrolizumab in Monotherapie: N = 256; Interventionsarm [Pembrolizumab + Cisplatin + 5-FU/Capecitabin]: N = 257; Vergleichsarm [Placebo + Cisplatin + 5-FU/Capecitabin]: N = 250).

Primäre Endpunkte der Studie KEYNOTE 062 waren das Gesamtüberleben und das progressionsfreie Überleben. Als patientenrelevante weitere Endpunkte wurden der Gesundheitszustand sowie Endpunkte zur Symptomatik, zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu Nebenwirkungen erhoben.

Für die vorliegende Nutzenbewertung werden primär die Daten des präspezifizierten 3. Datenschnitts (26.03.2019) aus Modul 5 des Dossiers herangezogen.

### **Studie KEYNOTE 590**

Die Studie KEYNOTE 590 ist eine abgeschlossene, doppelblinde, multizentrische RCT zum Vergleich von Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin + 5-FU gegenüber Placebo in Kombination mit Cisplatin + 5-FU (die fluoropyrimidin- und platinbasierte Kombinationstherapie wird im Folgenden als Chemotherapie bezeichnet).

In die Studie wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen, nicht resezierbaren oder metastasierenden Plattenepithelkarzinom oder Adenokarzinom des Ösophagus oder Adenokarzinom des GEJ (ausschließlich Siewert Typ I) mit negativem HER2-Status (ermittelt entsprechend lokalen Standards) eingeschlossen. Die PD-L1-Expression der Tumoren aller eingeschlossenen Patientinnen und Patienten musste bekannt sein. Bei den Patientinnen und Patienten musste ein guter Allgemeinzustand bestehen, entsprechend einem ECOG-PS von 0 oder 1.

Die Patientinnen und Patienten wurden stratifiziert nach Histologie (Adenokarzinom vs. Plattenepithelkarzinom), Region (Asien vs. Rest der Welt) und ECOG-PS (0 vs. 1) entweder dem Interventionsarm (Pembrolizumab + Cisplatin + 5-FU; N = 373) oder dem Vergleichsarm (Placebo + Cisplatin + 5-FU; N = 376) zufällig zugeteilt.

Primäre Endpunkte der Studie KEYNOTE 590 waren das Gesamtüberleben und das progressionsfreie Überleben. Als patientenrelevante weitere Endpunkte wurden der Gesundheitszustand sowie Endpunkte zur Symptomatik, zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu Nebenwirkungen erhoben.

Für die vorliegende Nutzenbewertung sind primär die Daten des präspezifizierten 1. Datenschnitts (02.07.2020) zu berücksichtigen. Entsprechende Daten liegen für die relevante Teilpopulation nicht vor.

### **Studie KEYNOTE 859**

Die Studie KEYNOTE 859 ist eine doppelblinde, multizentrische RCT zum Vergleich von Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin + 5-FU oder Oxaliplatin + Capecitabin gegenüber Placebo in Kombination mit Cisplatin + 5-FU oder Oxaliplatin + Capecitabin (die fluoropyrimidin- und platinbasierte Kombinationstherapie wird im Folgenden als Chemotherapie bezeichnet).

In die Studie eingeschlossen wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen, nicht resezierbaren oder metastasierenden Adenokarzinom des Magens oder des GEJ mit negativem HER2-Status. Die PD-L1-Expression der Tumoren aller eingeschlossenen Patientinnen und Patienten musste bekannt sein. Bei den Patientinnen und Patienten musste ein guter Allgemeinzustand bestehen, entsprechend einem ECOG-PS von 0 oder 1.

Die Patientinnen und Patienten wurden stratifiziert nach Region (Europa / Israel / Nordamerika / Australien vs. Asien vs. Rest der Welt), Chemotherapie (Cisplatin + 5-FU vs. Oxaliplatin + Capecitabin) und PD-L1-Expressionsstatus (CPS < 1 vs. CPS ≥ 1) entweder dem Interventionsarm (Pembrolizumab + Chemotherapie; N = 790) oder dem Vergleichsarm (Placebo + Chemotherapie; N = 789) zufällig zugeteilt.

