

DGHO e.V. • Alexanderplatz 1 • 10178 Berlin

Gemeinsamer Bundesausschuss

Gutenbergstraße 13

10587 Berlin

23. April 2024

Stellungnahme zur

Nutzenbewertung des G-BA von Arzneimitteln gemäß § 35a SGB V

Pembrolizumab

**(Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs,
PD-L1-Expression ≥ 1 , HER2-, Erstlinie,
Kombination mit Fluoropyrimidin- und Platin-basierter Chemotherapie)**

veröffentlicht am 2. April 2024

Vorgangsnummer 2024-01-01-D-1024

IQWiG Bericht Nr. 1755

1. Zusammenfassung
2. Einleitung
3. Stand des Wissens
4. Dossier und Bewertung von Pembrolizumab (Keytruda®)
 4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie
 4. 2. Studien
 4. 3. Endpunkte
 4. 3. 1. Überlebenszeit
 4. 3. 2. Morbidität
 4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben / Remissionsrate
 4. 3. 2. 2. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome
 4. 3. 2. 3. Nebenwirkungen
 4. 4. IQWiG Bericht
5. Kombinationstherapie
6. Klinische Bewertung des Nutzens
7. Diskussion
8. Literatur

1. Zusammenfassung

Die frühe Nutzenbewertung von Pembrolizumab (Keytruda®) ist ein weiteres Verfahren der frühen Nutzenbewertung für ein neues Arzneimittel zur systemischen Therapie des Adenokarzinoms des Magens und des gastroösophagealen Übergangs. Pembrolizumab wird angewendet in Kombination mit einer Fluoropyrimidin- und Platin-basierter Chemotherapie zur Erstlinienbehandlung des lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierenden HER2- Adenokarzinoms des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs bei PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS \geq 1). Der G-BA hat das IQWiG mit dem Bericht beauftragt. Subgruppen, zweckmäßige Vergleichstherapie sowie Bewertungsvorschläge sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

Tabelle 1: Vorschläge zum Zusatznutzen von Pembrolizumab

Subgruppen	ZVT (Veröffentlichung auf der Homepage des G-BA)	pU		IQWiG	
		Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit
-	<ul style="list-style-type: none"> • Cisplatin + Capecitabin oder • Oxaliplatin + Capecitabin oder • Cisplatin + S-1 (Tegafur/Gimeracil/Oteracil) oder • Cisplatin + 5-Fluorouracil (Adenokarzinom des Ösophagus) oder • Cisplatin + 5-Fluorouracil + Folinsäure (Adenokarzinom des Ösophagus) oder • Epirubicin + Cisplatin + Capecitabin oder • Epirubicin + Cisplatin + 5-Fluorouracil oder • Epirubicin + Oxaliplatin + Capecitabin oder • Docetaxel + Cisplatin + 5-Fluorouracil oder • Nivolumab + FP- und Platin-basierter Chemotherapie (CPS \geq 5) oder • 5-Fluorouracil + Oxaliplatin + Epirubicin (Adenokarzinom des Ösophagus) 	beträchtlich	Beleg	nicht quantifizierbar	Hinweis

Legende: pU – pharmazeutischer Unternehmer, ZVT – zweckmäßige Vergleichstherapie

Unsere Anmerkungen sind:

- Die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) umfasst alle zugelassenen und in der Versorgung eingesetzten Arzneimittel. Eine Anpassung der ZVT fand am 9. Januar 2024 statt. Basis in der systemischen Erstlinientherapie von Patientinnen und Patienten (Pat.) mit lokal fortgeschrittenem, nicht resezierbarem oder metastasiertem, HER2-negativem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs ist die Chemotherapie-Doublette aus einem Fluoropyrimidin (5-Fluorouracil oder Capecitabin, FP) und einem Platinanalogon (Cisplatin oder Oxaliplatin). Mehrheitlich wird Oxaliplatin aufgrund des besseren Sicherheits- und Nebenwirkungsprofils eingesetzt. Bei der Wahl der Systemtherapie für Adenokarzinome des oberen GI Traktes spielt die Lokalisation „gastroösophagealer Übergang“ oder „Magen“ keine entscheidende Rolle.
- Basis der frühen Nutzenbewertung sind die Daten der internationalen, randomisierten, Placebo-kontrollierten Studie KEYNOTE 859 zum Vergleich einer Kombination von Pembrolizumab mit FP- und Platin-haltiger Chemotherapie vs der Chemotherapie. Die Daten werden ergänzt mit Ergebnissen der Studien KEYNOTE 062 und KEYNOTE 590.
- Die Hinzunahme von Pembrolizumab führte zur Steigerung der Ansprechrate, zur signifikanten Verlängerung des progressionsfreien Überlebens, sowie zur signifikanten und nachhaltigen Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit.

