

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 Trastuzumab,
Fluoropyrimidin- und Platin-basierter Chemotherapie)**

veröffentlicht am 2. April 2024

Vorgangsnummer 2024-01-01-D-1023

IQWiG Bericht Nr. 1752

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 Trastuzumab sowie einer Fluoropyrimidin- und Platin-basierten 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 Trastuzumab Pembrolizumab

Subgruppen	ZVT	pU		IQWiG	
		Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit
-	Trastuzumab + Capecitabin und Cisplatin oder Trastuzumab + 5-FU und Cisplatin	beträchtlich	Hinweis	nicht belegt	-

Legende: pU – pharmazeutischer Unternehmer, ZVT – zweckmäßige Vergleichstherapie

Unsere Anmerkungen sind:

- Die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie umfasst alle zugelassenen Arzneimittel. Sie enthält jetzt keine Oxaliplatin-haltigen Therapieschemata. Das entspricht nicht der Versorgung. 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). 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 Kombination mit 5-FU als auch Capecitabin eingesetzt. Mehrheitlich werden Kombinationen mit Oxaliplatin verwendet. Es ist schwer nachvollziehbar, warum Oxaliplatin als Kombinationstherapie im Verfahren zu Nivolumab in der Erstlinientherapie aufgeführt wurde, aber in diesem Verfahren nicht akzeptiert wird (Vorgangsnummer 2021-12-01-D-762).
- Basis der frühen Nutzenbewertung sind die Daten der internationalen, randomisierten, Placebo-kontrollierten Studie KEYNOTE 811 zum Vergleich einer Kombination von Pembrolizumab mit Trastuzumab sowie FP- und Platin-haltiger Chemotherapie vs Trastuzumab plus Chemotherapie.
- Die Hinzunahme von Pembrolizumab führte zur Steigerung der Ansprechrate, zur signifikanten Verlängerung des progressionsfreien Überlebens und 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 811 den Grad 2 (Skala 1 (niedrig) – 5 (hoch)).

Die Immuncheckpoint-Inhibitoren gehören auch 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.

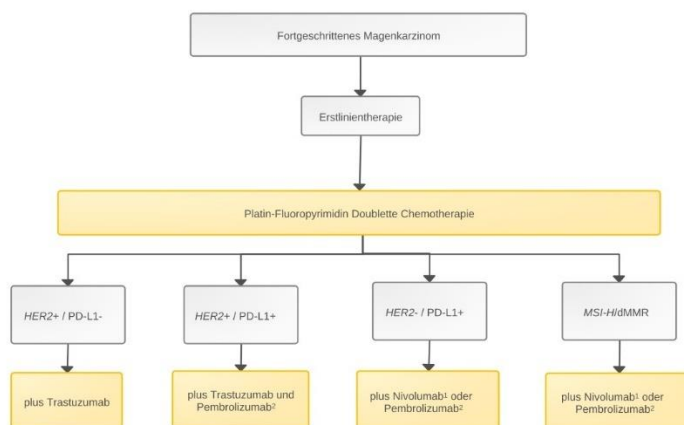
In frühen und lokal begrenzten Stadien ist der Therapieanspruch kurativ, im metastasierten Stadium besteht nach dem heutigen Stand des Wissens keine kurative Therapieoption [1-3]. Vor Einleitung einer systemischen Therapie im fortgeschrittenen/metastasierten Stadium ist der HER2 Status zu überprüfen, 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 war 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. Pembrolizumab ist ebenfalls zugelassen in der Erstlinientherapie des fortgeschrittenen, HER2- Magenkarzinoms.

Daten aus Phase-III-Studien zur Kombination mit Trastuzumab und 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	ÜLZ ⁵
--------	--------------	-----------	---------------	----------------	-----------------	------------------	------------------

						(HR ⁴)	(HR ³)
KEYNOTE 811 [4]	fortgeschritten nicht resezierbar, oder metastasiert, HER2+, PD-L1 ≥1	Cisplatin + 5FU oder Oxaliplatin + Capecitabin	Cisplatin + 5FU oder Oxaliplatin + Capecitabin + Pembrolizumab	594	58,4 ⁶ vs 73,2 p = 0,001	7,3 vs 10,9 0,69 ⁷ p < 0,001	15,7 vs 20,0 0,77 p = 0,007

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)

Standard in der Erstlinienchemotherapie des fortgeschrittenen nichtresezierbaren oder metastasierten Adenokarzinom von Magen oder gastroösophagealem Übergang ist eine Chemotherapie-Doublette. Diese beinhaltet

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

Zahlreiche randomisierte und kontrollierte Studien zeigen mindestens Gleichwertigkeit von Oxaliplatin und Cisplatin hinsichtlich der Wirksamkeit (Ansprechraten, 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.

4. 2. Studien

Basis der frühen Nutzenbewertung ist die internationale, randomisierte, Placebo-kontrollierte Studie KEYNOTE 811. 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.

4. 3. Endpunkte

4. 3. 1. Überlebenszeit

Die Gesamtüberlebenszeit ist der wichtigste Parameter bei Pat. mit rezidiviertem/refraktärem Magenkarzinom. Die Gesamtüberlebenszeit war einer der beiden ko-primären Endpunkte von KEYNOTE 811. Die Hinzunahme von Pembrolizumab führte zur signifikanten Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit. Der Effekt ist nachhaltig: nach 24 Monaten wird der Anteil von überlebenden Pat. mit 42,5% im Pembrolizumab und mit 35,8% im Placebo-Arm berechnet.