Primärer Endpunkt der Studie KEYNOTE 859 war das Gesamtüberleben. Als patientenrelevante weitere Endpunkte wurden der Gesundheitszustand sowie Endpunkte zur Symptomatik, zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu Nebenwirkungen erhoben.

Für die vorliegende Nutzenbewertung werden primär die Daten des präspezifizierten 1. Datenschnitts (03.10.2022) herangezogen.

### **Behandlung in den Studien KEYNOTE 062, KEYNOTE 590 und KEYNOTE 859**

In den Studien KEYNOTE 062, KEYNOTE 590 und KEYNOTE 859 wurde die Gabe von Pembrolizumab gegenüber Placebo jeweils zusätzlich zu einer Chemotherapiekomponente untersucht.

Die Behandlung mit Pembrolizumab und den Wirkstoffkombinationen der Chemotherapie erfolgte in den Studien KEYNOTE 062, KEYNOTE 590 und KEYNOTE 859 weitgehend gemäß den Angaben der Fachinformation, wobei Unsicherheiten hinsichtlich der Behandlung bestehen, die im nachfolgenden Abschnitt beschrieben sind.

#### ***Unsicherheiten bezüglich der Behandlung***

Es ist anzumerken, dass sowohl Oxaliplatin als auch Capecitabin zwar für die Therapie des Magenkarzinoms, nicht aber für die Therapie des Adenokarzinoms des GEJ (oder des Ösophaguskarzinoms) zugelassen sind. Daraus ergibt sich für die vorliegende Bewertung keine Konsequenz.

#### ***Anzahl der Behandlungszyklen***

In den Studienarmen der 3 Studien wurde die Behandlung mit Pembrolizumab bzw. Placebo und Chemotherapie auf maximal 35 Zyklen (ca. 2 Jahre) eingeschränkt. Die Therapie mit Cisplatin und Oxaliplatin konnte nach 6 Zyklen abgebrochen werden (KEYNOTE 062 und KEYNOTE 859) bzw. war auf 6 Zyklen beschränkt (KEYNOTE 590). Gemäß Zulassung soll die Behandlung mit Pembrolizumab jedoch bis zum Fortschreiten der Krebserkrankung oder bis zum Auftreten unzumutbarer Toxizität fortgesetzt werden. Für die Behandlung mit Cisplatin, Oxaliplatin, 5-FU und Capecitabin ist gemäß Zulassung keine feste Obergrenze der Anzahl der Behandlungszyklen vorgesehen.

Für die Studien KEYNOTE 062, KEYNOTE 590 und KEYNOTE 859 liegen jeweils keine Angaben dazu vor, wie viele Patientinnen und Patienten in der relevanten bzw. näherungsweise herangezogenen Teilpopulation der Studie die maximale vorgesehene Anzahl an Behandlungszyklen erhielten und anschließend nicht weiterbehandelt wurden, obwohl dies gemäß Zulassung grundsätzlich möglich gewesen wäre.

#### ***Dosierung von 5-FU***

Die Chemotherapie Cisplatin + 5-FU stellt gemäß der Festlegung des G-BA ausschließlich für Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom des Ösophagus eine zweckmäßige Vergleichstherapie dar. Für diese Patientenpopulation weicht die Dosierung von 5-FU in den 3 Studien von den Vorgaben der Zulassung ab.