- Das Nebenwirkungsprofil von Pembrolizumab entspricht den bisherigen Erfahrungen. Die Rate von Therapieabbrüchen aufgrund unerwünschter Ereignisse lag im Pembrolizumab-Arm höher als im Placebo-Arm.
- In der Bewertung des klinischen Nutzens auf der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale v1.1 erhält Pembrolizumab aus der Studie KEYNOTE 859 den Grad 4 (Skala 1 (niedrig) – 5 (hoch)).

Die Immuncheckpoint-Inhibitoren gehören bei Pat. mit HER2-, PD-L1+, fortgeschrittenem Adenokarzinom von Magen oder gastroösophagealem Übergang jetzt zum Standard in der Erstlinientherapie.

2. Einleitung

Das Magenkarzinom gehört zu den häufigen malignen Erkrankungen. Wie in anderen Teilen der westlichen Welt nimmt die Inzidenz auch in Deutschland in den letzten Jahrzehnten kontinuierlich ab. Männer sind doppelt so häufig betroffen wie Frauen. Die Prognose der Pat. wird vor allem vom Stadium, aber auch von Histologie, Allgemeinzustand und Komorbidität bestimmt.

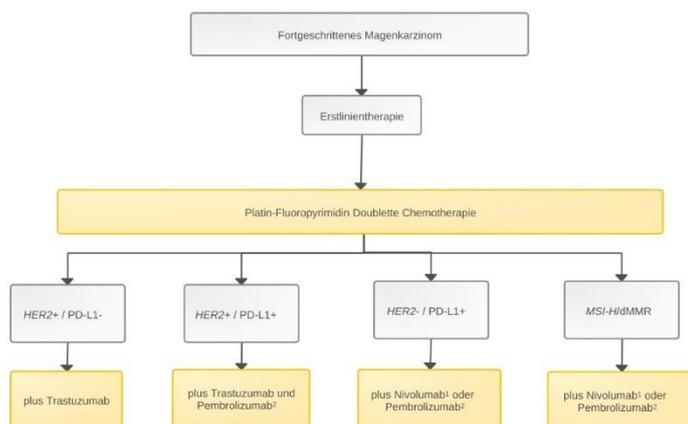
In frühen und lokal begrenzten Stadien ist der Therapieanspruch kurativ, im metastasierten Stadium besteht nach dem heutigen Stand des Wissens keine kurative Therapieoption [1-3]. Vor Einleitung einer systemischen Therapie im fortgeschrittenen/metastasierten Stadium ist der HER2 Status zu überprüfen, da dieser Auswirkungen auf die Therapiemöglichkeiten hat.

3. Stand des Wissens

Ein aktueller Therapiealgorithmus ist in Abbildung 1 dargestellt.

Abbildung 1: Erstlinientherapie des fortgeschrittenen Magenkarzinoms [2]

Algorithmus für die Erstlinientherapie des fortgeschrittenen Magenkarzinoms



Legende:

¹ Nivolumab in Europa zugelassen bei PD-L1 CPS ≥ 5 entsprechend Checkmate-649-Studie; ² Pembrolizumab in Europa zugelassen bei Adenokarzinomen des Ösophagus bei PD-L1 CPS ≥ 10 entsprechend Keynote-590-Studie und bei HER2 negativen und HER2 positiven Adenokarzinomen des Magens und ösophago-gastralen Übergangs bei PD-L1 CPS ≥ 1 entsprechend Keynote-859-Studie und Keynote 811-Studie.

Pembrolizumab ist ein Anti-PD-L1-Antikörper. Pembrolizumab ist bereits zugelassen zur Monotherapie des nicht-resezierbaren oder metastasierten Magenkarzinoms mit hochfrequenter Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H) oder mit einer Mismatch-Reparatur Defizienz (dMMR) und einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach einer vorherigen Therapie.