4. 3. 2. Morbidität

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

Das progressionsfreie Überleben war einer der beiden ko-primären Endpunkte von KEYNOTE 811. Sie wurde signifikant verlängert (HR 0,69; Median 3,6 Monate).

Die Ansprechrate lag bei 73,2%.

4. 3. 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. Beim Endpunkt ‚soziale Funktion‘ ergibt sich ein signifikanter Effekt zuungunsten von Pembrolizumab, bei der emotionalen Funktion ein signifikanter Effekt zugunsten von Pembrolizumab.

4. 3. 3. Nebenwirkungen

Schwere unerwünschte Ereignisse traten in der Gesamtpopulation von KEYNOTE 811 bei 58% der Pat. im Pembrolizumab- und bei 51% im Placebo-Arm auf. Die häufigsten Nebenwirkungen waren Diarrhoe, Übelkeit und Anämie. Diese traten in den beiden Studienarmen gleich häufig auf.

Die Rate von Therapieabbrüchen aufgrund von Nebenwirkungen lag bei 42,6% im Pembrolizumab-versus 36,6% im Placebo-Arm.

4. 4. Bericht des IQWiG

Die Bewertung fokussiert auf die Verwendung von CAPOX in der Zulassungsstudie. Oxaliplatin ist nicht in der ZVT aufgeführt. Dies führt in der Bewertung des IQWiG dazu, dass in der Nutzen-Schaden-Abwägung insgesamt eine Quantifizierung des Zusatznutzens nicht möglich sei.

Die Kombination Capecitabin + Oxaliplatin ist nicht in der ZVT abgebildet, wurde aber vom IQWiG in mindestens einem früheren Verfahren zum fortgeschrittenen Magenkarzinom mitbewertet.

Der Bericht wurde ohne Beteiligung von Pat. erstellt.

5. Kombinationstherapie

Pembrolizumab wird regelhaft in Kombination mit Trastuzumab sowie einer Fluoropyrimidin- und Platinhaltigen Chemotherapie eingesetzt.

6. Klinische Bewertung des Nutzens

Wissenschaftliche medizinische Fachgesellschaften haben in den letzten Jahren validierte Instrumente für eine Bewertung des klinischen Nutzens neuer Arzneimittel unter Patienten-orientierten Gesichtspunkten entwickelt. In Kooperation mit der European Society for Medical Oncology (ESMO) ergänzen wir unsere Stellungnahme mit der Bewertung von Pembrolizumab anhand der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS) Version 1.1. Diese sieht bei Arzneimitteln für die nicht-kurative Therapie eine Einteilung von 1 (niedrig) bis 5 (hoch) vor [5].

ESMO-MCBS v1.1 Pembrolizumab: 2

Hier ist allerdings zu beachten, dass diese Bewertung auf der Publikation der ITT-Population und nicht auf der zulassungskonformen Population der Pat. mit PD-L1 positiven Tumoren beruht.

7. Diskussion

Diese frühe Nutzenbewertung von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie in der Erstlinientherapie von Pat. mit HER2+, fortgeschrittenem/nicht resezierbarem oder metastasiertem Adenokarzinom von Magen oder gastroösophagealem Übergang ist komplex. Dazu tragen mehrere Faktoren bei.

Subgruppen

Wir begrüßen ausdrücklich, dass eine in früheren Verfahren durchgeführte Subgruppenbildung mit Differenzierung von Magenkarzinom und Karzinomen des gastroösophagealem Übergang in dieses Verfahren nicht übernommen wurde.

Studie

Die Zulassungsstudie KEYNOTE 811 war nicht auf die Zulassungspopulation der PD-L1 positiven Pat. ausgerichtet. Entsprechend enthält die Publikation mehr Pat. Das führt in der ESMO MCBS auch zu einem falschen Eindruck, weil diese Auswertung sich an der ITT orientiert und nicht an den PD-L1+ Pat.

Ergebnisse

Pat. mit fortgeschrittenem, HER2+ Adenokarzinom von Magen oder gastroösophagealem Übergang haben inzwischen eine bessere Prognose als Pat. mit HER2- Karzinom. Das zeigt sich auch im Vergleich der Studien KEYNOTE 859 und KEYNOTE 811. Die Remissionsrate von >70% ist herausragend. Auch eine Überlebensrate von >40% nach 2 Jahren wäre noch vor 5 Jahren nicht vorstellbar gewesen. Dennoch zeigt sich noch ein weiterhin bestehender, ungedeckter Bedarf zur Nachhaltigkeit der Ergebnisse.

Vergleichstherapie

Der G-BA hat in der jetzt aufgeführten ZVT das Schema Capecitabin / Oxaliplatin (CAPOX / XELOX) herausgenommen. Diese Festlegung orientiert sich vermutlich strikt an den Zulassungsbestimmungen. Sie reflektiert allerdings nicht die Versorgungsrealität. Oxaliplatin hat ein anderes, für die meisten Pat. günstigeres Nebenwirkungsspektrum. Das wird auch in KEYNOTE 811 deutlich: 85% der Pat. erhielten ein Oxaliplatin-haltiges Chemotherapie-Regime, nur 15% ein Cisplatin-haltiges Regime.

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. Janjigian YY, Kawazoe A, Bai X 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 402:2197-2208, 2023. DOI: [10.1016/S0140-6736\(23\)02033-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)02033-0)

5. [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.