In allen Studienarmen war eine Gesamtdosis von 4000 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche (KOF) /Zyklus vorgesehen, beispielsweise in Form einer Dosis von 800 mg/m<sup>2</sup> KOF/Tag an den Tagen 1 bis 5 oder 1000 mg/m<sup>2</sup> KOF/Tag an den Tagen 1 bis 4 eines 3-wöchigen Zyklus (nur Studie

KEYNOTE 590). Dagegen sieht die Fachinformation von 5-FU zur Behandlung des Ösophaguskarzinoms eine Dosis von 1000 mg/m<sup>2</sup> KOF/Tag an den Tagen 1 bis 5 eines 3- bis 4-wöchigen Zyklus vor. Dies entspricht somit einer Gesamtdosis von 5000 mg/m<sup>2</sup> KOF/Zyklus. Dabei ist anzumerken, dass gemäß Zulassung eine Zykluslänge von 3 bis 4 Wochen möglich ist, während in der Studie eine feste Zykluslänge von 3 Wochen vorgesehen war.

Die aktuelle nationale S3-Leitlinie beinhaltet keine Empfehlung bezüglich der Dosierung von 5-FU. Die Leitlinie des National Comprehensive Cancer Network (NCCN) empfiehlt in Kombination mit Cisplatin hingegen eine 5-FU-Dosis von 800 mg/m<sup>2</sup> KOF/Tag an den Tagen 1 bis 5 eines 3-wöchigen Zyklus.

Insgesamt besteht eine Abweichung der in den Studien KEYNOTE 062, KEYNOTE 590 und KEYNOTE 859 eingesetzten Dosierung von 5-FU von der zugelassenen Dosierung für das Ösophaguskarzinom. Es ist unklar, inwieweit sich diese Abweichung auf die Ergebnisse von patientenrelevanten Endpunkten auswirkt.

### **Relevante Teilpopulationen der Studien**

Der pU betrachtet für die 3 Studien zwar ausschließlich die Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom des GEJ oder des Magens mit PD-L1- Status CPS  $\geq 1$ . In den Teilpopulationen der Studien KEYNOTE 062 und KEYNOTE 859 befindet sich jedoch ein potenziell relevanter Anteil von Patientinnen und Patienten mit Magenkarzinom und Gabe von 5-FU, für die somit die zweckmäßige Vergleichstherapie nicht umgesetzt ist. Zudem legt der pU für alle 3 Studien in Modul 4 A lediglich die Ergebnisse zu nicht prädefinierten Datenschnitten vor. Die vom pU in Modul 4 A vorgelegten Ergebnisse werden daher für die vorliegenden Nutzenbewertung nicht herangezogen.

### ***Für die Nutzenbewertung relevante bzw. näherungsweise herangezogene Teilpopulationen***

#### ***Studie KEYNOTE 062***

Die für die Nutzenbewertung relevante Teilpopulation der Studie KEYNOTE 062 sind erwachsene Patientinnen und Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen, nicht resezierbaren oder metastasierenden HER2-negativen Adenokarzinom des Magens oder des GEJ mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS  $\geq 1$ ), die gemäß der zweckmäßigen Vergleichstherapie behandelt wurden. Es ist primär der späteste a priori geplante oder von den Zulassungsbehörden geforderte Datenschnitt zu berücksichtigen.

Der pU betrachtet eine Teilpopulation (Interventionsarm: N = 255; Vergleichsarm: N = 250), die nahezu identisch mit der Gesamtpopulation (ohne Berücksichtigung des Pembrolizumab-Monotherapie-Arms) ist. Es fehlen 2 Patientinnen oder Patienten im Interventionsarm, bei denen offenbar nachträglich eine Verletzung von Ausschlusskriterien festgestellt wurde. In dieser Teilpopulation befindet sich jedoch ein potenziell relevanter Anteil von Patientinnen

und Patienten, der nicht gemäß der zweckmäßigen Vergleichstherapie behandelt wurde. Die Daten werden daher für die vorliegende Nutzenbewertung nicht herangezogen.