Daten aus Phase-III-Studien zur Kombination mit Chemotherapie in der Erstlinientherapie des HER2-Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

Tabelle 2: Therapie mit Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie bei Pat. mit HER2-, PD-L1+, fortgeschrittenem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergang

Studie	Risikogruppe	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	RR ²	PFÜ ³ (HR ⁴)	ÜLZ ⁵ (HR ³)
KEYNOTE 859 [4]	fortgeschritten nicht resezierbar, oder metastasiert, HER2-, PD-L1 ≥1	Cisplatin + 5FU oder Oxaliplatin + Capecitabin	Cisplatin + 5FU oder Oxaliplatin + Capecitabin + Pembrolizumab	1235	42,6 ⁶ vs 51,8 p = 0,001	5,6 vs 6,9 0,73 ⁷ p < 0,001	11,4 vs 13,0 0,75 p < 0,001
KEYNOTE 590 [5]	fortgeschritten nicht resezierbar, oder metastasiert, HER2-, PD-L1 ≥1	Cisplatin + 5FU	Cisplatin + 5FU + Pembrolizumab	80	23,3 ⁶ vs 43,2 p = 0,064	6,1 vs 6,3 0,68 p = 0,164	10,1 vs 12,7 0,78 p = 0,324
KEYNOTE 062 [6]	fortgeschritten nicht resezierbar, oder metastasiert, HER2-, PD-L1 ≥1	Cisplatin + 5FU oder Capecitabin	Cisplatin + 5FU oder Capecitabin + Pembrolizumab	505	37,2 ⁶ vs 49,4 p = 0,006	6,6 vs 6,9 0,83 p = 0,053	11,1 vs 12,5 0,85 p = 0,075

¹ N - Anzahl Pat.; ² RR - Remissionsrate in %; ³ PFÜ - progressionsfreie Überlebenszeit, in Monaten; ⁴ HR - Hazard Ratio; ⁵ ÜLZ - Gesamtüberlebenszeit, in Monaten; ⁶ Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für neue Therapie; ⁷ Hazard Ratio für neue Therapie; ⁸ n.e. – Median nicht erreicht;

4. Dossier und Bewertung von Pembrolizumab

4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)

Aus den Unterlagen geht hervor, dass es im Verlauf des Verfahrens eine Änderung der ZVT gab. In der Versorgung wird als Chemotherapie eine Doublette empfohlen. Diese beinhaltet

- Fluoropyrimidin: 5-FU, Capecitabin
- Platin: Cisplatin, Oxaliplatin

Zahlreiche randomisierte und kontrollierte Studien zeigen mindestens Gleichwertigkeit von Oxaliplatin und Cisplatin hinsichtlich der Wirksamkeit (Ansprechrate, Progressions-freies und Gesamtüberleben) bei Patienten mit Magenkarzinom im fortgeschrittenen Stadium. Oxaliplatin zeigt im Vergleich zu Cisplatin ein insgesamt besseres Sicherheits- und Nebenwirkungsprofil. Vorteile von Oxaliplatin sind eine geringere Rate und Schwere von Übelkeit und Erbrechen, deutlich seltener Schädigung der Niere und keine Schädigung des Gehörs. Oxaliplatin hat sich deshalb, und auch wegen der einfacheren Anwendbarkeit, in der klinischen Routineversorgung in Deutschland, Europa und weiten Teilen der Welt durchgesetzt.

Oxaliplatin hat auch in der Therapie von Patientinnen und Patienten mit Magenkarzinom im fortgeschrittenen Tumorstadium das ältere und nebenwirkungsreichere Cisplatin weitgehend ersetzt.

4. 2. Studien

Im Zentrum der frühen Nutzenbewertung steht die Studie KEYNOTE 859. Deutsche Zentren waren an der Studie beteiligt. Die Ergebnisse wurden in Peer-Review-Journals publiziert [4]. Im Dossier wird die zulassungsrelevante Population der PD-L1-positiven Pat. ausgewertet.

Darüber hinaus werden im Dossier Daten aus den randomisierten Studien KEYNOTE 062 [6] und KEYNOTE 590 [5] präsentiert.

4. 3. Endpunkte

4. 3. 1. Überlebenszeit

Die Gesamtüberlebenszeit ist der wichtigste Parameter bei Pat. mit rezidiviertem/refraktärem Magenkarzinom. Die Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit war der primäre Endpunkt von KEYNOTE 859. Die Hinzunahme von Pembrolizumab führte zur signifikanten Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit. Der Effekt ist nachhaltig: nach 30 Monaten wird der Anteil von überlebenden Pat. mit 23,7% im Pembrolizumab- und mit 13,4% im Placebo-Arm berechnet.

4. 3. 2. Morbidität

4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben / Remissionsrate

Das progressionsfreie Überleben war einer der sekundären Endpunkte von KEYNOTE 859. Er wurde signifikant verlängert (HR 0,73; Median 1,3 Monate).