Es wurde geprüft, inwieweit auf Basis der für die Studie KEYNOTE 062 vorliegenden Informationen interpretierbare Aussagen für die relevante Teilpopulation getroffen werden können. In den Studienunterlagen liegen Ergebnisse aus Subgruppenanalysen für das Merkmal Chemotherapie (Cisplatin + 5-FU vs. Cisplatin + Capecitabin) vor. Für die Subgruppe der Patientinnen und Patienten, die die Wirkstoffkombination Cisplatin + Capecitabin erhalten haben, ist die zweckmäßige Vergleichstherapie in der Studie umgesetzt, da diese Option sowohl bei Vorliegen eines Adenokarzinoms des GEJ als auch des Magens eine zweckmäßige Vergleichstherapie darstellt. Diese Patientenpopulation (Interventionsarm: N = 159; Vergleichsarm: N = 155) wurde daher näherungsweise für die relevante Teilpopulation herangezogen. Die Subgruppe der Patientinnen und Patienten, die Cisplatin + 5-FU erhalten hat, wurde für die vorliegende Nutzenbewertung nicht herangezogen. Diese Wirkstoffkombination stellt ausschließlich für Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom des GEJ eine zweckmäßige Vergleichstherapie dar. Angaben zum Anteil dieser Patientinnen und Patienten in der Subgruppe gehen aus den vorliegenden Unterlagen nicht hervor. Es ist anzumerken, dass für die näherungsweise herangezogene Teilpopulation durch die Einschränkung auf eine Subgruppe Daten von Patientinnen und Patienten (mit Adenokarzinom des GEJ und Behandlung mit Cisplatin + 5-FU) unberücksichtigt bleiben, obwohl diese für die vorliegende Nutzenbewertung relevant sind. Aus diesem Grund ist die Ergebnissicherheit der aus der Studie KEYNOTE 062 herangezogenen Ergebnisse reduziert. Für die Nutzenbewertung werden abweichend vom Vorgehen des pU die Daten zu dem präspezifizierten Datenschnitt vom 26.03.2019 verwendet.

#### *Studie KEYNOTE 590*

Die für die Nutzenbewertung relevante Teilpopulation der Studie KEYNOTE 590 umfasst die Patientinnen und Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen, nicht resezierbaren oder metastasierenden HER2-negativen Adenokarzinom des GEJ mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS  $\geq$  1; Interventionsarm: N = 37; Vergleichsarm: N = 43). Der pU legt jedoch für diese Teilpopulation ausschließlich Daten zu einem nicht präspezifizierten Datenschnitt vor. Die vom pU vorgelegten Daten werden daher für die vorliegende Nutzenbewertung nicht herangezogen. Der Anteil dieser Teilpopulation an allen Patientinnen und Patienten, die entweder dieser oder einer der beiden näherungsweise herangezogenen Teilpopulationen der KEYNOTE 062 oder der KEYNOTE 859 angehören, beträgt < 5 %, sodass das Fehlen von entsprechenden Ergebnissen für die Bewertung des Zusatznutzens vernachlässigbar ist.

#### *Studie KEYNOTE 859*

Die für die Nutzenbewertung relevante Teilpopulation sind erwachsene Patientinnen und Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen, nicht resezierbaren oder metastasierenden



HER2-negativen Adenokarzinom des Magens oder des GEJ mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS  $\geq$  1), die gemäß der zweckmäßigen Vergleichstherapie behandelt wurden. Es ist primär der späteste a priori geplante oder von den Zulassungsbehörden geforderte Datenschnitt zu berücksichtigen.

Für die Nutzenbewertung wurde näherungsweise die vom pU vorgelegte Teilpopulation herangezogen. Es ist möglich, dass in dieser Teilpopulation ein Anteil von bis zu 13 % der Patientinnen und Patienten bei Vorliegen eines Magenkarzinoms abweichend von der zweckmäßigen Vergleichstherapie Cisplatin + 5-FU erhalten hat. Es ist nicht davon auszugehen, dass dieser Anteil einen relevanten Einfluss auf die Ergebnisse hat. Für diese Teilpopulation wurden die Ergebnisse zum präspezifizierten Datenschnitt (03.10.2022) herangezogen, die den Studienunterlagen zu entnehmen waren.

### **Verzerrungspotenzial**

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für beide Studien (KEYNOTE 062 und KEYNOTE 859) als niedrig eingestuft. Trotz des niedrigen Verzerrungspotenzials ist die Ergebnissicherheit bei den Studien KEYNOTE 062 und KEYNOTE 859 reduziert, da Unsicherheiten bezüglich der Behandlung und / oder der näherungsweise herangezogenen Teilpopulation bestehen. Für die Studie KEYNOTE 590 werden für die vorliegende Bewertung keine Ergebnisse herangezogen, daher entfällt die Bewertung des Verzerrungspotenzials.

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben aus den beiden Studien KEYNOTE 062 und KEYNOTE 859 wird jeweils als niedrig bewertet. Dennoch ist wie zuvor beschrieben die Ergebnissicherheit eingeschränkt. Für die Endpunkte der Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen liegen keine geeigneten Daten für die Durchführung einer quantitativen oder qualitativen Zusammenfassung vor, daher entfällt die Einschätzung zum Verzerrungspotenzial der Ergebnisse für diese Endpunkte.

Zusammenfassend ergibt sich aus dem Verzerrungspotenzial aufgrund der oben genannten Unsicherheiten für beide Studien eine mäßige qualitative Ergebnissicherheit. Somit können für patientenrelevante Endpunkte, bei denen eine quantitative oder qualitative Zusammenfassung möglich ist, maximal Hinweise, beispielsweise auf einen Zusatznutzen, abgeleitet werden.

### ***Keine geeigneten Daten für eine quantitative oder qualitative Zusammenfassung bei patientenrelevanten Endpunkten bis auf den Endpunkt Gesamtüberleben***

Für beide Studien (KEYNOTE 062, KEYNOTE 859) lagen Daten zum Endpunkt Gesamtüberleben zu einem präspezifizierten Datenschnitt vor. Die Ergebnisse dieses Endpunkts werden in der vorliegenden Bewertung metaanalytisch ausgewertet.

Für die Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen war die Datenbasis studienübergreifend unvollständig:

Für die aus der Subgruppenanalyse stammende, näherungsweise herangezogene Teilpopulation der Studie KEYNOTE 062 lagen für die Endpunkte der Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen keine Daten zum präspezifizierten Datenschnitt vor. Für die Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen lagen lediglich Daten zu einem nicht präspezifizierten Datenschnitt, den der pU in Modul 4 A herangezogen hat, vor. Diese lagen jedoch nur selektiv für Endpunkte vor, bei denen sich eine statistisch signifikante Interaktion für das Merkmal Chemotherapie (Cisplatin + 5-FU vs. Cisplatin + Capecitabin) zeigte.

Für die näherungsweise herangezogene Teilpopulation der Studie KEYNOTE 859 lagen für die Endpunkte der Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität Ergebnisse zu einem präspezifizierten Datenschnitt vor. Allerdings waren diese Daten unvollständig, da Ergebnisse nicht für alle Skalen der eingesetzten EORTC-Instrumente dargestellt waren. Auf eine Prüfung der Eignung der Operationalisierungen und Auswertungen wurde daher verzichtet. Für Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen lagen insgesamt keine Ergebnisse zu einem präspezifizierten Datenschnitt vor. Zum nicht präspezifizierten Datenschnitt, den der pU in Modul 4 A herangezogen hat, lagen für die näherungsweise herangezogene Teilpopulation der Studie KEYNOTE 859 für alle herangezogenen Endpunkte der Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen Ergebnisse vor.