In den drei ausgewerteten Studien lagen die Ansprechraten zwischen 43,2 und 51,8%. Sie lagen oberhalb der Remissionsraten der Kontrollarme.

4. 3. 2. 2. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome

Lebensqualität und Patient-Reported-Outcome wurden mittels der validierten Fragebogens EORTC-QLQ-C30 und EORTC-QLQ-STO22 erhoben. Hier zeigen sich nur wenige Veränderungen. Aus den vorgelegten Daten im Dossier lassen sich Veränderungen zugunsten von Pembrolizumab bei der Zeit bis zur ersten klinischen Verschlechterung erkennen.

4. 3. 3. Nebenwirkungen

Schwere unerwünschte Ereignisse traten in KEYNOTE 859 bei 76,1% der Pat. im Pembrolizumab- und bei 68,2% im Placebo-Arm auf. Die Rate von Therapieabbrüchen aufgrund von Nebenwirkungen lag bei 34,1% im Pembrolizumab versus 27,3% im Placebo-Arm.

4. 4. Bericht des IQWiG

Im Bericht des IQWiG wird der Zusatznutzen von Pembrolizumab bei der Gesamtüberlebenszeit mit ‚erheblich‘ bewertet. Die vorgelegten Daten zu den Endpunkten der Morbidität, der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu den Nebenwirkungen werden als nicht geeignet angesehen. Diese Einschätzung führt in der Gesamtbewertung dazu, dass in der Nutzen-Schaden-Abwägung insgesamt eine Quantifizierung des Zusatznutzens nicht möglich sei.

Bei der Wahl der Systemtherapie für Adenokarzinome des oberen GI Traktes spielt die Lokalisation gastroösophagealer Übergang oder Magen keine entscheidende Rolle. Abhängig von Risikoprofil, Vorerkrankungen und Nebenwirkungsprofil des individuellen Patienten werden sowohl Cisplatin, wie auch Oxaliplatin in den Kombinationen Cisplatin/5-FU, Cisplatin/Capecitabin, Oxaliplatin/5-FU, Oxaliplatin Capecitabin als Standardtherapien sowohl bei Karzinomen des gastroösophagealen Übergangs als auch bei Magenkarzinomen eingesetzt. Kombinationen mit Epirubicin werden nur noch in Ausnahmen verwandt.

7. Literatur

1. Interdisziplinäre S3-Leitlinie: Magenkarzinom - Diagnostik und Therapie der Adenokarzinome des Magens und ösophagogastralen Übergangs. Registernummer 032 - 009OL, August 2019. https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-009L_S3_Magenkarzinom_Diagnostik_Therapie_Adenokarzinome_oesophagogastraler_Uebergang_2019-12.pdf
2. Lordick F et al.: Magenkarzinom. Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH, Status März 2024. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/magenkarzinom/@@guide-line/html/index.html>
3. Lordick F, Carneiro F, Cascinu S et al.: Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 33:1005-1020, 2022. DOI:10.1016/j.annonc.2022.07.004
4. Rha SY, Oh DY, Yañez P et al. Pembrolizumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy for HER2-negative advanced gastric cancer (KEYNOTE-859): a multicentre, randomised, double-blind, phase 3 trial. Lancet Oncol 24:1181-1195, 2023. DOI:10.1016/S1470-2045(23)00515-6
5. Sun JM, Shen L, Shah MA, et al; KEYNOTE-590 Investigators. Pembrolizumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for first-line treatment of advanced oesophageal cancer (KEYNOTE-590): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. Lancet 398:759-771, 2021. DOI:10.1016/S0140-6736(21)01234-4
6. Shitara K, van Cutsem E, Bang YJ et al.: Efficacy and Safety of Pembrolizumab or Pembrolizumab Plus Chemotherapy vs Chemotherapy Alone for Patients With First-line, Advanced Gastric Cancer: The KEYNOTE-062 Phase 3 Randomized Clinical Trial. JAMA Oncol 6:1571:1580, 2020. DOI: [10.1001/jamaoncol.2020.3370](https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2020.3370)
7. [ESMO-MCBS Scorecards | ESMO](#)

Stellungnehmer

Diese Stellungnahme wurde von Prof. Dr. Bernhard Wörmann in Kooperation mit Prof. Dr. Florian Lordick (Universitätsklinikum, Universitäres Krebszentrum Leipzig UCCL, Leipzig) und PD Dr. Peter Thuss-Patience (Klinikum im Friedrichshain, Berlin), erarbeitet.