Für Endpunkte der Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen wurde aufgrund der unvollständigen Datenbasis keine quantitative oder qualitative Zusammenfassung vorgenommen. Eine alleinige Betrachtung der Ergebnisse der Studie KEYNOTE 859 beispielsweise für Endpunkte der Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität erfolgte ebenfalls nicht, da von den näherungsweise herangezogenen Teilpopulationen beider Studien der Anteil der Patienten und Patientinnen aus KEYNOTE 859 nur 80 % beträgt. Bei alleiniger Betrachtung der Ergebnisse der Studie KEYNOTE 859 bliebe somit ein bedeutsamer Anteil von Patientinnen und Patienten unberücksichtigt. Davon unabhängig ist anzumerken, dass für eine quantitative oder qualitative Zusammenfassung von Ergebnissen das Vorliegen vergleichbarer Operationalisierungen der Endpunkte erforderlich ist.

Insgesamt liegen für die vorliegende Nutzenbewertung somit ausschließlich Daten zum Endpunkt Gesamtüberleben vor.

## **Ergebnisse**

### ***Mortalität***

#### *Gesamtüberleben*

Für den Endpunkt Gesamtüberleben werden die Ergebnisse der Ereigniszeitanalysen zu den in den Studien KEYNOTE 062 und KEYNOTE 859 jeweils präspezifizierten Datenschnitten dargestellt. Es liegt jeweils eine mäßige Ergebnissicherheit vor.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich in der durchgeführten Metaanalyse ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Pembrolizumab + Chemotherapie im Vergleich zu Placebo + Chemotherapie. Es ergibt sich ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Pembrolizumab + Chemotherapie im Vergleich zu Chemotherapie.

### ***Morbidität***

#### *Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) und Symptomatik (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-STO22)*

Für die Endpunkte der Kategorie Morbidität liegen jeweils keine geeigneten Daten zur Durchführung einer quantitativen oder qualitativen Zusammenfassung vor. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab + Chemotherapie im Vergleich zu Chemotherapie, ein Zusatznutzen ist damit jeweils nicht belegt.

### ***Gesundheitsbezogene Lebensqualität***

#### *EORTC QLQ-C30*

Für den Endpunkte gesundheitsbezogene Lebensqualität, erhoben anhand des EORTC QLQ-C30, liegen keine geeigneten Daten zur Durchführung einer quantitativen oder qualitativen Zusammenfassung vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab + Chemotherapie im Vergleich zu Chemotherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

### ***Nebenwirkungen***

#### *SUEs, schwere UEs (CTCAE-Grad $\geq 3$ ), Abbruch wegen UEs, immunvermittelte SUEs, immunvermittelte schwere UEs (CTCAE-Grad $\geq 3$ ) und Hand-Fuß Syndrom (PT, UEs)*

Für die Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen liegen jeweils keine geeigneten Daten zur Durchführung einer quantitativen oder qualitativen Zusammenfassung vor. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Pembrolizumab + Chemotherapie im Vergleich zu Chemotherapie, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit jeweils 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:

In der Gesamtschau zeigt sich für das Gesamtüberleben ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen. Die Ergebnisse zu den Endpunkten der Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen sind für die vorliegende Nutzenbewertung nicht geeignet. Es wird jedoch selbst beim Vorliegen von Nachteilen bei diesen Endpunkten nicht davon ausgegangen, dass der positive Effekt beim Endpunkt Gesamtüberleben vollständig infrage gestellt wird. Das Ausmaß des Zusatznutzens lässt sich allerdings insgesamt nicht quantifizieren.

Zusammenfassend gibt es für erwachsene Patientinnen und Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen, nicht resezierbaren oder metastasierenden HER2-negativen Adenokarzinom des Magens oder des GEJ mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS  $\geq$  1) in der Erstlinie einen Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie gegenüber Chemotherapie.

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

Tabelle 3: Pembrolizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (mehrseitige Tabelle)

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a, b, c, d</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene mit einem lokal fortgeschrittenen, nicht resezierbaren oder metastasierenden HER2-negativen Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS $\geq$ 1) <sup>e</sup> ; in Kombination mit einer fluoropyrimidin- und platinbasierten Chemotherapie zur Erstlinientherapie	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Cisplatin + Capecitabin</li> <li>oder</li> <li>▪ Oxaliplatin + Capecitabin</li> <li>oder</li> <li>▪ Cisplatin + S-1 (Tegafur/Gimeracil/Oteracil)</li> <li>oder</li> <li>▪ Cisplatin + 5-Fluorouracil (nur für Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom des Ösophagus<sup>f</sup>)</li> <li>oder</li> <li>▪ Cisplatin + 5-Fluorouracil + Folinsäure (nur für Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom des Ösophagus<sup>f</sup>)</li> <li>oder</li> <li>▪ Epirubicin + Cisplatin + Capecitabin</li> <li>oder</li> <li>▪ Epirubicin + Cisplatin + 5-Fluorouracil</li> <li>oder</li> <li>▪ Epirubicin + Oxaliplatin + Capecitabin</li> <li>oder</li> <li>▪ Docetaxel + Cisplatin + 5-Fluorouracil</li> <li>oder</li> <li>▪ Nivolumab in Kombination mit fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie (nur bei Tumoren mit PD-L1-Expression [CPS <math>\geq</math> 5])</li> <li>oder</li> <li>▪ 5-Fluorouracil + Oxaliplatin + Epirubicin (nur für Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom des Ösophagus<sup>f</sup>)</li> </ul>	Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen <sup>g</sup>

Tabelle 3: Pembrolizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (mehrseitige Tabelle)

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a, b, c, d</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass für Patientinnen und Patienten mit nicht resektablem Karzinom eine kurative Behandlung mit definitiver Strahlenchemotherapie nicht in Betracht kommt.</p> <p>c. Die zweckmäßige Vergleichstherapie umfasst mehrere, alternative Therapieoptionen. Dabei stellen einzelne Therapieoptionen gemäß G-BA nur für den Teil der Patientenpopulation eine Vergleichstherapie dar, welche die in Klammern angegebenen Merkmale zu Patienten- und Krankheitscharakteristika aufweist. Die alternativen Therapieoptionen sind nur in dem Bereich als gleichermaßen zweckmäßig anzusehen, in dem die Patientenpopulationen die gleichen Merkmale aufweisen.</p> <p>d. Für den Nachweis des Zusatznutzens für die Gesamtpopulation kann jede Therapieoption herangezogen werden, die keine Einschränkung durch in Klammern angegebene Merkmale zu Patienten- und Krankheitscharakteristika aufweist. Sofern die zweckmäßige Vergleichstherapie mehrere alternative Therapieoptionen ohne Einschränkung umfasst, kann der Zusatznutzen für die Gesamtpopulation gegenüber einer dieser alternativen Therapieoptionen nachgewiesen werden; in der Regel kann dies im Rahmen einer Single-Komparator-Studie erfolgen. Dagegen ist der alleinige Vergleich gegenüber einer Therapieoption, die nur für einen Teil der Patientenpopulation eine Vergleichstherapie darstellt, in der Regel nicht ausreichend, um den Zusatznutzen für die Gesamtpopulation nachzuweisen.</p> <p>e. Die Erstlinientherapie von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen, nicht resezierbaren oder metastasierenden HER2-negativen Adenokarzinoms des GEJ mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS <math>\geq</math> 10) mit Pembrolizumab war bereits Teil einer früheren Nutzenbewertung. Dies hat jedoch keine Konsequenz für die vorliegende Nutzenbewertung.</p> <p>f. Darunter werden in der vorliegenden Bewertung Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom des GEJ gefasst.</p> <p>g. In die Studien KEYNOTE 062, KEYNOTE 590 und KEYNOTE 859 wurden nur Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS von 0 oder 1 eingeschlossen. Es bleibt unklar, ob die beobachteten Effekte auf Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS <math>\geq</math> 2 übertragen werden können.</p> <p>CPS: Combined Positive Score; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status;  G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GEJ: gastroösophagealer Übergang; HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor-2; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>		

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